

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ ИМ. ПРОФ. Н.Н.ПЕТРОВА**

**Лазерная селективная гипертермия в лечении
злокачественных новообразований**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2002

АННОТАЦИЯ

В методических рекомендациях приведены научное обоснование, показания и техника выполнения лазерной селективной гипертермии как нового метода лечения злокачественных новообразований некоторых наружных локализаций с помощью нового отечественного полупроводникового лазера «Аткус-15». Лазер «Аткус-15» разработан и производится АО «Полупроводниковые приборы» (Санкт-Петербург). Представлены апробированные в ходе клинических испытаний в двух ведущих медицинских учреждениях Санкт-Петербурга методы лечения злокачественных новообразований рака и базальноклеточного рака кожи, первичных и метастатических меланом кожи, рецидивов и внутрикожных метастазов рака молочной железы, новообразований бронхов, пищевода, желудка, 12-перстной кишки. Полученные результаты селективной лазерной гипертермии злокачественных новообразований свидетельствуют о перспективности этого метода как самостоятельного, так и в качестве компонента комбинированного вида лечения. В ряде случаев лазерная гипертермия может стать методом выбора.

Методические рекомендации предназначены для врачей-онкологов, специалистов в области лазерной хирургии.

Учреждение разработчик: ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова

Авторы: к.м.н. М.Л.Гельфонд, д.м.н., профессор А.С.Барчук

ВВЕДЕНИЕ

Экспериментально установлено, что цитотоксический эффект, обусловленный термической инактивацией протеинов и повреждением цитоплазматических мембран, развивается в температурном критическом интервале 42,5-43°C.

Из-за патологического строения сосудов злокачественных опухолей при повышении ее температуры не только полностью отсутствует увеличение скорости и объема кровотока и, связанное с этим, увеличение теплоотдачи, а наоборот, развиваются сосудистый стаз и многочисленные тромбозы, и, как следствие, значительное повышение температуры. В противоположность этому в нормальных тканях скорость перфузии и вместе с ней теплоотдача линейно возрастает с ростом температуры. Именно этот феномен и определяет избирательность (селективность) перегрева опухолевых тканей по сравнению с нормальными.

Нарушение кровотока в солидных опухолях и хроническая гипоксия значительно повышают термочувствительность опухолевых клеток и уже при температуре 43,5°C, к которой толерантны нормальные ткани, происходят необратимые повреждения клеток опухоли. Если большинство работ относится к разработке таких методов гипертермии, как микроволновая, радиочастотная и ультразвуковая, то в настоящее время с созданием современных образцов лазерной техники и волоконных оптических систем появилась возможность разработки принципиально новых медицинских технологий, способных улучшить результаты лечения даже распространенных неопластических процессов.

Внедрение полупроводниковых (диодных) лазеров стало исключительно важным событием в клинической практике, так как эти лазеры при достаточной мощности излучения характеризуются портативностью, питанием от обычной бытовой электросети, воздушным охлаждением. Предварительные экспериментальные исследования, по сравнительной оценке взаимоотношений излучения неодимового и полупроводникового лазеров с биотканями показало, что наряду со многими однотипными эффектами, использование полупроводникового лазера с длиной волны излучения 810 нм обладает рядом особенностей, среди которых наиболее существенными являются меньшая зона vaporизации и коагуляционного некроза вокруг торца световода. Вместе с тем, излучение диодного лазера сопровождается большей по объему зоной гипертермии тканей, приводящей впоследствии к тепловому некрозу опухоли. Одним из преимуществ лазерной селективной гипертермии перед традиционными методами гипертермии является возможность достижения нагрева в строго заданном объеме и конфигурации опухоли.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Формула метода:

Впервые на основании собственных экспериментальных и клинических исследований даются рекомендации по способу лечения новообразований путем воздействия на них лазерным излучением, отличающийся тем, что первоначально определяют значение плотности мощности излучения, при котором появляется коагуляция облучаемых тканей, и затем производят облучение с плотностью мощности ниже этого значения. (Патент Российской Федерации на изобретение № 2134603 от 20 августа 1999 г.).

МАТЕРИАЛЬНО - ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Для осуществления метода используется аппарат «АТКУС-15». Аппарат лазерный медицинский «Аткус-15» является лазерным изделием класса 4 в соответствии с ГОСТ Р 50723-94 и СанПиН5804-91 и предназначен для микроинвазивной контактной коагуляции тканей в общей и эндоскопической хирургии, оториноларингологии, гинекологии и онкологии. Длина волны излучения $0,81^{+0,03}$ мкм. Диапазон регулирования выходной мощности в непрерывном режиме от 0,5 до 15 Вт. Оптическое волокно: кварц-полимерное с диаметром светонесущей жилы 600 мкм и числовой апертурой 0,35. Диапазон регулирования длительности импульсов лазерного излучения от 0,05 до 10с. Диапазон регулирования скважности импульсов от 2 до 99. Диапазон регулирования времени облучения от 1сек. до 30 мин.

В НИИ онкологии им.проф.Н.Н.Петрова МЗ РФ после фундаментальных экспериментальных исследований проведена клиническая апробация метода селективной лазерной гипертермии при лечении злокачественных новообразований. Кроме того, выполнены экспериментально-клинические испытания отечественного полупроводникового лазера АТКУС-15 (АО «Полупроводниковые приборы»).

Математическое обоснование селективности лазерных воздействий.

Математическое обоснование возможности поражения опухолевой ткани при лазериндуцированной гипертермии сделано группой к.ф-м.наук В.А.Овсянниковым. Расчеты позволяют определить размеры участка опухолевой ткани, в котором происходит нагрев до заданной температуры; количество таких участков для поражения всего объема новообразования; величину пороговой плотности мощности, при которой начинается повреждающая гипертермия; длительность сеанса облучения.

При использовании лазерного излучения для лечения различных заболеваний важной задачей является определение величины лазерной энергии, доставляемой на раз-

личные глубины в различные типы биотканей (кожа, мышцы, кровь, костный мозг и т.д.), то есть задача дозировки поглощаемой лазерной энергии.

- При проведении расчетов переноса излучения в биотканях необходимо знание оптических параметров биотканей: коэффициентов поглощения и рассеяния, фактора анизотропии рассеяния, коэффициентов преломления. Экспериментальное определение оптических параметров представляет собой серьезную проблему и до настоящего времени имеющиеся в литературе данные нельзя отнести к абсолютно надежным. Вместе с тем, излучение ближнего ИК-диапазона 700-1200 нм (т.н. окно «оптической прозрачности тканей») характеризуется наибольшей глубиной проникновения в биоткань.

- Уравнение теплового баланса для биоткани.

Для анализа тепловых процессов в биоткани рассматривается биотепловое уравнение, которое записывается в цилиндрических координатах r и z , так как лазерное излучение обычно характеризуется цилиндрической симметрией. Это уравнение имеет следующий вид:

$$\rho \frac{\partial U}{\partial t} = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r (\lambda_r \frac{\partial T}{\partial r})) + \frac{\partial}{\partial z} (\lambda_z \frac{\partial T}{\partial z}) + Q_s (r, z) - Q_w (r, z)$$

Где V – внутренняя энергия в слое ткани: T – температура в слое ткани: λ - теплопроводность ткани: ρ - плотность ткани: C – теплоемкость ткани: Q_s – лазерный нагрев: Q_m – тепло клеточного метаболизма: Q_w – перфузия (кровоток)

Одним из основных направлений в изыскании путей повышения эффективности лечения является искусственное повышение избирательности поглощения лазерного излучения. Этого можно достигнуть путем увеличения мощности аппарата, облучением окружающих тканей для развития сосудистого стаза и многократным сканированием опухолевого узла. Однако, существуют и другие варианты решения этой задачи.

Исходя из результатов экспериментальных исследований в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова и Медицинской Академии последипломного образования были проведены клинические испытания метода лазериндуцированной термотерапии опухолей на добровольцах, имевших гистологически доказанные новообразования различного гистогенеза и локализации. Для этих целей использован полупроводниковый лазер с регулируемой выходной мощностью от 0 до 15 Вт. Излучение к облучаемому объекту подводилось с помощью волоконной оптической системы и специально разработанной для этих целей оптической насадкой, обеспечивающей равномерную засветку поля облучения с минимальными размерами 7,5x7,5мм. Клинические испытания проводились в соответствии со специально разработанным протоколом. Всего подверглось лечению 65 больных. Для отработки режимов и технологии облучения в протокол были включены больные с опухолями наружных локализаций.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Методика селективной лазерной гипертермии при лечении некоторых локализаций злокачественных новообразований

Наряду с широко представленным в отечественной и зарубежной клинической практике методом интерстициальной гипертермии опухолей, при котором световод погружается в опухоль и производится ее коагуляция, а зачастую и карбонизация тканей вокруг световода, селективная гипертермия предусматривает дистанционное лазерное сканирование опухоли с помощью прилагаемой к аппарату оптической насадки, путем такого подбора плотности мощности и времени облучения, чтобы ее температура повышалась в пределах 50-60°C. Как правило, это достигается при выходной мощности аппарата «Аткус-15» 6-8 Вт. При этом наблюдается выделение пузырьков воздуха (газовая фаза) из крови в сосудах и межтканевой жидкости (жидкая фаза) новообразования. Последующие сеансы облучения с целью предотвращения коагуляционного некроза и карбонизации ткани из-за потери опухолью жидкости и уменьшения теплоотдачи, а также снижения кровотока требуют уменьшения мощности излучения в среднем на 2-4 Вт. Уже через 24 часа после первого лечебного сеанса, как правило, отмечается сосудистый стаз и тромбоз с нарушением кровоснабжения опухоли и значительное уменьшение ее размеров. Последующие

сеансы облучения усугубляют наступившие изменения, приводя к полному или значительному лизису опухолевой ткани.

1. Лечение базальноклеточного рака кожи

Таблица 1

Алгоритм селективной гипертермии и параметры лазерного излучения при лечении базальноклеточного рака кожи

Параметры	Численные значения
Размеры поля облучения (при использовании оптической насадки)	1,0x1,0 см
Выходная мощность лазера в начале курса лечения	6-9 Вт
Плотность мощности излучения в начале курса лечения	6-9 Вт\см ²
Длительность облучения одного поля	6-8 мин.
Доза облучения на одно поле в конце сеанса	2,2-4,3 КДж\ см ²
Выходная мощность лазера при втором и последующих сеансах	4-6 Вт
Длительность облучения одного поля	6 мин
Число сеансов лечения	6-8
Суммарная доза облучения на одно поле в конце курса лечения	8,6 – 17,3 КДж\ см ²

2. Лечение первичных меланом кожи.

Таблица 2

Алгоритм селективной гипертермии и параметры лазерного излучения при лечении меланом кожи

Параметры	Численные значения
Размеры поля облучения (при использовании оптической насадки)	1,0x1,0см

Выходная мощность лазера в начале курса лечения для пигментированных опухолей для беспигментных опухолей	3-5 Вт 4-6 Вт
Плотность мощности излучения в начале курса лечения для пигментированных опухолей для беспигментных опухолей	3-5 Вт\см ² 4-6 Вт\ см ²
Длительность облучения одного поля	7-10 мин.
Доза облучения на одно поле в конце сеанса	1,3-3,6 КДж\ см ²
Выходная мощность лазера при втором и последующих сеансах для пигментированных опухолей для беспигментных опухолей	3-4Вт 4-5 Вт
Плотность мощности излучения при втором и последую- щих сеансах для пигментированных опухолей для беспигментных опухолей	3-4 Вт\см ² 4-5 Вт\см ²
Длительность облучения одного поля	7-10 мин.
Число сеансов лечения	6-8
Суммарная доза облучения на одно поле в конце курса лечения	7,5 – 24 КДж\ см ²

Селективную гипертермию при лечении внутрикожных и подкожных метастазов можно сочетать с полихимио- и гормонотерапией (особенно при лечении метастазов и рецидивов новообразований молочной железы.

4.Эндоскопическая интерстициальная гипертермия опухолей трахеи и бронхов.

При необходимости устранения обтурации просвета трахеи и крупных бронхов целесообразно использование полупроводникового лазера АТКУС-15 для интерстициальной гипертермии опухоли. Световод через биопсийный канал эндоскопа подводится

к поверхности опухоли. При этом следует следить за тем, чтобы торец световода находился не ближе 6-10 мм от оптики фибробронхоскопа. Включается генерация излучения при выходной мощности 8-10 Вт. После изменения цвета поверхности новообразования (побеления слизистой) световод погружается в паренхиму опухоли и производится интерстициальная гипертермия. При этом отчетливо наблюдается «закипание» крови в сосудах и межклеточной жидкости опухоли. После экспозиции в 15-20 сек. световод при **выключенной генерации излучения** извлекается из опухоли (для предотвращения повреждения биопсийного канала и оптики эндоскопа), после чего при отсутствии признаков кровотечения удаляется эндоскоп. Если на поверхности опухоли появились признаки геморрагии, то ее поверхность облучается в дистанционном режиме до полного и устойчивого прекращения кровотечения.

Контрольное эндоскопическое исследование проводится через 3 дня. При необходимости сеанс гипертермии повторяется. Лазерные воздействия могут успешно сочетаться с брахитерапией и/или дистанционной лучевой терапией.

5. Интерстициальная гипертермия опухолей пищевода, желудка и 12- перстной кишки

Техника выполнения лазерной интерстициальной гипертермии при неопластическом поражении пищевода, желудка и 12-перстной кишки аналогична технике эндоскопических операций при рака трахеобронхиального дерева, однако, учитывая иной характер и толщину стенок этих органов, выходная мощность лазерного излучения должна быть уменьшена до 6-8 Вт.

6. Гипертермия рецидивов опухоли и метастазов в области головы и шеи.

После проведения клинического обследования и морфологической верификации процесса планируется и выбирается методика лазерного лечения. Могут использоваться

ся как методы интерстициальной, так и дистанционной гипертермии опухоли или их сочетание. С большой осторожностью следует проводить лечение опухолевых образований в проекции крупных сосудов. При проведении дистанционной гипертермии формируются поля облучения, При этом границы лазерного воздействия должны выходить за границы видимого края опухолевого узла на расстояние 1-1,5см. Облучение проводится с помощью конусовидной насадки с размером поля облучения 10x10 см. Мощность излучения устанавливается с учетом болевой переносимости и при первом сеансе, как правило, составляет 5-6 Вт. Экспозиция на поле облучения 8-10 мин. Следует избегать теплового повреждения кожи в зоне облучения. Последующие сеансы облучения проводится с интервалом в один день. Мощность излучения при повторных сеансах уменьшается до 4-6 Вт. Сеансы облучения проводятся до достижения полного лизиса или некроза опухолевых узлов и их отторжения.

Показания и противопоказания к селективной лазерной гипертермии опухолей.

Показаниями к проведению селективной лазерной гипертермии является:

- наличие местно-распространенных новообразований наружных локализаций, не подлежащих хирургическому вмешательству или иным методам лечения, или при отказе больных от таковых.
- наличие рецидивов или метастазов одиночного или множественного характера, характер, размеры и локализация которых позволяет провести лазерную гипертермию. При этом возможна комбинация лазерного лечения с рутинными методами сочетанного или комплексного лечения.
- наличие перифокального воспаления при новообразованиях кожи, купирование которого улучшит условия хирургического вмешательства и снизит риск послеоперационных осложнений воспалительного характера.

- с целью реканализации просвета пищевода и трахеобронхиального дерева как самостоятельно, так и в сочетании с аргоноплазменной коагуляцией и фотодинамической терапией

Противопоказанием к проведению гипертермии являются:

- ослабленное состояние больных (индекс Карновского ниже 40)
- размеры и локализация новообразования. при которой невозможно обеспечить необходимый, достаточный и длительный прогрев массы опухолевой ткани
- опасность аррозийного кровотечения.

Эффективность использования метода

Новый метод лечения злокачественных новообразований – селективная лазерная гипертермия опухолей является результатом длительных экспериментальных исследований, математического моделирования и клинических испытаний. Применение этой медицинской технологии позволит оказать реальную помощь целой категории больных с местно-распространенным неопластическим процессом, при рецидивах и метастазах злокачественных новообразований. Селективная лазерная гипертермия может, в ряде случаев, стать методом выбора при невозможности проведения хирургического или химиолучевого лечения, особенно при первично множественном характере неопластического процесса.

Так, наилучших результатов при лечении генерализованных форм меланом кожи по нашему опыту можно добиться, комбинируя лазерные воздействия с химио- или химиоиммунотерапией. (М.Л.Гершанович, М.А.Акимов) Сочетание этих методов позволяет в 16% добиться полной ремиссии, в 21% - частичного ответа, а в 32% наблюдений отмечена стабилизация процесса. Таким образом, клинически значимый ответ получен в 69% случаев. Наиболее эффективной по нашему мнению оказалась комби-

нация лазерных операций с полихимиотерапией по схеме DBDT (дакарбазин+ цисплатин+ BCNU+ тамоксифен). При такой комбинации лечебных воздействий удалось добиться 31% полного ответа. Ряд больных с полной ремиссией наблюдается уже 5 лет.

Таким образом, применение лазерной гипертермии должно способствовать улучшению отдаленных результатов лечения и качества жизни онкологических больных.