



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **133455** (13) **U**  
(51) МПК (2019.01)

**A61F 9/00**

**A61F 9/007** (2006.01)

**A61F 9/008** (2006.01)

**A61K 31/00**

A61P 31/00

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2018 10405</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>22.10.2018</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.04.2019</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2019, Бюл.№ 7</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Боброва Надія Федорівна (UA), Науменко Володимир Олександрович (UA), Сорочинська Тетяна Анатоліївна (UA), Братішко Олександр Юрійович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ", Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 65061 (UA)</b></p>
---	--

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНИХ (МАКУЛЯРНИХ ТА ЮКСТАПАПІЛЯРНИХ) РЕТИНОБЛАСТОМ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування макулярних та юкстапапілярних ретинобластом включає проведення первинної системної внутрішньовенної поліхіміотерапії (хеморедуктації) та транспупілярної термотерапії (ТТТ) діодним лазером з довжиною хвилі 810 нм. Проводять локальну інтравітреальну хіміотерапію - ін'єкція 0,1 мл (0,01-0,02 мг) препаратом Алкеран в 3-4 мм від лімба в області плоскої частини війчастого тіла під контролем мікроскопа. Через 3-4 дні після ін'єкції здійснюють транспупілярну термотерапію (ТТТ) у неперервному режимі випромінювання, з поступовим підвищенням потужності від 200 мВт до 1300 мВт, діаметром лазерної плями від 1,25 мм до 4 мм, експозицією 1 хвилина, щодня, курсом упродовж 4 днів.

UA 133455 U



Корисна модель належить до медицини, конкретно до офтальмології, і може бути використана для лікування дітей з внутрішньоочною пухлиною - ретинобластомою.

Ретинобластома (РБ) - високозлоякісна внутрішньоочна пухлина дитячого віку, що розвивається з клітин ембріональної сітківки, і становить загрозу для життя дитини при розповсюдженні в оболонки ока та, особливо, в зоровий нерв. Пухлинні вогнища, що локалізуються в центральній зоні сітківки - макулі чи юкстапапілярно, частіше спостерігаються у дітей раннього віку (в перші місяці життя) і, незважаючи на невеликі розміри, більш небезпечні ніж периферичні пухлини, що з'являються пізніше [Abramson DH, 1996]. Це пов'язано з можливістю росту в бік диска зорового нерва і інвазії останнього клітинами РБ з послідуочим розповсюдженням протягом нерва за межі ока, що стає небезпечним для збереження життя дитини. За даними ряду авторів, макулярні пухлини важко контролювати внаслідок більш високої частоти рецидивів у порівнянні з пухлинами іншої локалізації [Shields CL et al., 2002; Shields CL et al., 2004]. Gombos et al. (2002), Shields CL et al. (2005) на основі мультіваріаційного аналізу показали, що пухлини меншого розміру (< 2-3 мм базального діаметра) мають більший ризик рецидивування ніж великі. Це можливо пояснити тим, що маленькі пухлини менш чутливі до хіміотерапії за рахунок краще диференційованих клітин або меншої дози цитостатика, що потрапляє до пухлини через малу кількість живильних судин.

В лікуванні макулярних та юкстапапілярних ретинобластом необхідно знайти баланс між ступенем впливу на пухлину з досягненням її регресу і потенціалом втрати зору, пов'язаним з лікуванням [Shields CL et al., 2005]. Більшість авторів додержуються схеми лікування, що складається з первинної системної хіміотерапії - хеморедуктації в поєднанні з методами локальної деструкції пухлини [Shields CL et al., 2005; Ghassemi et al., 2008; Khurram D et al., 2011; Kim et al., 2010; Scheffler AC et al., 2007; Friedman D et al., 2017].

Хеморедуктація (ХР) - системна поліхіміотерапія (ПХТ), яка заснована на застосуванні препарату групи платинових похідних - карбоплатину, який проникає через гематоофтальмічний бар'єр і вибірково діє на гермінативні пухлинні клітини, пригнічуючи біосинтез нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі клітин ретинобластоми [Shields C et al., 1996; Murphree et al., 1996; Gallie, 1996]. Найбільш відомим є CEV-протокол, розроблений американськими вченими - С. Shields із співавторами (1996), за яким внутрішньовенне введення карбоплатину поєднується з етопозидом і вінкристином. ХР сприятлива для лікування макулярної РБ, оскільки регрес пухлини не призводить до пошкодження клітин сітківки, і анатомічно недоторкана макулярна тканина може забезпечити деякий залишок гостроти зору. У зв'язку з цим деякі автори досліджували переваги та ризики лише хіміотерапії без фокальної консолідації при лікуванні пухлин, що розташовані центрально [Shields CL et al., 2005; Marees T, 2010]. Прагнення домогтися регресу пухлини за допомогою лише ХР призвело до невиправданого збільшення курсів системної ПХТ - від стандартних 6 до 13 [Scheffler AC et al., 2007; Kim et al., 2010], що негативно впливало на загальний стан дитини. Звісно, що поряд з досить високою ефективністю ХР, доведеною багатьма авторами [Ghose S. et al., 2002; Shields C. et al., 2002; 2005; Боброва Н.Ф. з співавт., 2008; Саакян С.В., 2008], використання її пов'язано з серйозними побічними реакціями: мієлосупресія, виражена нейротоксичність, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, приєднання вторинної інфекції та інші [Friedman D. et al., 2000; Abramson D. et al., 2005].

Для зменшення цих ускладнень були запропоновані схеми ХР з двома препаратами - карбоплатин + вінкристин, без етопозиду, який визиває мієлосупресію [Саакян С.В., 2005; Friedman D et al., 2017]. Однак тільки ХР успішна в 83-90 % при лікуванні центральних РБ груп А, В і С за міжнародною класифікацією (Амстердам, 2001), при РБ групи D контроль за пухлиною після ХР спостерігався лише в 50-64 % очей [Shields CL et al., 2005; Ghassemi et al., 2008]. Це спонукало до застосування поряд з хіміотерапією методів локальної дії на пухлину: лазеркоагуляції, кріодеструкції, брахітерапії, транспупілярної термотерапії (ТТТ), інтравітреальної хіміотерапії (ІВХ) [Shields C et al., 1996; Murphree et al., 1996; Gallie et al., 1996; Боброва Н.Ф., Гавронська Н.М., 1998; Bobrova N.F, Sorochynska T.A., 2009; Боброва Н.Ф., Сорочинская Т.А., 2010, 2012].

Для зниження загальної побічної дії хеморедуктації і підвищення концентрації хіміопрепаратів в порожнині ока була розроблена методика поєднаної ПХТ (інтравітреальне введення препарату Alkeran - діюча речовина мелфалан - з одночасною хеморедуктацією) [Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., 2010]. Клінічні спостереження авторів показали безпеку інтравітреальних ін'єкцій та більш ефективну руйнуючу дію на пухлину, поєднану ПХТ, за рахунок одночасного впливу різних цитостатиків з різних напрямків - одного (мелфалан) інтраокулярно безпосередньо на пухлину і її клони в склоподібному тілі, інших - (карбоплатин, етопозид, вінкристин) - з периферичної крові, що створює ефект "подвійного удару" по клітинах

РБ [Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., 2011, 2014]. Застосування ІВХ дозволило знизити кількість курсів системної ПХТ і тим самим зменшити її негативний вплив на організм дитини та перейти до локальних методів деструкції в деяких випадках раніше [Боброва Н.Ф., Сорочинська Т.А., 2014].

5 При РБ, що локалізуються юкстапапілярно і в макулі, найбільш сприятливим з методів локальної деструкції пухлинних вогнищ є метод транспупілярної термотерапії (ТТТ) - методика прогрівання інтраокулярної пухлини в межах від 42-45 °С до 60° за допомогою діодного лазера з довжиною хвилі 810 нм, який призводить до опосередкованого процесу загибелі пухлинних клітин шляхом запуску процесу апоптоза без прямого коагуляційного ефекта тканин і судин  
10 [Shields CL. et al., 1999; Abramson D.H., Scheffler A.C., 2004]. Розмір плями в 1,2 мм і середня потужність 300-600 mW застосовуються для 100 % покриття вогнища. Залучення ТТТ після ХР для лікування центрально розташованих РБ забезпечує повний контроль у 83 % пухлин при 4-річному спостереженні у порівнянні з 65 % у тих, хто отримував лише хеморедукцію [Shields CL et al, 2005; Ghassemi et al., 2008].

15 Традиційно найбільш ефективним вважається використання ТТТ при початковій РБ або залишкових невеликих пухлинах, розмір яких не перевищує 3 мм (2 DD), а висота промінції становить не більше 1-1,5 мм. Досягнення повної регресії вогнищ при дотриманні вищевказаних показань можливо в 85-95 % [Abramson D.H., Scheffler A.C, 2004; Kaneko A, 1993; Lumbroso L., 2003; Shields C.L., Santos M.C., 1999]. Факторами ризику рецидивування пухлин і неповної  
20 відповіді після першого сеансу є промінція і діаметр основи пухлинного вогнища > 3 мм, збільшення потужності випромінювання під час сеансу, підвищення кумулятивної енергії на одиницю об'єму пухлини, відсутність зміни кольору пухлини в ході лікування, регресія пухлини за типом "риб'ячого м'яса" (II тип), збільшення кількості сеансів ТТТ і попереднє проведення ПХТ для хеморедукції [Abramson D.H., 2004; Schueler A.O., Jurklies C., 2003; Shields C.L., Santos M.C., 1999].

Експериментальні спостереження *in vitro* на культурі тканин РБ показали найбільшу чутливість клітин пухлини до хіміопрепаратів карбоплатин, етопозид та мелфалан при їх нагріві до 42-43 градусів упродовж 30-60 хвилин [Murray, 1997; Inomata M et al., 2002], що стало поштовхом для розвитку такого метода лікування як термохімотерапія (ТХТ) [Kaneko A, 1993; Murphree AL et al., 1996]. Стандартна методика ТХТ складається з внутрішньовенної інфузії хіміопрепаратів, через дві години після якої проводять сеанс ТТТ на поверхню пухлинних вогнищ. Розмір плями, потужність і тривалість лазерного впливу адаптовані під розмір кожного пухлинного вогнища та клінічної відповіді. Інтервал часу між циклами лікування складає від 21 до 28 днів, кількість циклів від 1 до 6. Залучення ХР перед ТТТ дозволило розширити показання до останньої і використати при вогнищах більшого розміру з середнім діаметром 3,5 мм (від 1,5 до 12 мм). [Levy C et al., 1998; Lumbroso L et al., 2002; Schueler A et al., 2003]. Порівняльна оцінка методів ТХТ і ТТТ показала, що ТТТ можливо при вогнищах менше 3 мм, а діаметр пухлини до 15 мм придатний для ТХТ [Lumbroso L et al., 2003]. Schueler A з співавт. (2003) провели оцінку ефективності ТХТ в залежності від промінції пухлини при спадкових РБ. Повна регресія спостерігалась лише у 62 % пухлин, при цьому найбільша кількість рецидивів (21,8 %) спостерігалась в групі, де промінція пухлини була більше 4 мм, незважаючи на використання максимальних відносно менших пухлин параметрів потужності випромінювання, тривалості та кількості сеансів, [Schueler A et al., 2003].

Незважаючи на те, що метод ТТТ при центральних РБ є найбільш відповідним з точки зору функціонально зберігаючого ефекту завдяки своїй неінвазивності, малій реактогеності, технічній простоті виконання і можливості візуального контролю при проведенні процедури, він має обмеження до застосування (за розміром пухлини - промінція не більше 3,0 мм, діаметр до 10 мм; за локалізацією - відсутність контакту з ДЗН; за відсутністю пігменту) та ускладнення, як з боку переднього (фокальна атрофія райдужки, локальне помутніння рогівки чи кришталика), так і заднього (локальне серозне відшарування сітківки, макулопатія, неоваскуляризація, набряк диска зорового нерва, ретинальні та вітреальні геморагії) відділів ока [Саакян С.В. з співавт., 2010; Яровой А.А. з співавт., 2015; Shields C et al., 1999; Schueler A et al., 2003; Lumbroso L et al., 2003; Lumbroso-Le R et al., 2008; MacCarthy A et al., 2009].

Тому постійно йде удосконалення вже розроблених та пошук нових методів лікування, що спрямовані на розширення показань до органозбережного лікування РБ, збільшення його ефективності при зменшенні ускладнень і загальної побічної дії.

Так, посилення ефективності ТХТ можливо за рахунок використання пігмент-індукованої ТТТ [Кривовяз О.С. зі співавт., 2015], термосенсибілізаторів [Francis J et al., 2013; Al-Haddad C et al., 2015], а зниження кількості курсів і побічної дії системної ПХТ - шляхом заміни її на інтраартеріальну хімотерапію [Francis J et al., 2013]. Однак мала доступність

термосенсібілізаторів, обмеження до проведення інтраартеріальної хіміотерапії у дітей грудного віку та при анатомічних особливостях а. ophthalmica, значна кількість ускладнень обмежує можливість їх застосування.

5 На погляд авторів, з точки зору підвищення ефективності ТТТ, та зниження її ускладнень, заслуговує уваги, розроблений в ДУ "ІОХ та ТТ ім. В.П. Філатова" "Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії Т1". Згідно з цим способом, ТТТ проводять довжиною хвилі 810 нм у неперервному режимі випромінювання, з поступовим підвищенням потужності від 200 мВт до 1300 мВт, діаметром лазерної плями від 1,25 мм до 4 мм, експозицією 1 хвилина, щодня, курсом упродовж 4 днів, кількістю аплікацій від 2 до 18 в залежності від розмірів основи пухлини, які наносять черепацеподібно, перекриваючи одна одну, починаючи із випромінювання периферії пухлини із захопленням клінічно здорових тканин по межі пухлини 1-2 мм, далі проводять послідовне випромінювання центральної частини пухлини. Проведення ТТТ з поступовим підвищенням потужності випромінювання від 200 до 1300 мВт дозволяє отримати гіпертермічний ефект у тканині пухлини таким чином, що по закінченні дії імпульсу на поверхні пухлини немає видимих змін, без болювого відчуття пацієнта, а проведення лікування щодня, курсом упродовж 4 днів, дозволяє досягти максимального гіпертермічного ефекту в тканині пухлини, визиває запускання судин і порушує кровопостачання пухлини, що призводить до розвитку апоптозу та запобігає мітотичній активності пухлинних клітин (відбувається руйнування увеальної меланоми). Таким чином проведення лікування за запропонованим способом дозволяє отримати максимально радикальний ефект відносно пухлини і мінімально пошкоджуючу дію на оточуючі здорові тканини ока із максимальним збереженням зорових функцій і найкращим життєвим прогнозом [Пасечнікова Н.В. зі співавт., 2015].

15 Найбільш близьким аналогом до запропонованої корисної моделі є метод термохіміотерапії [Kaneko A, 1993; Murphree AL et al., 1996], що полягає в наступному:

25 проведення системної внутрішньовенної хіміотерапії (хеморедуктації) за відомою схемою; через кілька годин вплив на пухлинні вогнища діодним лазером з довжиною хвилі 810 нм до отримання видимого побіління тканини РБ. Потужність, діаметр лазерної плями та кількість аплікацій залежать від розмірів пухлини;

повторення курсів лікування від 1 до 6 разів з інтервалом 21-28 днів.

30 В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу термохіміотерапії шляхом проведення комбінованого лікування - поєднання локальної інтравітреальної хіміотерапії (ІВХ) з транспупілярною термотерапією пухлинних вогнищ, за рахунок чого здійснюється безпосередній прямиий вплив на пухлинні клітини в скловидному тілі і в сітківці, що призводить до зменшення розмірів пухлини, вітреальних клонів, субретинальної рідини та збільшує показання до проведення ТТТ, дає можливість отримати максимально радикальний ефект відносно пухлини з мінімальною пошкоджуючою дією на оточуючі здорові тканини ока, що дозволить максимально зберегти зорові функції і таким чином підвищити ефективність лікування дітей з юстапапілярною і макулярною ретинобластомою.

40 Поставлена задача вирішується тим, що у способі комбінованого лікування юстапапілярних і макулярних ретинобластом, що включає проведення за показаннями первинної ПХТ, транспупілярної термотерапії (ТТТ) діодним лазером з довжиною хвилі 810 нм, згідно з корисною моделлю, виконують інтравітреальну хіміотерапію - ін'єкція 0,1 мл (0,01-0,02 мг) препарату Алкеран в 3-4 мм від лімба в області плоскої частини війчастого тіла під контролем мікроскопа, а транспупілярну термотерапію здійснюють через 3-4 дні у неперервному режимі випромінювання, з поступовим підвищенням потужності від 200 мВт до 1300 мВт, діаметром лазерної плями від 1,25 мм до 4 мм, експозицією 1 хвилина, щодня, курсом упродовж 4 днів.

Причинно-наслідкові зв'язки:

Причина	Наслідок
1. Інтравітреальне введення цитостатика алкеран (діюча речовина мелфалан)	1 - безпосередньо прямий вплив препарату на пухлинні клітини в скловидному тілі і в сітківці, що призводить до зменшення розмірів пухлини, вітреальних клонів, субретинальної рідини, збільшує показання до проведення ТТТ.
2. Фракційна ТТТ	2 - отримання максимального поступового гіпертермічного ефекту у тканині пухлини, запустіння судин і порушення кровопостачання пухлини, що призводить до розвитку апоптозу та запобігає міотичній активності пухлинних клітин, але не пошкоджує оточуючі здорові тканини ока.
3. Комбіноване лікування	1 - покращення умов для проведення ТТТ завдяки дії та під прикриттям цитостатику, що знаходиться у порожнині ока. 2 - посилення проникнення цитостатика в тканини пухлини при її нагріванні діодним лазером і збільшення його руйнуючої дію на пухлинні клітини. 3 - підвищення ефективності та зменшення строків лікування за рахунок впливу на пухлину двох локальних різних методів, що посилюють дію кожного з них, зменшення загального обсягу системної поліхіміотерапії і зниження її побічної дії на організм дитини.

5 Спосіб включає безпосередній локальний вплив на пухлину двох різних методів, що створюють синергичну дію і посилюють дію кожного: цитостатичного препарату, введеного у скловидне тіло, у поєднанні з фокальним фізичним її руйнуванням лазерним променем. Інтравітреально введений цитостатик алкеран (діюча речовина мелфалан) здійснює безпосередньо прямий вплив на пухлинні клітини в скловидному тілі і в сітківці, що призводить до зменшення розмірів пухлини, вітреальних клонів, субретинальної рідини та дозволяє збільшити показання до проведення ТТТ. Прогрівання пухлини лазером, в свою чергу, посилює проникнення цитостатика, що знаходиться у скловидному тілі, в тканини пухлини і збільшує його руйнуючу дію на клітини РБ. Така комбінована терапія, на думку авторів, посилює дію кожного з використаних методів, що призводить до більшої ефективності та зменшення строків лікування.

10 Запропонований спосіб лікування був застосований у 6 дітей віком 7-86 міс., з них 3 хлопчика і 3 дівчинки, на 7 очах з РБ в стадії Т1-1 око, Т2-4, Т3-2. РБ була однобічною - у 3 дітей, двобічною - у 3 (в одній дитина спадкова): 4 ока, 2 з яких були єдині після енуклеації парного ока з приводу далекозайденого пухлинного процесу. На всіх очах запропонований спосіб проводився після попереднього лікування, що включало первинну поєднану ПХТ (ІВХ + ХР) в кількості курсів від 1 до 6, на двох очах - брахітерапію і ще на двох - зовнішнє опромінювання. На 5 очах після первинного лікування залишились поодинокі пухлинні вогнища, розташовані юкстапапілярно, причому на 4-х вони контактували з межами ДЗН. Проміненція залишкових вогнищ складала від 1,2 до 2 мм, розмір від 6 до 8,5 мм. На кожному з них було проведено по 3 курси нового способу термохіміотерапії - ІВХ+ТТТ. На 2 очах лікування за розробленим способом проводилось з приводу рецидиву РБ через 6 і 24 місяців після успішної первинної терапії. На одному з них спостерігався подовжений ріст вогнища (розміром 1,3 мм висотою і 8,5 мм в діаметрі) розташованого в макулі з тенденцією до розповсюдження в бік ДЗН, проводився 1 курс ІВХ + ТТТ; на другому оці рецидив проявився у вигляді появи множинних парацентральных вогнищ різного розміру, комбіноване лікування (2 курси ІВХ + ТТТ) проводилось на найбільше вогнище висотою 0,9 мм і діаметром 2,8 мм. Завдяки дозованому використанню способу ніяких ускладнень під час лікування та після нього, як в ранньому, так і в пізньому періоді спостереження, не відбулось ні в одному разі. Повний регрес пухлин був здобутий на 6 очах із 7 зі строком спостереження від 2-х місяців (2 ока) до 2-7 років (4 ока).

35 Вірогідно, що запропонований спосіб лікування дозволяє після проведення первинної ПХТ ефективно впливати на центрально розташовані (юкстапапілярні та макулярні) пухлини, ІВХ дозволяє уникнути чи зменшити кількість курсів системної ПХТ та її негативний вплив на організм дитини, а фракційна дозована ТТТ пошкоджує клітини РБ без негативного впливу на оточуючі здорові тканини ока, що важливе для збереження зорових функцій.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5 Спосіб лікування макулярних та юстапапілярних ретинобластом, що включає проведення первинної системної внутрішньовенної поліхіміотерапії (хеморедуктації) та транспупілярної  
термотерапії (ТТТ) діодним лазером з довжиною хвилі 810 нм, який **відрізняється** тим, що  
проводять локальну інтравітреальну хіміотерапію - ін'єкція 0,1 мл (0,01-0,02 мг) препаратом  
Алкеран в 3-4 мм від лімба в області плоскої частини війчастого тіла під контролем мікроскопа,  
а через 3-4 дні після ін'єкції здійснюють транспупілярну термотерапію (ТТТ) у неперервному  
10 режимі випромінювання, з поступовим підвищенням потужності від 200 мВт до 1300 мВт,  
діаметром лазерної плями від 1,25 мм до 4 мм, експозицією 1 хвилини, щодня, курсом упродовж  
4 днів.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601