



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92823** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61P 35/00**  
**A61P 37/02** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 02034</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Коровін Сергій Ігорович (UA),</b> <b>Фільчаков Феодосій Вікторович (UA),</b> <b>Остафійчук Василь Васильович (UA),</b> <b>Шуміліна Катерина Станіславівна (UA),</b> <b>Кукушкіна Марія Миколаївна (UA),</b> <b>Палівець Андрій Юрійович (UA),</b> <b>Ковальчук Павло Анатолійович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>28.02.2014</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.09.2014</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.09.2014, Бюл.№ 17</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ,</b> вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ МЕЛАНОМИ ШКІРИ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування генералізованої меланоми шкіри включає проведення хіміотерапії дакарбазином. Додатково підшкірно вводять діалізований лейкоцитарний концентрат.

**U**  
**92823**  
**UA**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме - до онкології, та може бути використана в лікуванні генералізованої форми меланому шкіри.

Лікування генералізованих форм меланому шкіри - одна із складних і практично невирішених завдань сучасної онкології. Найбільш ефективним хіміопрепаратом вважається дакарбазин, монотерапія яким залишалась стандартом лікування хворих генералізованою формою меланому шкіри протягом 30 років [1]. Дані про ефективність застосування препарату достатньо суперечливі. Перші моноцентрові дослідження задекларували 20-25 % об'єктивних відповідей, проте нещодавно в дослідженнях III фази встановлено, що ефективність дакарбазину не перевищує 8-11 %. Ремісія при цьому продовжується в середньому 4-6 місяців [2].

Застосування поліхіміотерапії, цитокінів та гормональних препаратів практично не відрізняється від монохіміотерапії дакарбазином (медіана виживаності - 7 місяців), при цьому токсичність комбінованого режиму значно вища [3].

Протягом багатьох років ведуться безперервні пошуки нових медикаментозних засобів та їх комбінацій. Одним з напрямків є застосування як терапії супроводу імунобіологічних препаратів для усунення імунodefіцітного стану клітинної ланки імунної системи, в результаті чого очікується гальмування процесу метастазування та покращання якості життя хворих.

За найбільш близький аналог вибрано спосіб лікування генералізованої меланому шкіри [Пат. № 2301061, RU, МПК А 61 К 31/282. Спосіб лечения генерализованной меланомы кожи / заявитель и патентовладелец Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ (RU). - № 2005112997/14; заявл. 28.04.05; опубл. 10.11.06.], за яким у хворих I раз на тиждень протягом 5 тижнів забирають 180-200 мл кістково-мозкової суспензії, центрифугують її, після чого клітинну масу інкубують з цисплатиною (100 мг/м<sup>2</sup>), метотрексатом (25 мг/м<sup>2</sup>) та циклофосфаном (1000 мг/м<sup>2</sup>) та здійснюють їх реінфузію, а плазму заморожують порціями при - 40 °С для проведення на ній наступної хіміотерапії дакарбазином (500 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз на тиждень 5 разів.

Перевагою найбільш близького аналога є можливість використання високих доз хіміопрепаратів з досягненням стабілізації або регресії захворювання без проявів токсичності 3-4 ступеня.

Недоліком найбільш близького аналога є подовження часу лікування хворих у стаціонарі, використання додаткових лікарських засобів при заготівлі плазми кістково-мозкової суспензії, розвиток токсичності 1-2 ступенів.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування генералізованої меланому шкіри шляхом додавання до стандартної схеми хіміотерапії діалізованого лейкоцитарного концентрату, що дозволить підвищити ефективність, скоротити строки лікування, зменшити токсичні прояви та поліпшити якість життя хворих.

Поставлена задача вирішується наступним чином:

Хворим з гістологічно підтвердженою меланомою шкіри та підозрою на наявність віддалених метастазів виконують комп'ютерну томографію головного мозку, органів грудної клітини, черевної порожнини та газу для оцінки розповсюдженості процесу та загально клінічні обстеження для виключення протипоказів до проведення хіміотерапевтичного лікування. Хіміотерапію проводять 2-ма курсами дакарбазину за стандартною методикою (по 250 мг/м<sup>2</sup> внутрішньо-венно протягом 5-ти днів) з інтервалом в 3 тижні. Діалізований лейкоцитарний концентрат (Імодин, виробництва "Севафарма", Чеська Республіка) вводять по 4 мл підшкірно на 8-й, 15-й, 22-й та 50-й дні лікування. Перед кожним курсом хіміотерапії та перед контрольною КТГ оцінюють загальний стан хворого за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Для контролю гематотоксичності пацієнтам 1 раз на тиждень виконують загальний та біохімічний аналізи крові. Для контролю імунологічних показників проводять забір венозної крові до початку лікування, а також на 8-й, 29-й та 57-й дні.

За заявленим способом в науково-дослідному відділенні пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку (НІР) проліковано 11 хворих на генералізовану меланому шкіри.

Прикладами реалізації заявленого способу є витяги з історії хвороби двох пацієнтів.

I. Хворий Г., 1980 р. н., історія хвороби № 15334. Був прийнятий у відділення пухлин шкіри та м'яких тканин 08.12.13 з приводу меланому шкіри лівого стегна, стан після комбінованого лікування, метастази в печінку, T3bN0M0, стадія IIB, клінічна група II.

04.10.11 в НІР виконано широке висічення пухлини шкіри лівого стегна. Патогістологічний висновок від 10.10.11 № 4167-8/11: вузлова форма злоякісної меланому шкіри, епітеліоїдно-веретено-клітинної, з виразкуванням, IV рівень інвазії за Clark, товщина за Breslow 2,5 мм. З 13.10.11 по 15.10.12 проходив курс низької дозової  $\alpha 2b$ -інтерферонотерапії.

Звернувся в НІР на початку липня 2013 року зі скаргами на наявність пухлини в лівій паховій ділянці. Виконано комп'ютерно-томографічне (КТГ) дослідження головного мозку, органів грудної клітини, черевної порожнини та тазу, яке підтвердило відсутність метастазів у внутрішніх органах. 15.07.13 виконана пахово-здухвинна лімфодисекція зліва. Патогістологічний висновок від 19.07.13 № 37694-707/13: метастази меланоми шкіри в 2-х лімфатичних вузлах. 21.07.13 розпочато ад'ювантне лікування середньодозовим  $\alpha 2b$  -інтерфероном.

02.12.13 на контрольному огляді проведена КТГ головного мозку, органів грудної клітини, черевної порожнини та тазу та виявлено метастази в печінці: в S7 - діаметром 13 мм, в S6 - діаметром 10 мм та 8 мм.

09.12.13-13.12.13 та 08.01.14-12.01.14 проведено 2 курси хіміотерапії дакарбазином (курсова доза - 2000 мг).

16.12.13, 22.12.13, 29.12.13, 28.01.14 підшкірно введено 4 мл діалізованого лейкоцитарного концентрату.

При контрольному обстеженні пацієнта 31.01.14 на КТГ головного мозку, органів грудної клітини, черевної порожнини та тазу виявлено зменшення метастазів в печінці: в S7 - діаметром 8 мм, в S6 - діаметром 7 мм та 5 мм. Таким чином, була встановлена регресія таргетних метастазів на 39 %, що відповідає частковій регресії пухлини за критеріями RECIST 1.1.

Під час проведення лікування та наступного спостереження загальний стан хворого за шкалою ECOG складав 0 балів; показники загального та біохімічного аналізів крові залишались в межах норми.

ІІ. Хворий П., 1956 р. н., історія хвороби № 3785. Був прийнятий у відділення пухлин шкіри та м'яких тканин НІР 22.03.13 з приводу меланоми шкіри лівого передпліччя. Стан після комбінованого лікування, метастази в кістки таза, м'які тканини лівого плеча, T4bN0M0, стадія ІІС, клінічна група ІІ.

30.05.12 виконано широке висічення пухлини шкіри лівого передпліччя. Патогістологічний висновок від 06.06.12 № 28636-41/12: вузлова форма злоякісної меланоми шкіри, епітеліоїдно-веретенноклітинної, з виразкуванням, V рівень інвазії за Clark, товщина за Breslow 6,0 мм. З 10.06.12 по 20.03.13 проходила курс низькодозової  $\alpha 2b$  -інтерферонотерапії.

13.03.13 проведено КТГ головного мозку, органів грудної клітини, черевної порожнини та тазу, виявлено метастази в крилі лівої здухвинної кістки діаметром 40 мм та в м'яких тканинах лівого плеча діаметром 40 мм.

26.03.13-30.03.13 та 22.04.13-26.04.13 проведено 2 курси хіміотерапії дакарбазином (курсова доза дакарбазину - 2000 мг).

30.03.13, 07.04.13, 14.04.13, 14.05.13 підшкірно введено 4 мл діалізованого лейкоцитарного концентрату.

При контрольному обстеженні пацієнта 20.05.13 на КТГ головного мозку, органів грудної клітини, черевної порожнини та тазу, виявлено стабілізацію метастазу в крилі лівої здухвинної кістки (40 мм) та зменшення метастазу в м'яких тканинах лівого плеча до 32 мм. Таким чином, встановлено зменшення таргетних метастазів на 10 %, що відповідає стабілізації захворювання згідно критеріїв RECIST 1.1.

Під час проведення лікування та наступного спостереження загальний стан хворої за шкалою ECOG не перевищував 1 балу; показники загального та біохімічного аналізів крові залишались в межах норми, за виключенням зниження гемоглобіну до 112 г/л на 10 добу після проведення другого курсу хіміотерапії, що не потребувало спеціального лікування.

Джерела інформації:

1. Коровин СИ. Опыт применения дакарбазина в лечении генерализованной меланомы кожи / СИ.Коровин, М.Н.Кукушкина, А.Ю.Паливец // Клінічна онкологія. - 2011. - № 3 (3). - С. 26-27.

2. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma / M.R. Middleton, J.J. Grob, N. Aaronson [et al.] // Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18, №3(158).-P. 158-166.

3. Eggermont A.M. Re-evaluating of the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? / A.M.Eggermont, J.M.Kirkwood // Eur. J. Cancer-2004-Vol. 40. - P. 1825-1836.

4. Пат. № 2301061, RU, МПК А 61 К 31/282. Способ лечения генерализованной меланомы кожи / заявитель и патентовладелец Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ (RU). -№ 2005112997/14; заявл. 28.04.05; опубл. 10.11.06. (найбільш близького аналогу).

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб лікування генералізованої меланоми шкіри, що включає проведення хіміотерапії дакарбазином, який **відрізняється** тим, що додатково підшкірно вводять діалізований лейкоцитарний концентрат по 4 мл на 8-й, 15-й, 22-й та 50-й дні лікування.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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

---

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