



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108484** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 39/00
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 11634	(72) Винахідник(и): Крячок Ірина Анатоліївна (UA), Титоренко Ірина Борисівна (UA), Степанішина Яна Анатоліївна (UA), Філоненко Катерина Сергіївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 25.11.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2016, Бюл.№ 14	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕХОДЖКІНСЬКУ ПЕРВИННУ МЕДІАСТИНАЛЬНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на неходжкінську первинну медіастинальну В-великоклітинну лімфому, що включає проведення курсу поліхіміотерапії за схемою R-da-EPOCH, причому доксорубіцин, вінкристин, етопозид вводять пролонговано, інфузійно упродовж 96 годин.

UA 108484 U

Заявка належить до медицини, а саме - до клінічної онкології, і може бути використана при лікуванні хворих на неходжкінські первинні медіастинальні В-великоклітинні лімфоми.

Неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми (ДВБКЛ) належать до найпоширенішого виду неходжкінських лімфом, їх частка 30-35 % усіх неходжкінських лімфом (НХЛ) та понад 80 % - усіх агресивних лімфом. Одним із варіантів ДВБКЛ є первинна медіастинальна дифузна В-великоклітинна лімфома (ПМДВБКЛ) [1].

При лікуванні хворих на НХЛ використовують усі види протипухлинної терапії. Основним фактором, який впливає на вибір тактики лікування, є поширеність процесу (I-II чи III-IV клінічна стадія) та фактори прогнозу [2].

Хірургічне втручання, як самостійний метод лікування, при НХЛ не використовують через швидку генералізацію пухлинного процесу, а променеву терапію, як самостійний метод, використовують рідко [2].

При лікуванні хворих на НХЛ поширення отримала комбінована хіміопроменева терапія. Комбіноване лікування завжди починають з поліхіміотерапії (ПХТ). При лікуванні хворих на НХЛ високого ступеня агресивності застосовують курси багатокomпонентних схем ПХТ (СНОР, СНОЕР): 6 курсів ПХТ та променеву терапію на ділянку лімфатичних вузлів, що залишилися, розміром більше 2,5 см або ПЕТ-позитивні. Перспективною є терапія моноклональними антитілами (МКА) [3].

Стандартного режиму ПХТ першої лінії для лікування ПМДВБКЛ на сьогодні не існує. Загальним підходом до терапії першої лінії є проведення 6 курсів антрацикліновмісних режимів (курс ПХТ за схемою СНОР) з наступною променевою терапією на зону середостіння (сумарна вогнищева доза від 30 до 36 Гр), чи інші режими ПХТ (МАСОР-В, VACOP-В, СНОР). Додавання моноклонального анти CD20 антитіла до вказаних схем дозволяє підвищити ефективність лікування на 15-20 % [4].

За прототип вибрано спосіб лікування хворих на неходжкінські лімфоми (Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах / И.В. Поддубная // Современная онкология. - 2002. - № 4. - С. 122), за яким вінкристин 1,5 мг/м, циклофосфан 750 мг/м та доксорубіцин 50 мг/м вводять за схемою СНОР.

Позитивним у прототипі є задовільний стан хворого (за шкалою Карновського) та незначна кількість ускладнень.

Недоліком прототипу є те, що при використанні курсу ПХТ за схемою СНОР загальної ефективності досягають тільки 50-60 % хворих.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування хворих на неходжкінську первинну медіастинальну В-великоклітинну лімфому шляхом призначення курсу ПХТ за схемою R-da-EPOCH із пролонгованим введенням препаратів (вінкристин, доксорубіцин та етопозид), що дозволить підвищити ефективність терапії майже в 100 % хворих.

Поставлена задача вирішується таким чином:

Хворому на ПМДВБКЛ призначають курси ПХТ за схемою R-da-EPOCH, у якому інтенсифікацію лікування здійснюють не за рахунок збільшення доз, а за рахунок тривалої експозиції порівняно зі швидким введенням високих доз цих препаратів.

Схема R-da-EPOCH передбачає введення: ритуксимабу 375 мг/м² внутрішньовенно в 1-шу добу, пролонгованої (1-4 доба) інфузії доксорубіцину в дозі 10 мг/м² на добу, вінкристину 0,4 мг/м² на добу, етопозиду 50 мг/м² на добу, а також циклофосфаміду 750 мг/м² внутрішньовенно на 5-ту добу, і перорального прийому преднізолону 60мг/м² в 1-5 добу. Регулювання доз доксорубіцину, етопозиду та циклофосфаміду за показниками гемограми (табл. 1) - складова курсу R-da-EPOCH.

Таблиця 1

Показники гемограм	Регулювання доз
Найнижчий рівень нейтрофілів 0,5×10 ⁹ /л	Підвищення доз доксорубіцину, етопозиду та циклофосфаміду на 20 %
Найнижчий рівень нейтрофілів <0,5×10 ⁹ /л (в 1 або 2 вимірюваннях)	Попередні дози

Продовження таблиці 1

Показники гемограм	Регулювання доз
Найнижчий рівень нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ (як мінімум у 3 вимірюваннях)	Зниження доз доксорубіцину, етопозиду та циклофосфаміду на 20 %
Рівень тромбоцитів $25 \times 10^9/\text{л}$ (як мінімум в 1 вимірюванні)	Зниження доз доксорубіцину, етопозиду та циклофосфану на 20 %

Починаючи з 6 дня курсу показано обов'язкове введення Г-КСФ. Кожен наступний курс починають на 21 день при показниках гемограми: рівень нейтрофілів $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

Спосіб лікування хворих на неходжкінську первину медіастинальну В-клітинну лімфому був застосований у 29 хворих, 2 пацієнти були виключені з дослідження (один через прогресію продовжив лікування за програмою "salvage" - ПХТ з подальшою АТСК, один помер у зв'язку з прогресуванням та вторинним ураженням головного мозку). Рівень загальної відповіді в досліджуваній групі склав 100 %. Повна відповідь (ПВ) була досягнута у 15 пацієнтів (51,72 %), часткова - у 8 пацієнтів (27,58 %).

Прикладами конкретного використання способу є витяги з 2-х історій хвороби:

I. Хвора Р., 1983 р. н., історія хвороби № 15078.

Була прийнята у відділення онкогематології Національного інституту раку в грудні 2014 р. зі скаргами на слабкість, набряк шиї та обличчя, кашель, задишку при фізичному навантаженні. 21.11.14 р. проведено пункційну біопсію утворення грудної порожнини і на основі патогістологічного дослідження біопсійного матеріалу встановлено діагноз: неходжкінська первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома, ст. ПехА з ураженням медіастинальних лімфатичних вузлів, груднини, кл. гр. 2. Патогістологічний висновок (ПГЗ) № 2415/14 Cytokeratin AE1/AE3-, CD20+, CD30+, CD23+, ki67-55 %, CD3-, B-cell Specific Activator Protein+: неходжкінська первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома.

Хворій проведено 6 курсів ПХТ за схемою R-da-EPOCH. Останній курс закінчено 30.03.2015 р. За даними комп'ютерної томографії після завершення лікування у хворої зафіксована повна відповідь (редукція пухлинної маси на 95 %). З метою консолідації лікування проведена променева терапія на ділянку середостіння в СВД 30 Гр. У теперішній час у хворої повна клініко-лабораторна ремісія. Хвора знаходиться під спостереженням у Національному інституті раку.

II. Хвора В, 1973 р. н., історія хвороби № 1595

Була прийнята у відділення онкогематології Національного інституту раку в грудні 2014 р. зі скаргами на сухий кашель, підвищення температури тіла до $38,2^\circ\text{C}$, швидку втомлюваність, схуднення на 2,5 кг, задишку при фізичному навантаженні. 20.11.13 р. проведено пункційну біопсію утворення грудної порожнини і на основі патогістологічного дослідження біопсійного матеріалу встановлено діагноз: неходжкінська первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома, ст. IB з ураженням медіастинальних лімфатичних вузлів, кл. гр. 2. Патогістологічний висновок (ПГЗ) № 2415/14 Cytokeratin AE1/AE3-, CD20+, CD30-, CD23+, ki67+, CD10-, CD79+, CD5+, Tdt-: неходжкінська первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома.

Хворій проведено 6 курсів ПХТ за схемою R-da-EPOCH. Останній курс закінчено 25.03.2014 р. За даними комп'ютерної томографії та позитронно-емісійної томографії після завершення лікування у хворої зафіксована повна ПЕТ-негативна відповідь (редукція пухлинної маси на 100 %). У теперішній час у хворої повна клініко-лабораторна ремісія. Хвора знаходиться під спостереженням у Національному інституті раку.

Джерела інформації:

1. Поддубная И.В. Реальность и перспектива лекарственной терапии неходжкинских лимфом / И.В. Поддубная // Современная, онкология. - 2000. - Т. 1, № 1. - С. 137-143.

2. Бабичева Л.Г. Дополнительные клинико-лабораторные факторы прогноза при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме / Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная // Современная онкология. - 2006. - Т. 08, № 1. - С. 4-12.

3. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the

MabThera International Trial (MinT) Group / M. Pfreundschuh, L. Trumper, A. Osterborg [et al.] // Lancet Oncol. - 2006. - Vol. 7. - P. 379-391.

4. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of intensive chemotherapy regimens (MACOP-B/VACOP-B) plus involved field radiotherapy on 53 patients. A single institution experience /
5 R. Mazzarotto, C. Boso, F. Vianello [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2007. - Vol. 68. - P. 823-829.

5. Johnson P.W. Primary mediastinal B-cell lymphoma / P.W. Johnson, A.J. Davies // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. - 2008. - Vol. 2008. - P. 349-358.

6. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах / И.В. Поддубная // Современная онкология. - 2002. - № 4. - С. 122 (прототип).
10

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб лікування хворих на неходжкінську первинну медіастинальну В-великоклітинну лімфому, що включає проведення курсу поліхіміотерапії за схемою R-da-EPOCH, який **відрізняється** тим, що доксорубіцин, вінкрестин, етопозид вводять пролонговано, інфузійно упродовж 96 годин.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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