



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91639** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61P 35/00
A61M 1/38 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 01678	(72) Винахідник(и): Климнюк Григорій Іванович (UA), Павлик Сергій Володимирович (UA), Шайда Елен Вікторівна (UA), Храновська Наталя Миколаївна (UA), Скачкова Оксана Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.02.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2014, Бюл.№ 13	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З НЕЙРОБЛАСТОМОЮ ВИСОКОГО РИЗИКУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих з нейробластомою високого ризику, що включає застосування подвійної (тандемної) високодозової хіміотерапії з трансплантацією аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин, причому в перший режим високодозової хіміотерапії включають бусульфан у дозі 16 мг/кг та мелфалан - 140 мг/м²; у другий - мелфалан - 140 мг/м², етопозид - 1 г/м², карбоплатин - 1,5 г/м².

UA 91639 U

Заявка належить до галузі медицини, а саме - до дитячої онкології і може бути використана в комбінованому лікуванні хворих з нейробластомою високого ризику.

Лікування нейробластоми у дітей є комплексним і включає хіміотерапевтичне, хірургічне лікування, променеву терапію та диференціюючу біотерапію [1]. Для консолідації лікування у пацієнтів групи високого ризику застосовують високодозову хіміотерапію (ВДХТ) з трансплантацією аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин (АГСК) [2].

Покращення результатів лікування пов'язують з інтенсифікацією хіміотерапії - застосуванням подвійної (тандемної) високодозової хіміотерапії та зменшенням її ускладнень [3].

За прототип вибрано спосіб лікування хворих з нейробластомою високого ризику (Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patient with high-risk Neuroblastoma: Results of SMC NB-2004 study / K.W. Sung, M.H. Son, S. Lee [et al.] // Bone Marrow Transplantation. - 2013. - Vol. 48. - P. 68-73), за яким проводять подвійну високодозову хіміотерапію з трансплантацією аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин.

Перевагою прототипу є підвищення безрецидивної та загальної виживаності хворих з нейробластомою високого ризику без збільшення кількості ускладнень.

Недоліком прототипу є високий відсоток ускладнень та недостатня ефективність всього комплексу лікування.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування хворих з нейробластомою високого ризику шляхом виконання подвійної (тандемної) високодозової хіміотерапії з введенням препаратів бусульфан, мелфалан, етопозид, карбоплатин, що дозволить підвищити ефективність лікування, зменшити кількість ускладнень, поліпшити якість життя хворих.

Поставлена задача вирішується наступним чином:

Хворому з нейробластомою високого ризику проводять від 6 до 8 курсів хіміотерапії, оперативне видалення пухлини (при можливості). ВДХТ у 2-х режимах з трансплантацією аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин проводять з інтервалом 1-3 місяці. У першому режимі ВДХТ застосовують бусульфан у дозі 16 мг/кг та мелфалан - 140 мг/м²; у другому - мелфалан - 140 мг/м², етопозид - 1 г/м², карбоплатин - 1,5 г/м². Обидва режими окремо довели свою високу ефективність як режими високодозової хіміотерапії при нейробластомі високого ризику.

За заявленим способом проліковано 3 хворих з нейробластомою високого ризику.

Прикладами реалізації заявленого способу є витяги з історій хвороби двох хворих.

І. Хворий Т., 1 р., Історія хвороби № 10446.

Звернулись у відділення дитячої онкології в лютому 2013 року. Діагноз: нейробластома заочеревинного простору, метастази (Мтс) в кістки скелету; кістки черепа, кістковий мозок, N-тус позитивна форма. Ст. 4; Кл. гр. 2. T2NxM1. Стан після комбінованого лікування, тандемної ВДХТ.

Цитологічне дослідження від 06.03.13 № 70039-70041: метастази в препаратах кісткового мозку не виявлено.

Гістологічне дослідження від 11.03.13 № 13680-81/13: метастази в препаратах трепан-біопсії кісткового мозку не виявлено.

Гістологічне дослідження від 27.02.13 № 384/13: нейробластома.

Анамнез захворювання: хворіє з лютого 2013 року. Скарги на екзофтальм зліва, що прогресивно нарастає. Було проведено ультразвукове дослідження (УЗД), огляд педіатра, комп'ютерна томографія (КТ), консультація нейрохірурга. Встановлено діагноз: нейробластома заочеревинного простору, екзофтальм зліва.

04.03.13 - Проведено оперативне втручання: пункційна нефростомія зліва.

04.03.13 - Розпочато протокольну хіміотерапію (ХТ): вінбластин 0,7 мг в/в (1 день), етопозид 29,4 мг в/в (1-4 дні), сумарна доза 117,6 мг, цисплатин 9,1 мг в/в (1-4 дні), сумарна доза 36,4 мг. Ускладнення: лейкопенія 2 ст., анемія важкого ступеня, тромбоцитопенія 2 ст.

28.03.13 - За даними контрольного КТ: нейробластома заочеревинного простору, регресія утворення - 80 %.

28.03.13 - Знято нефростому зліва.

18.04.13 - Проведено забір стовбурових клітин периферичної крові (СКПК) - набрано $6,7 \times 10^6$ /кг СД 34+ клітин.

30.03.13 - Продовжено ХТ: вінкрестин 0,4 мг в/в (1-2 дні), сумарно 0,8 мг, іфосфамід 350 мг в/в (1-5 дні), сумарно 1750 мг, дакарбазин 46,9 мг в/в (1-5 дні), сумарно 234,5 мг, доксорубіцин 7 мг в/в (1-2 дні), сумарно 14 мг. Ускладнення: лейкопенія 4 ст.

20.04.13-ХТ: вінбластин 0,8 мг в/в (1 день), етопозид 33,6 мг в/в (1-4 дні), сумарно 134,4 мг, цисплатин 10,4 мг в/в (1-4 дні), сумарно 41,6 мг. Ускладнення: анемія середнього ступеня.

15.05.13-ХТ: вінкристин 0,4 мг в/в (1-2 дні), сумарно 0,8 мг, іфосфамід 400 мг в/в (1-5 дні), сумарно 2000 мг, дакарбазин 54 мг в/в (1-5 дні), сумарно 270 мг, доксорубіцин 8 мг в/в (1-2 дні), сумарно 16 мг. Ускладнення: лейкопенія 4 ст., анемія середнього ступеня.

18.06.13 - Проведено етапне mIBG-сканування: відсутність активної специфічної тканини нейрогенної природи в досліджуваних відділах.

25.06.13 - За даними КТ: нейробластома заочеревинного простору. Виражена позитивна динаміка. Регресія утворення - 98 %.

03.07.13 - Проведено повторний забір СКПК. Набрано $3,3 \times 10^6$ /кг СД 34+ клітин.

05.07.13-ХТ: вінбластин 0,8 мг в/в (1 день), цисплатин 10,4 мг в/в (1-4 дні), сумарно 41,6 мг, етопозид 33,6 мг в/в (1-4 дні), сумарно 134,4 мг.

13.08.13 - Проведено повторний забір СКПК. Набрано $13,0 \times 10^6$ /кг СД 34+ клітин.

Прийнято рішення про проведення тандемної ВДХТ.

26.08.13 - Проведено перший режим високодозової ХТ: бусульфан 9 мг (1-4 дні), сумарно 144 мг, мелфалан 50 мг в/в. Ускладнення: лейкопенія 4 ст., тромбоцитопенія 4 ст.

02-03.09.13 - Внутрішньовенно введено аутологічні СКПК $3,3+9,8 \times 10^6$ /кг. Лейкоцитарний енграфт на день +11, тромбоцитарний - 17. Переніс задовільно.

30.10.13 - Результати етапного КТ: нейробластома заочеревинного простору. Кісткові та інтраспінальні зміни не визначаються. Регресія утвору -99,6 %.

10.10.13 - Проведено другий режим високодозової ХТ: мелфалан 50 мг, етопозид 360 мг, карбоплатин 540 мг. Ускладнення: фебрильна лейкопенія 4 ст., анемія 4 ст., тромбоцитопенія 4 ст., мукозит 2 ст.

17.10.13 - Проведена реінфузія СКПК. Введено $6,5 \times 10^6$ /кг СД 34+ клітин.

Хворий виписаний 14.11.13 р. в задовільному стані.

За 3 міс. спостереження рецидиву або метастазів пухлини не виявлено.

II. Хвора Ш., 3 р. Історія хвороби № 13629.

Звернулись у відділення дитячої онкології в березні 2013 року. Діагноз: нейробластома заочеревинного простору. Мтс в шийні лімфатичні вузли (л/в). N-тус позитивна форма. Ст. 4. Кл. гр. 2 T3N0M1.

Цитологічне дослідження від 19.04.13 № 70922/13: Мтс в аспіраті кісткового мозку не виявлено, виявлено Мтс в шийний л/в.

Гістологічне дослідження від 15.04.13 № 728: нейробластома.

Молекулярно-генетичне дослідження від 09.04.13 № 84: виявлено 2048 копій N-тус.

Анамнез життя: інфекційний гепатит - гепатит G у 2013 році.

Анамнез захворювання: хворіє з березня 2013 року. Скарги: на збільшення живота в об'ємі, підвищення температури тіла до 38,8. Встановлено діагноз: нейробластома заочеревинного простору, Мтс в шийні л/в. N-тус позитивна форма. Ст. 4, кл. гр. 2 T3N0M1.

02.04.13 - За даними КТ: заочеревинне утворення, ускладнене залученням правої нирки та магістральних судин. Збільшення заочеревинних л/в. Правосторонній гідроторакс.

20.04.13 - Розпочато протокольну ХТ: етопозид 99,8 мг (1-2 дні) сумарно - 199,6 мг, карбоплатин 427,5 мг (1 день), вінкристин 0,8 мг (1 день).

30.04.13 - Вінкристин 0,8 мг в/в (1 день), цисплатин 45 мг в/в (1 день). Ускладнення: тромбоцитопенія 4 ст., анемія середнього ступеня.

13.05.13 - Вінкристин 0,8 мг в/в (1 день), етопозид 100 мг в/в (1-2 дні), сумарно 200 мг, циклофосфамід 600 мг в/в (1-2 дні), сумарно 1200 мг. Ускладнення: анемія середнього ступеня.

24.05.13 - Цисплатин 40 мг (1 день), вінкристин 0,75 мг (1 день).

04.06.13 - Вінкристин 0,8 мг (1 день), карбоплатин 412 мг (1 день), етопозид 96 мг (1 день) сумарно 192 мг.

26.06.13 - Вінкристин 0,8 мг (1 день), цисплатин 43 мг (1 день). Ускладнення: анемія середнього ступеня, тромбоцитопенія 2 ст.

11.07.13 - Проведено забір СКПК - зібрано $1,9 \times 10^6$ /кг СД 34+ клітин.

13.07.13 - Продовжено планове лікування. Етопозид 95 мг (1-2 дні) сумарно 190 мг, циклофосфамід 560 мг (1-2 дні) сумарно 1120 мг. Ускладнення: лейкопенія 4 ст., анемія важкого ступеня, тромбоцитопенія 4 ст.

26.07.13 - Проведено повторний забір СКПК - зібрано $5,6 \times 10^6$ /кг СД 34+ клітин.

30.07.13 - Вінкристин 0,8 мг (1 день), цисплатин 43 мг (1 день).

13.08.13 - Виконано оперативне втручання з видалення пухлини заочеревинного простору, холецистектомія.

Прийнято рішення про проведення тандемної ВДХТ.

18.09.13 - Проведено перший режим високодозової ХТ: бусульфан 192 мг (сумарно), мелфалан 80 мг в/в. Ускладнення: лейкопенія 4 ст., тромбоцитопенія 4 ст., анемія.

25.09.13 - Проведено трансфузію СКПК $3,5 \times 10^6$ /кг. Лейкоцитарний енграфт на день +11, тромбоцитарний - 17. Переніс задовільно.

5 28.11.13 - КТ: стан після правосторонньої адреналектомії. Вільна рідина в черевній порожнині. КТ-ознак прогресування немає. Синхронні утворення не визначаються.

05.11.13 - Проведено другий режим високодозової ХТ: мелфалан 80 мг в/в, етопозид 480 мг в/в, карбоплатин 840 мг в/в. Ускладнення: лейкопенія 4 ст., фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія 4 ст., геморагічний синдром.

10 11-12.11.13 - Проведено трансфузію СКПК $2,85 + 1,6 \times 10^6$ /кг. Лейкоцитарний енграфт-день +10, тромбоцитарний - +22.

Хвора виписана 05.12.13 р. в задовільному стані.

За 2 міс. спостереження рецидиву або метастазів пухлини не виявлено.

Джерела інформації:

15 1. Lankowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology / P. Lankowsky. - 5th ed. - Harbound, 2011. - 1058 p.

2. Antin J.H. Manual of stem cell and bone marrow transplantation / J.H. Antin. - Cambridge: University Press, 2009. - 188 p.

20 3. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update / R.E. George, Sh. Li, Ch. Medeiros-Nancarrow [et al.] // J. Clin. Oncology. - 2006. - Vol. 24, № 18. - P. 2891-2896.

4. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patient with high-risk Neuroblastoma: Results of SMC NB-2004 study / K.W. Sung, M.H. Son, S.H. Lee [et al.] // Bone Marrow Transplantation. - 2013. - Vol. 48. - P. 68-73 (прототип).

25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Спосіб лікування хворих з нейробластомою високого ризику, що включає застосування подвійної (тандемної) високодозової хіміотерапії з трансплантацією аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин, який **відрізняється** тим, що в перший режим високодозової хіміотерапії включають бусульфан у дозі 16 мг/кг та мелфалан - 140 мг/м^2 ; у другий - мелфалан - 140 мг/м^2 , етопозид - 1 г/м^2 , карбоплатин - $1,5 \text{ г/м}^2$.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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