



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102890** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61F 9/00
G02C 7/04 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2015 04836</p> <p>(22) Дата подання заявки: 18.05.2015</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2015, Бюл.№ 22</p>	<p>(72) Винахідник(и): Пасєчнікова Наталія Володимирівна (UA), Науменко Володимир Олександрович (UA), Полякова Світлана Іванівна (UA), Цуканова Інна Веніамінівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛТОВА НАМН УКРАЇНИ", Французький б-р, 49/51, м. Одеса, 65061 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ХОРИОІДЕЇ СТАДІЇ T1

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії T1 включає розширення зіниці ока, здійснення місцевої анестезії, фокусування випромінювання контактними лінзами, проведення транспупілярної термотерапії. Фокусування випромінювання здійснюють контактними лінзами Гольдмана або PRP Мейнстера 165, WF, далі офтальмокоагулятором Iridis Quantel medical (Франція) здійснюють транспупілярну термотерапію (ТТТ) 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, залежно від розмірів діаметра основи пухлини, які наносять черепицеподібно, 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.

UA 102890 U

Корисна модель належить до медицини, конкретно до офтальмоонкології, і може бути використана для підвищення ефективності лікування хворих на меланому хоріоїдеї.

Увеальна меланома (УМ) в структурі онкоофтальмологічної патології займає друге місце (до 25 %) [Кирилличев А.И., 1996; Семенова Л.Е., 2002; Бровкина А.Ф., 2004; Garcia-Valenzuela E., 2006; Shields C.L., 2006], а серед усіх первинних внутрішньоочних злоякісних новоутворень її питома вага достатньо велика і досягає 80-90 % [Бровкина А.Ф., 1997, 2002; Кирилличев А.И., 1996, 1998; Лихванцева В.Г., 2001; С.Г. Wells, 1996; S. Seregard, 1996]. Частіше УМ локалізується в хоріоїдеї (85 %), рідко вона зустрічається у вівчастому тілі та райдужній оболонці [Бровкина А.Ф., 2002; Зиангирова Г.Г. 2003; Иойлев Э.Н. 1998; E.S. Gragoudas, 1997; Shields J.A., 1980]. У зв'язку з тим, що меланома хоріоїдеї (МХ) є тяжкою патологією ока, яка призводить не тільки до втрати зорових функцій і ока, але і до загибелі хворого від метастатичного процесу, офтальмоонкологи постійно намагаються удосконалити систему лікування даної патології.

Упродовж багатьох десятиріч єдиним методом лікування УМ вважали видалення ураженого ока - енуклеацію, або екзентерацію орбіти [Бровкина А.Ф., 2003; Терентьева Л.С., 1979; Gass J., 1980; Shields J.A., 1996]. В останні десятиріччя у лікуванні УМ широкое розповсюдження отримало органозберігаюче лікування, яке направлено на руйнування пухлини і зберігання органа зору у косметичному і у деяких випадках функціональному відношенні [Бровкина А.Ф., 2001, 2002, 2003; Линник Л.Ф, 2000; Augsburger J.J., 1994; Char D., 1996].

Ефективність органозберігаючого лікування УМ, за даними літератури, вище, ніж при енуклеації. Багато досліджувачів визначають підвищення тривалості життя хворого УМ після органозберігаючого лікування: 5 років після лікування живуть 80-93 % хворих [Бровкина А.Ф., 1993; Кулаков Я.Л., 1993; Augsburger J., 1993; Char D., 1996], більше 10 років - 72-79 % [Castro J.R., 1997; Li W., 2000; Char D.H., 1997], більше 15 років - 72 % [Castro J.R., 1997; Shields C.L. et al., 2002]. Це сприяє подальшій розробці нових методів органозберігаючого лікування та комбінації вже існуючих.

Транспупілярна термотерапія (ТТТ) для лікування УМ вперше була описана Oosterhuis J.A, Journee-de Korver H.G. (1995), які відмітили високу кореляцію глибини некрозу пухлини з ростом температури від 45 до 60° С і з підвищенням експозиції від 1 до 10 хвилин [Волков В.В., 1982, 2001]. Як джерело інфрачервоного випромінювання використовували діодний лазер з довжиною хвилі 810 нм, вибір якої був обґрунтований глибиною проникнення і низьким рівнем абсорбції середовищем ока, яке складає 3-5 % [Линник Л.Ф., 2003; Яровой А.А., 2004; Важений А.В., Панова И.Е., 2005; Булгакова Е.С., 2005; Бровкина А.Ф, 2006; Лихванцева В.Г., 2007; Oosterhuis J.A., 1995; De Potter P., 2001; Pan Y., 2007; Forte R, 2008].

Експериментальні дослідження встановили, що ТТТ меланоми хоріоїдеї (МХ) сприяє підвищенню температури в пухлині від 45 до 60° [Langmann G. et al, 1997; Journee de Korver H.G. et al, 1997], що забезпечує клітинний некроз, глибина якого складає від 1,3 до 3,9 мм [L'Esperance F., 1968, 1983; Maiman T.H., 1960; Journee de Korver H.G. et al., 1991, 1992, 1994, 1997]. G. Langmann виявив глибину некроза - до 4,7 мм [Langmann G. Et al., 1996-1997], що послужило підставою для використання ТТТ як самостійний метод лікування при МХ малих і середніх розмірів [Линник Л.Ф. и др., 2002-2004; Langmann G. et al., 1996, 1997; Robertson D.M., 1999; Shields C.L., 1996-2004; Godfrey D.G., 1999; De Potter P, 2000; Midena E., 2001; Primavera V., 2001; Fusting B.H., 2003 и др.].

Відповідно до останньої класифікації за стадіями захворювання за системою TNM до пухлин стадії T1 належать МХ з промінністю < 3,0 мм і діаметром основи до 12,0 мм, а також пухлини з промінністю від 3,1 мм до 6,0 мм та діаметром основи до 9,0 мм. МХ висотою до 3,5 мм більшість авторів визнають як пухлину малих розмірів, МХ висотою до 6,0 мм - як пухлину середніх розмірів.

Кількість МХ малих розмірів складає 5-21 %, на частку МХ середніх розмірів випадає від 42 до 52,4 %, а більших розмірів - 33,7-37 %. (Яровой А.А. 2003-2006, 2009). Велика місцева ефективність лікування і кращий життєвий прогноз отримані при лікуванні МХ саме малих розмірів. При строках спостереження до 5 років метастази при лікуванні малих МХ розвиваються в 3-16 % випадках, а при лікуванні МХ середніх розмірів - в 30-35 % (Яровой А.А. 2004, 2005, 2007, 2009, 2010). У зв'язку з тим важливим є удосконалення методів і якості диференціальної діагностики МХ, а також адекватного і своєчасного лікування.

На сьогодні доведена висока ефективність (82-93 %) використання ТТТ у лікуванні МХ юкстапапілярної і центральної локалізації, елівація яких не перевищує 3,4-4,0 мм, зі зберіганням високих функціональних можливостей ока [Loetscher H et al., 1991; C.L. Shields, 2002, 2000; Logani S. et al, 1995; L'Esperance F. et al, 1968; Manschot W.A. et al, 1980; I. Landau и др., 2001,

Midena E. et al., 2004]. [Яровой А.А, 2004; Булгакова Е.С, 2005; C.L. Shields, J. A. Shields et al, 1996-2002; Win Peter H, 2006; Aaberg TM Jr, 2008].

5 При МХ з промінністю більше 5 мм позитивний клінічний ефект можливий при поєднанні дії ТТТ і брахітерапії (БТ), які взаємно доповнюють один одного. Ефективність комбінації ТТТ і БТ при дії на МХ середніх і великих розмірів (3,5-8 мм) визначається глибиною проникнення БТ зі сторони основи пухлини до 6 мм та пошкоджуючої здібності ТТТ - 2,2-3,9 мм зі сторони її вершини [Foss A.J.E. et al, 1997; Leeper D, 1985; C.L. Shields et al, 1996,1997].

10 Черговість ТТТ і брахітерапії може змінюватися. Одні автори (Oosterhuis J.A, 1994-98; Shields C.L. et al, 1998, 2004; Gibberich M, 1999; Keunen J.E. et al, 2001; Landau I, 2001) спочатку виконують брахітерапію з використанням офтальмоаплікаторів Ru-106 або 1-125, а при недостатньому ефекті додають ТТТ [Midena E. Et al, 2001, 2004; COMS report, 1997; Shields C.L, 2000]. Інші автори (Яровой А.А, Линник Л.Ф. и др., 2002-2005) стверджують, що одночасна дія БТ (або через 24-48 часів) і ТТТ є важливою умовою для досягнення максимальної ефективності комбінованого лікування, оскільки реалізує радіосенсибілізуючу роль гіпертермії.

15 На теперішній час методика використання ТТТ для лікування МХ, як самостійного методу лікування, полягає в одноразовому або дворазовому проведенні сеансу ТТТ, який повторюється при частковій регресії МХ з інтервалом 2-3 місяця і більш після першого сеансу ТТТ. При ознаках продовженого зросту пухлини їх кількість складала 1-6 з інтервалом 1-9 місяців. (Волков В.В., 1998,2001) Така методика проведення ТТТ розрахована на те, що після одного
20 сеансу ТТТ повинне наступити рубцювання пухлини, але як показує клінічне спостереження таке можливо при промінності пухлини до 1 мм, при більшій промінності одноразового сеансу ТТТ недостатньо і лікарю доводиться проводити додаткові сеанси хаотично з різними часовими інтервалами, що не дає можливості визначити оптимальну кількість сеансів і курсів дії ТТТ для досягнення повного рубцювання пухлини.

25 В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії Т1 шляхом проведення хворому транспупілярної термотерапії як монотерапії курсом з поступовим підвищенням потужності випромінювання, за рахунок чого стає можливим руйнування увеальної меланоми (максимально радикальний ефект відносно пухлини) з мінімальною пошкоджуючою дією на оточуючі здорові тканини ока, що дозволить
30 максимально зберегти зорові функції з найкращим життєвим прогнозом.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії Т1, що полягає у розширенні зіниці ока мідриатиками, здійсненні місцевої анестезії триразовою інстиляцією 0,5 % розчину алкаїну у кон'юнктивальну порожнину, фокусуванні випромінювання контактними лінзами, проведенні транспупілярної термотерапії, згідно з
35 корисною моделлю, фокусування випромінювання здійснюють контактними лінзами Гольдмана або PRP Мейнстера 165, WF, далі офтальмокоагулятором Iridis Quantel medical (Франція) проводять транспупілярну термотерапію (ТТТ) 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 залежності від розмірів діаметра основи пухлини, які наносять
40 черепицеподібно, перекиваючи 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.

Причинно-наслідкові зв'язки:

45 1. Поступове підвищення 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 больового відчуття пацієнта.

2. Проведення лікування щодня, курсом упродовж 4 днів, дозволяє досягти максимального гіпертермічного ефекту в тканині пухлини, визиває запускання судин і порушує кровопостачання
50 пухлини, що призводить до розвитку апоптозу та запобігає міотичній активності пухлинних клітин (відбувається руйнування увеальної меланоми).

Таким чином проведення лікування за запропонованим способом дозволяє отримати
55 максимально радикальний ефект відносно пухлини і мінімально пошкоджуючу дію на оточуючі здорові тканини ока із максимальним збереженням зорових функцій і найкращим життєвим прогнозом.

Практична реалізація цього способу можлива в умовах як стаціонару, так і амбулаторно.

Опис способу

60 ТТТ проводилося на офтальмокоагуляторі Iridis Quantel medical (Франція) з використанням довжини хвилі 810 нм у неперервному режимі випромінювання потужністю від 200 мВт до 1300 мВт, яка підбирається індивідуально таким чином, щоб по закінченню дії імпульсу не було

видимих змін на поверхні пухлини, а больові відчуття пацієнта, при цьому були відсутні, з діаметром лазерної плями від 1,25 мм до 4 мм, з експозицією 1 хвилини, щодня упродовж 4 днів. Кількість аплікацій складає від 2 до 18 залежно від розмірів діаметра основи пухлини. Аплікації наносять черепицеподібно, перекриваючи одна одну. Відрізок часу між курсами лікування складає 2-3 місяці до отримання повного рубцювання пухлини.

Перед кожним сеансом ТТТ проводиться розширення зіниці ока мідріатиками, місцева анестезія триразовою інстиляцією 0,5 % розчином алкаїну у кон'юнктивальну порожнину.

Під час сеансу ТТТ хворий сидить за щілинної лампою. Для фокусування випромінювання використовуються контактні лінзи Гольдмана, PRP Мейнстера 165, WF. Лікування починається із випромінювання периферії пухлини із захопленням клінічно здорових тканин по межі пухлини 1-2 мм. Далі проводиться послідовне випромінювання центральної частини пухлини, при цьому аплікації наносять черепицеподібно, перекриваючи одна одну. Кількість аплікацій складає від 2 до 18 залежно від розмірів діаметра основи пухлини.

У післяопераційному періоді проводять інстиляції нестероїдних протизапальних крапель, наприклад уніклофен, по одній краплі п'ять разів на день упродовж одного тижня, ін'єкції кортикостероїдів по 1,0 мл парабульбарно № 4, перорально приймаються нестероїдні протизапальні препарати, сечогінні препарати 4 дні.

Клінічні випробування проводилися у відділенні мікрохірургічного лікування новоутворень органа зору ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМІ України".

Усього під спостереженням перебувало 136 пацієнтів. Строки спостереження від одного до десяти років. Рубцювання пухлини досягнуто у 21,3 %, часткова резорбція у 64,7 % випадків.

Таким чином, проведене лікування дозволило підвищити ефективність лікування меланом хоріоїдеї стадії Т1 за рахунок проведення транспупілярної термотерапії за розробленою методикою у вигляді монотерапії, та досягти позитивного ефекту лікування у 86,0 % випадків.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на меланому хоріоїдеї стадії Т1, що включає розширення зіниці ока, здійснення місцевої анестезії, фокусування випромінювання контактними лінзами, проведення транспупілярної термотерапії, який **відрізняється** тим, що фокусування випромінювання здійснюють контактними лінзами Гольдмана або PRP Мейнстера 165, WF, далі офтальмокоагулятором Iridis Quantel medical (Франція) здійснюють транспупілярну термотерапію (ТТТ) 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 хвилини щодня, курсом упродовж 4 днів, кількістю аплікацій від 2 до 18 залежно від розмірів діаметра основи пухлини, які наносять черепицеподібно, 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.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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