



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91640** (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**

|   |  |
|---|--|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 01679</b>                                     | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Климнюк Григорій Іванович (UA),</b><br><b>Павлик Сергій Володимирович (UA),</b><br><b>Шайда Елен Вікторівна (UA),</b><br><b>Храновська Наталя Миколаївна (UA),</b><br><b>Скачкова Оксана Володимирівна (UA)</b> |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>21.02.2014</b>                                |  |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.07.2014</b>     |  |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.07.2014, Бюл.№ 13</b> | <b>(73)</b> Власник(и):<br><b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ,</b><br>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 другий режим високодозової хіміотерапії вводять топотекан у дозі  $8 \text{ мг/м}^2$  та циклофосфамід -  $4 \text{ г/м}^2$ .

**UA 91640 U**



Заявка належить до галузі медицини, а саме - до дитячої онкології, і може бути використана в комбінованому лікуванні хворих з нейробластою 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 з трансплантацією аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин (АГСК) [2].

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

За прототип вибрано спосіб лікування хворих з нейробластою 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 нейробластою високого ризику без збільшення кількості ускладнень.

Недоліком прототипу є висока токсичність вказаних режимів високодозової хіміотерапії та значна кількість ускладнень.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування хворих з нейробластою високого ризику шляхом виконання подвійної (тандемної) високодозової хіміотерапії з менш токсичним другим режимом хіміотерапії, що дозволить підвищити ефективність лікування, зменшити кількість ускладнень та поліпшити якість життя хворих.

Поставлена задача вирішується наступним чином:

Хворому з нейробластою високого ризику проводять від 6 до 8 курсів хіміотерапії, оперативне видалення пухлини (якщо це можливо) та 2 курси високодозової хіміотерапії з трансплантацією аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин (АГСК) з інтервалом 1-3 місяці. При проведенні другого режиму високодозової хіміотерапії застосовують препарати топотекан у дозі 8 мг/м<sup>2</sup> та циклофосфамід - 4 г/м<sup>2</sup>, які довели свою ефективність у лікуванні рефрактерних форм нейробластоми.

За заявленим способом проліковано 10 хворих з нейробластою високого ризику.

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

І. Хвора К., 2 р., історія хвороби № 6811.

Звернулась у відділення дитячої онкології в грудні 2011 року. Діагноз: Нейробластома заочеревинного простору зліва. Ст. 3. Кл. гр. 2. N-тус позитивна форма. Стан після комбінованого лікування, тандемної ВДХТ. Гістологічне дослідження від 11.08.11 № 3318/11: нейробластома.

Анамнез захворювання: хворіє з червня 2011 року. Скарги: на збільшення живота в об'ємі. Встановлено діагноз: нейробластома заочеревинного простору зліва. Було проведено ультразвукове дослідження, огляд педіатра, комп'ютерна томографія (КТ). Лікування розпочато за місцем проживання. Направлена у відділення дитячої онкології Національного інституту раку для дообстеження та лікування, госпіталізована 19.12.11.

22.12.11 - проведена операція з видалення пухлини заочеревинного простору зліва.

07.02.12 - за даними КТ ознак росту пухлини та метастазів (Мтс) немає.

22.02.12 - продовжено протокольну терапію. ХТ: вінкрисдин 0,5 мг в/в (1 та 8 день), дакарбазин 60 мг в/в (1-5 дні), іфосфамід 460 мг в/в (1-5 дні), доксорубіцин 8,6 мг (6 та 7 день).

26.04.12 - проведено мобілізаційний блок хіміотерапії - циклофосфан - 833,4 мг, в/в крапельно, 1-2 дні.

19.06.12 - продовжено протокольну терапію. Етопозид 225 мг в/в 1-4 дні (сумарна доза 900 мг). Ускладнення: лейкоцитопенія 4 ст., анемія тяжкого ст., тромбоцитопенія 4 ст. тяжкості.

Було прийнято рішення про проведення тандемної високодозової хіміотерапії.

06.09.12 - проведено перший режим високодозової ХТ: бусульфан 176 мг, мелфалан 70 мг. Ускладнення: лейкопенія 4 ст., анемія 2 ст., тромбоцитопенія 4 ст., гострий бронхіт.

13.09.12 - внутрішньовенна трансфузія АГСК -  $3,3 \times 10^6$  СД34+ клітин на 1 кг маси пацієнта  $\times 10^6$ /кг. Перенесла задовільно.

27.12.12 - проведено другий режим високодозової ХТ: топотекан 4 мг, циклофосфамід 1980 мг. Ускладнення: лейкопенія 4 ст., анемія 4 ст., тромбоцитопенія 4 ст.

2.01.13 - внутрішньовенно введено аутологічні ГСК -  $3,0 \times 10^6$  СД34+ клітин на 1 кг маси пацієнта.

Хвора виписана 28.01.13 р. в задовільному стані.

За 12 міс. спостереження рецидиву або метастазів пухлини не виявлено.

II. Хворий Г., 5 р. історія хвороби № 6611.

Звернувся у відділення дитячої онкології в серпні 2012 року. Діагноз: нейробластома заочеревинного простору зліва. Мтс в парааортальні лімфатичні вузли (л/в). N-тус позитивна форма. Ст. 3. Кл. гр. 2 (T2bN1M0).

5 Цитологічне дослідження від 08.08.12 № 66352-53-54: Мтс в кістковому мозку не виявлено)

Гістологічне дослідження від 13.08.12 № 36950/12: елементи низькодиференційованої злоякісної пухлини.

Імуногістохімічне дослідження від 23.08.12 № 1341/12: нейробластома.

10 Анамнез захворювання: захворів 07.12. Відмітили скарги на болі в лівому боці, зниження апетиту. Звернувся по допомогу 06.08.12. На УЗД виявлено новоутворення заочеревинного простору.

07.08.12 - за даними КТ головного мозку та кісток черепа, даних за Мтс немає, визначається заочеревинне утворення, ускладнене залученням лівої нирки. Збільшення л/в заочеревинного простору і грудної клітки. Лівобічний оклюзійний уретерогідронсфроз.

15 07.08.12 - проведена трепан-біопсія пухлини і трепан- та аспіраційна біопсія кісткового мозку.

07.08.12 - виконане оперативне втручання: нефростомія зліва.

20 19.09.12 - етопозид 102 мг в/в 1-2 дні (сумарна доза - 204 мг), карбоплатин 510 мг в/в 1 день, вінкрисин 1,0 в/в болюсно. Ускладнення: анемія середнього ступеня тяжкості, лейкоцитопенія 2 ст., тромбоцитопенія 3 ст.

29.09.12 - цисплатин 54, 4 мг в/в 1 день, вінкрисин 1,0 мг в/в 1 день. Ускладнення: анемія середнього ступеня тяжкості, тромбоцитопенія 4 ст.

25 08.10.12 - вінкрисин 1,0 в/в 1 день, циклофосфамід 714 мг 1-2 дні в/в (сумарна доза 1428 мг), етопозид - 102 мг 1-2 дні (сумарна доза 204 мг). Ускладнення: лейкоцитопенія 4 ст., анемія легкого ступеня, тромбоцитопенія 2 ст. тяжкості.

19.10.12 - цисплатин 54,4 мг в/в 1 день, вінкрисин 1,0 мг в/в 1 день.

Ускладнення: анемія середнього ступеня тяжкості, гіперферментемія.

30 25.10.12 - за даними контрольного КГ: нейробластома заочеревинного простору із залученням лівої нирки. Регресія утворення - 35 %.

29.10.12 - продовжено протокольне лікування. Вінкрисин 1,0 мг в/в 1 день, карбоплатин 510 мг в/в 1 день, етопозид 102 мг в/в 1-2 дні (сумарна доза 204 мг). Ускладнення: анемія середнього ступеня тяжкості.

17.11.12 - цисплатин 54,4 мг 1 день в/в, вінкрисин 1,0 мг 1 день в/в. Ускладнення: анемія тяжкого ступеня.

35 3.12.12 р. - проведено забір АГСК  $1,4 \times 10^6$ /кг.

27.12.12 - за даними контрольного КТ голови, шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза: нейробластома заочеревинного простору із залученням лівої нирки. Регресія утворення - 91 %.

28.12.12 - проведена остеосцинтиграфія: ознак вторинного ураження скелета немає.

40 05.12.12 - продовжена ХТ: етопозид - 220 мг в/в 1-2 дні (сумарна доза 440 мг), циклофосфамід - 735 мг в/в 1-2 дні (сумарна доза 1470 мг), вінкрисин - 1,0 мг в/в 1 день. Ускладнення: анемія тяжкого ступеня, лейкоцитопенія 4 ст.

18.12.12 - проведено забір АГСК ( $20,7 \times 10^6$ /кг).

20.12.12 - цисплатин - 56 мг в/в 1 день, вінкрисин - 1,0 мг в/в 1 день.

45 22.01.13 - вінкрисин 1,0 в/в 1 день, цисплатин 56 мг в/в 1 день.

Ускладнення: без ускладнень.

Беручи до уваги дані проведених досліджень, було прийнято рішення про проведення танDEMної високодозової хіміотерапії.

50 14.02.13 - проведений перший режим високодозової ХТ: бусульфан 16 мг перорально (сумарно 256 мг), мелфалан 100 мг в/в. Ускладнення: лейкопенія 4 ст., тромбоцитопенія 4 ст.

21.02.13 - трансфузія СКПК  $10 \times 10^6$ /кг. Лейкоцитарний енграфт на день + 10, відновлення тромбоцитів - + 15. Переніс задовільно.

55 11.04.13 - проведено другий режим високодозової ХТ: топотекан 1,4 мг 4 дні (сумарно 5,6 мг) в/в, циклофосфамід 960 мг 3 дні (сумарно 2880 мг) в/в. Ускладнення: лейкопенія 4 ст., тромбоцитопенія 4 ст., анемія.

18.04.13 - внутрішньовенно введено аутологічні АГСК  $10,0 \times 10^6$ /кг. Лейкоцитарний енграфт-день+10, тромбоцитарний - +20.

Хворий виписаний 05.06.13 р. в задовільному стані.

За 7 міс. спостереження рецидиву або метастазів пухлини не виявлено.

60

Джерела інформації:

1. Lankowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology / P. Lankowsky. - 5th ed. - Hardbound, 2011. - 1058 p.
2. Antin J.H. Manual of stem cell and bone marrow transplantation / J.H. Antin. - Cambridge: University Press, 2009. - 188 p.
- 5 3. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update / R.L. George, Sh. Li, Ch. Medeiros-Nancarrow [et al.] // J. Clin. Oncology. - 2006. - Vol. 24, № 18. - P. 2891-2896.
- 10 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).

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 15 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 другий режим високодозової хіміотерапії вводять топотекан у дозі  $8 \text{ мг/м}^2$  та циклофосфамід -  $4 \text{ г/м}^2$ .

---

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