



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82393** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 38/34** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

(21) Номер заявки: <b>u 2013 03112</b>	(72) Винахідник(и): <b>Крячок Ірина Анатоліївна (UA), Титоренко Ірина Борисівна (UA), Новосад Ольга Ігорівна (UA), Мартинчик Аріна Валеріївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>14.03.2013</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.07.2013</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.07.2013, Бюл.№ 14</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)</b>

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛІМФОМУ ХОДЖКІНА ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування хворих на лімфому Ходжкіна групи високого ризику передбачає проведення курсів поліхіміотерапії хворим з II B, III-IV стадіями. Кожний наступний курс лікування починають через 14 днів у зменшених дозах цитостатичних препаратів.

**UA 82393 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме - до онкології і може бути використана в онкології та гематології при лікуванні хворих на лімфому Ходжкіна.

При лікуванні хворих на лімфому Ходжкіна (ЛХ) 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 [1].

Хірургічне втручання як самостійний метод лікування при ЛХ не використовують через швидку генералізацію пухлинного процесу. Променеву терапію як самостійний метод лікування використовують рідко [2].

При лікуванні хворих на ЛХ поширення отримала комбінована хіміопроменева терапія. Комбіноване лікування завжди починають з поліхіміотерапії (ПХТ). Планування тактики лікування хворих з даною патологією проводять з визначенням факторів несприятливого перебігу захворювання. Для хворих на ранніх стадіях захворювання прогностичне значення мають: велика пухлинна маса (медіастинальна маса більш ніж 1/3 грудної клітки або інша пухлинна маса більш ніж 10 см у діаметрі), прискорена швидкість зсідання еритроцитів, понад три зони ураження, В-симптоми, екстранодальні ураження) [3]. За міжнародною прогностичною системою (IPS) у пацієнтів з III-IV стадією захворювання виділяють такі фактори несприятливого перебігу: вік понад 65 років, чоловіча стать, IV стадія захворювання, рівень гемоглобіну нижче 105 г/л, альбуміну - нижче 40 г/л, кількість лімфоцитів менше 8 %, кількість лейкоцитів вища за  $15 \times 10^9/\text{л}$ . Виділяти групи ризику хворих на ЛХ рекомендується вже на етапі первинної діагностики за наявними факторами несприятливого перебігу захворювання [4].

Загальним принципом терапії хворих на ЛХ є призначення максимально ефективної та мінімально токсичної терапії.

При лікуванні хворих на ЛХ групи високого ризику застосовують 6-8 курсів ПХТ за схемою ABVD, BEACOPP базовий та BEACOPP-еск, або 3 цикли (12 тижнів) режиму Stanford-V, з подальшим опроміненням вихідних локусів більше 5 см або позитивних на позитронно-емісійній томографії (ПЕТ) в сумарній вогнищевій дозі 30 Гр (через 3 тижні після завершення ПХТ). Кількість курсів ABVD чи BEACOPP залежить від термінів досягнення повної або часткової ремісії. Еквівалентними до ABVD режимами можна вважати альтернуючий COPP/ABVD та гібридний COPP/ABV режими, зокрема, у хворих похилого віку чи при наявності суттєвої супутньої патології, особливо з боку серця [5].

За прототип вибрано спосіб лікування хворих на лімфому Ходжкіна групи високого ризику за допомогою ПХТ за схемою BEACOPP-еск-циклофосфан  $1250 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 1-й день, доксорубіцин  $35 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 1-й день, етопозид  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 1-3 дні, вінкрістин  $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 8-й день, прокарбазин  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 1-7 дні, преднізолон  $40 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 1-8 дні, блеоцин  $10 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 8-й день. Наступний курс починають на 22-й день від першого дня курсу (Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 Study / A. Engert, V. Diehl, J. Franklin [et al.] // J. Clin. Oncol.-2009. - Vol. 27. - P. 4548-4554).

Позитивним у прототипі є висока ефективність лікування хворих на лімфому Ходжкіна.

Недоліками прототипу є висока гематологічна токсичність лікування за рахунок використання збільшених доз.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування хворих на лімфому Ходжкіна групи високого ризику шляхом призначення курсу ПХТ за схемою BEACOPP-14, із скороченням інтервалів між введенням препаратів та зменшенням доз препаратів, що дозволить при збереженні високої ефективності терапії знизити гематологічну токсичність лікування.

Поставлена задача вирішується таким чином:

Хворому на лімфому Ходжкіна групи високого ризику призначають лікування - курси ПХТ за схемою BEACOPP-14, у якому інтенсифікацію лікування здійснюють не за рахунок збільшення доз препаратів, а за рахунок скорочення інтервалів між їх введенням та зменшення доз.

Схема ПХТ BEACOPP-14 -циклофосфан  $750 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 1-й день, доксорубіцин  $25 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 1-й день, етопозид  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 1-3 дні, вінкрістин  $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 8-й день, прокарбазин  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 1-7 дні, преднізолон  $40 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 1-8 дні, блеоцин  $10 \text{ мг}/\text{м}^2$  на 8-й день. Наступний курс починається через 14 днів від першого дня курсу.

Спосіб лікування хворих на лімфому Ходжкіна групи високого ризику був застосований у 85 хворих. У складі порівняльної групи - 101 хворий з аналогічним діагнозом, статтю, віком, у яких лікування проводилось за стандартними схемами лікування BEACOPP-еск.

Порівняльна гематологічна токсичність у хворих на лімфому Ходжкіна при проведенні лікування за схемами BEACOPP-еск та BEACOPP-14 (Табл.).

Таблиця

Гематологічна токсичність		Хворі, які отримували лікування за схемою	
		BEACOPP-14	BEACOPP-еск
Анемія, %	загальна	63,18	54,25
	III-IV ступеня	18,08	19,45
Нейтропенія, %	загальна	72,33	62,09
	III-IV ступеня	46,3	42,48
Тромбоцитопенія, %	Загальна	27,65	19,9
	III-IV ступеня	12,65	9,45

Прикладами ефективного використання способу є витяги з 3-х історій хвороб:

I. Хвора Г., 1996 р. н., історія хвороби № 12043/09.

- 5 У 2009 році встановлений діагноз - лімфома Ходжкіна ст. IIIA з ураженням шийно-надключичних лімфатичних вузлів, лімфатичних вузлів середостіння, лімфатичних вузлів черевної порожнини. ПГЗ № 4088 від 24.11.09 (біопсія шийного лімфатичного вузла): хвороба Ходжкіна, варіант нодулярного склерозу. Проведено 8 курсів ПХТ за схемою BEACOPP-еск (S тіла - 1,6 м<sup>2</sup>) вінкрістин 2 мг на 8-й день, циклофосфан 2400 мг на 1-й день, доксорубіцин 56 мг на 1-й день, етопозид 320 мг на 1-3 дні, прокарбазин 150 мг на 1-7 дні, преднізолон 65 мг на 1-14 дні, блеоцин 15 мг на 8-й день. Наступний курс починали на 22 день від першого дня курсу. З метою профілактики нейтропенії хвора отримувала філграстим 0,3 мкг на 9-11 дні курсу. Кожний курс лікування ускладнювався нейтропенією IV ступеня, лейкопенією IV ступеня, після 4 курсу лікування ускладнилося правосторонньою пневмонією. Після завершення лікування у хворі
- 15 зафіксована повна ПЕТ-негативна відповідь, що зберігається 3 роки.

II. Хвора Ш., 1989 р. н., історія хвороби № 5812/09.

У 2009 році встановлений діагноз - лімфома Ходжкіна ст. IV A з ураженням шийно-надключичних, аксиллярних лімфатичних вузлів, лімфатичних вузлів середостіння, кісткового мозку.

- 20 ПГЗ № 17867/09 від 10.10.2009 (біопсія шийного л/вузла) - лімфома Ходжкіна, змішанно-клітинний варіант.

Хворій проводили лікування із застосуванням ПХТ за схемою BEACOPP-14 (S тіла - 1,72 м<sup>2</sup>) - вінкрістин 2 мг на 8-й день, циклофосфан 1290 мг на 1-й день, доксорубіцин 43 мг на 1-й день, етопозид 170 мг на 1-3 дні, прокарбазин 150 мг на 1-7 дні, преднізолон 70 мг на 1-8 дні, блеоцин 15 мг на 8-й день. З метою профілактики нейтропенії хвора отримувала філграстим 0,3 мкг на 9-11 дні курсу. Наступний курс починали через 14 днів. Хвора отримала 8 курсів ПХТ та променеву терапію на ділянку середостіння в сумарній вогнищевій дозі 30 Гр. Лікування ускладнювалося анемією II ступеня, нейтропенією II ступеня. В результаті лікування у хворі досягнута повна ПЕТ-негативна відповідь.

- 30 Джерела інформації:

1. Diehl V. Hodgkin lymphoma: a curable disease: what comes next? / V. Diehl, B. Klimm, D. Re // Eur. J. Haematol.-2005. - Vol. 75, suppl. 66. - P. 6-13.

2. Sieber M. Treatment of hodgkin's disease: results and current concepts of the german hodgkin's lymphoma study group / M. Sieber, A. Engert, V. Diehl // Ann. Oncol. - 2000. - Vol. 11, suppl. 1. - P. 81-85.
- 35

3. Лимфома Ходжкина: лечение больных неблагоприятной прогностической группы / Е.А. Демина, Г.С. Тумян, О.П. Трофимова [и др.] // Практическая онкология. - 2007. - Т. 8, № 2. - С. 82-89.

4. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group / A. Josting, U. Rueffer, J. Franklin [et al.] // Blood. - 2000. - Vol. 96, № 4. - P. 1280-1286.
- 40

5. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease / V. Diehl, J. Franklin, M. Pfreundschuh [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 348. - P. 2386-2395.

6. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 Study / A. Engert, V. Diehl, J. Franklin [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2009. - Vol. 27. - P. 4548-4554 (прототип).
- 45

# ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб лікування хворих на лімфому Ходжкіна групи високого ризику, що передбачає проведення курсів поліхіміотерапії хворим з II В, III-IV стадіями, який **відрізняється** тим, що кожний наступний курс лікування починають через 14 днів у зменшених дозах цитостатичних препаратів.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

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