ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **BY** (11) **11611**
(13) **C1**
(46) **2009.02.28**
(51) МПК (2006)
A 61K 38/20
A 61P 35/00

(54) **СПОСОБ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ У РЕБЕНКА**

(21) Номер заявки: a 20070585
(22) 2007.05.18
(43) 2008.04.30
(71) Заявитель: Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии" (BY)
(72) Авторы: Конопля Наталья Евгеньевна; Белевцев Михаил Владимирович; Алейникова Ольга Витальевна (BY)
(73) Патентообладатель: Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии" (BY)
(56) RU 2201762, C1, 2003.

(57)
Способ комбинированного лечения медуллобластомы у ребенка, включающий нейрохирургическое вмешательство, полихимиотерапию и цитокиновую иммунотерапию ронколейкином, **отличающийся** тем, что в послеоперационном периоде проводят 4 курса индукционной полихимиотерапии продолжительностью 3 дня каждый с интервалом между курсами 21-28 дней, при этом иммунотерапию ронколейкином проводят ежедневно перед каждым сеансом полихимиотерапии инфузионно в течение 6 часов в разовой дозе 1 млн ЕД/м^2 на 400 мл физиологического раствора и 4 мл 10 % альбумина, по показателям периферической крови за 24 часа до начала первого введения ронколейкина и через 24-48 часов после окончания курса полихимиотерапии оценивают состояние клеточного иммунитета.

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения медуллобластомы у детей.

Современная комбинированная терапия онкологических заболеваний включает в качестве базовых составляющих хирургическое вмешательство, радиотерапию и химиотерапию. Повышение эффективности комбинированной терапии связывают с ее интенсификацией и применением биотерапии. Задача биотерапии онкологических заболеваний - это оказание дополнительного терапевтического воздействия на опухолевую ткань (клетки), усиление чувствительности опухолевой ткани к радиационному воздействию и/или химиопрепаратам, повышение устойчивости органов и тканей больного к воздействию терапии и активация собственных механизмов противоопухолевого иммунитета.

Среди типов биотерапии различают:
бактериальные вакцины,
иммуностимуляторы растительного и животного происхождения,
цитокины,

BY 11611 C1 2009.02.28

адаптивный перенос иммунных лимфоцитов, дендритных клеток,

антитела и иммунотоксины,

антигены/пептиды опухолевых клеток,

гипертермия и другие типы биофизического воздействия.

Большинство из перечисленных методов биотерапии используют механизмы иммунного воздействия на опухоль. Несмотря на то что многие виды рака неиммуногенны, то есть не вызывают выраженного иммунного ответа, за любым типом отклонения гомеостаза в организме человека существует иммунологический контроль. Повышение эффективности этого контроля и является основной задачей биотерапии и, в частности, иммунотерапии онкологических заболеваний.

Применение иммунотерапии показано:

при наличии остаточной опухолевой ткани после проведения основных этапов комбинированной терапии;

при распространенном и метастатическом процессе, особенно при наличии устойчивости опухолевой ткани к химио- и радиотерапии;

для защиты иммунной системы от интенсивной химиотерапии, в комплексе терапии первой линии при наличии селективной чувствительности отдельных видов рака к иммунотерапевтическому воздействию.

Иммуноадъювантная терапия является традиционно используемой в течение многих лет для лечения онкологических заболеваний. Она включает введение больным бактериальных вакцин (BCG, Corynebacterium parvum, др.) и бактериальных продуктов (мурамилдипептид, лентинан, пирогенал и т.д.). Основной механизм их действия - это индукция медиаторов иммунитета и воспаления (ИЛ-1, α-ФНО, ИЛ-6, интерферонов, ИЛ-2 и др.), недостаток которых в организме онкологического больного не позволяет формировать эффективный Т-клеточный иммунный ответ против слабоиммуногенных опухолевых антигенов. В настоящее время на смену им пришли более эффективные препараты цитокинов (ИЛ-2, α-интерферон, комбинированные препараты цитокинов), применяемые все более широко в онкологической практике.

Кроме мощного иммуноадъювантного действия, определяющего основной механизм действия цитокинов, многие из них (α-интерфероны, ФНО-α) прямо действуют на опухолевые клетки, вызывая их гибель. Другие иммуноадъювантные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ГМ-КСФ, Г-КСФ) защищают кроветворные клетки костного мозга от циторедуктивного действия химиотерапии и радиотерапии. Использование цитокинов для иммуноадъювантной терапии злокачественных заболеваний человека имеет и ряд ограничений, связанных с токсичностью высоких доз препаратов и способностью ряда цитокинов (γ-ИНФ, ГМ-КСФ, ИЛ-2) вызывать устойчивость опухолевых клеток к апоптозу под действием неблагоприятных условий существования (факторов иммунной защиты, воздействия лекарственных препаратов и т.д.).

В настоящее время остро встала необходимость в разработке нового способа комбинированного лечения опухоли головного мозга у детей, в частности медуллобластомы, которая обычно развивается в детском возрасте.

Известен способ лечения внутримозговой опухоли головного мозга, заключающийся в том, что осуществляют внутривенное введение дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 в виде длительной инфузии в дозе до 20 МЕ [1]. В некоторых случаях после этого вводят рекомбинантный интерферон α-2b в дозе до 60 млн МЕ. При отсутствии продолженного роста опухоли иммунотерапия дополняется лимфакин-активированными киллерными клетками. Данная иммунотерапия проводится как до, так и после нейрохирургического вмешательства.

Недостатком способа является то, что комбинированная иммунотерапия (интерлейкин-2, интерферон α-2β, ЛАК-терапия) является дорогостоящей, неэкономичной. В связи с тем, что интерлейкин-2 применялся в рамках комбинированной терапии, оценить именно его эффективность не представляется возможным.

Известен способ лечения внутримозговой опухоли головного мозга, заключающийся в том, что в комбинированном лечении внутримозговых опухолей головного мозга до и после нейрохирургического вмешательства применяют цитокиновую иммунотерапию с использованием рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 в виде длительных внутривенных инфузий [2]. Цитокиновая иммунотерапия включает внутривенное введение лимфакин-активированных киллерных клеток, выделенных из 800 мл венозной крови больного, с 2 млн МЕ дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2.

Данный способ принят нами за прототип.

Недостатками способа являются:

способ был использован только на взрослых пациентах;

разносторонняя группа больных, которые имели опухоли различной степени злокачественности, у некоторых были метастазы в головной мозг различных опухолей внутренних органов;

большинство пациентов имели глиальные опухоли;

использование ЛАК-терапии является достаточно трудоемким и долговременным процессом.

Задача, на решение которой направлено предлагаемое изобретение, - создание комбинированного способа лечения медуллобластомы у детей, который способствует повышению иммуногенности опухолевой ткани, снижению частоты и длительности инфекционных осложнений в условиях применения интенсивной полихимиотерапии.

Поставленную задачу решают путем использования в составе комбинированного лечения опухолей головного мозга у детей, а именно медуллобластомы, цитокиновой иммунотерапии препаратом дрожжевого рекомбинантного ронколейкина ("Биотех", Россия). Цитокиновая иммунотерапия включает в себя внутривенное введение в виде длительной инфузии заданной дозы ронколейкина. Цитокиновую иммунотерапию проводят одновременно с курсами индукционной полихимиотерапии.

Способ комбинированного лечения медуллобластомы у детей осуществляют следующим образом.

На первом этапе ребенку с медуллобластомой выполняют нейрохирургическое вмешательство с целью максимального удаления опухоли. Затем пациент подлежит обязательному общеклиническому физикальному и лабораторному обследованию. Выполняют компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. Состояние клеточного иммунитета периферической крови оценивают до и после каждого цикла лечения по следующим показателям: абсолютному содержанию лимфоцитов, субпопуляционному составу лимфоцитов периферической крови. Оценку субпопуляционного состава лимфоцитов проводят методом проточной цитофлуориметрии с использованием стандартной панели моноклональных антител. Учитывают процентное и перерасчитывают абсолютное содержание Т-, В-клеток, естественных киллерных (ЕК) клеток, CD4+ и CD8+ субпопуляций Т-лимфоцитов, активированных HLA-DR+ Т-лимфоцитов, а также CD4 + Т-клеток "хелперов", экспрессирующих рецепторы к ронколейкину (CD25+). Для маркера CD25 регистрируют также показатель средней интенсивности флуоресценции (СИФ), отражающий плотность экспрессии молекул на клеточной мембране. Для проведения оценки токсичности используют шкалу CTC (Common Toxicity Criteria). Рассмотрены следующие параметры:

1. Гематологическая токсичность:

число больных с эпизодами нейтропении 3-4 степени,

длительность нейтропении,

длительность интервалов между курсами полихимитерапии.

2. Инфекции:

число больных с эпизодами фебрильной нейтропении 3-4 степени.

На втором этапе проводят цитокиновую иммунотерапию одновременно с индукционной полихимиотерапией (ПХТ) согласно используемому протоколу лечения медуллобластом у детей в клинике РНПЦДОГ. В примененные схемы химиотерапии включены цитостатические препараты в следующих дозах:

1-й курс → схема, которую в последующем применяют при каждом нечетном курсе, включает:

Винкристин - 1,5 мг/м^2 в/венно 1-й день,

Вепезид - 100 мг/м^2 в/венно 1-3-й день,

Циклофосфан - 1000 мг/м^2 в/венно 2-3-й день,

Карбоплатин - 500 мг/м^2 в/венно 1-й день;

2-й курс → схема, которую в последующем применяют при каждом четном курсе, включает:

Винкристин - 1,5 мг/м^2 в/венно 1-й день,

Вепезид - 100 мг/м^2 в/венно 1-3-й день,

Циклофосфан - 1000 мг/м^2 в/венно 2-3-й день,

Цисплатин - 100 мг/м^2 в/венно 1-й день.

Продолжительность курса 3 дня. Всего проводят 4 курса ПХТ с интервалом между курсами 21-28 дней.

На каждом курсе полихимиотерапии проводят цитокиновую иммунотерапию ронколейкином. Введение ронколейкина осуществляют ежедневно перед каждым сеансом полихимиотерапии на протяжении всех трех дней. Курсовая доза ронколейкина - 3 млн ЕД/м^2. Ронколейкин вводят внутривенно в разовой дозе 1 млн ЕД/м^2 на 400 мл 0,9 % физиологического раствора и 4 мл 10 % альбумина. Инфузию ронколейкина проводят в течение 6 часов. Состояние клеточного иммунитета по показателям периферической крови оценивают за 24 часа до начала 1-го введения ронколейкина и через 24-48 часов после окончания курса полихимиотерапии.

Данный способ лечения апробирован на 24 детях в ГУ "Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии" (возраст детей от 11 месяцев до 18 лет) с верифицированным диагнозом медуллобластомы. Во второй половине курса терапии, т.е. после 3-4 цикла, процентное содержание Т-лимфоцитов, а также их субпопуляций на протяжении курса лечения становится более стабильным. Отношение содержания (%) CD25+CD4+Т-клеток "хелперов", экспрессирующих рецепторы к ронколейкину, к содержанию (%) CD3+CD4+Т-клеток "хелперов" характеризуется устойчивой тенденцией к увеличению. Модифицирующее действие ронколейкина проявляется в повышении плотности (количества) маркера на поверхности клеток.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ронколейкин, применяемый в сочетании с ПХТ, обладает выраженным иммуномодулирующим действием, обеспечивая относительную стабильность содержания Т-хелперов и способствуя их активации.

Клиническую эффективность цитокинотерапии с использованием ронколейкина оценивают по динамике общего состояния больных, гематологической токсичности и числу больных с эпизодами инфекции. Проведенные нами исследования показывают, что при применении ронколейкина ни в одном случае не было зарегистрировано необратимой и резко выраженной токсичности, требующей неотложных мероприятий. Побочное действие лечения проявлялось в виде гипертермической реакции, озноба. Лихорадка и озноб у всех больных носили легкий характер и исчезали самостоятельно. Применение ронколейкина у детей с медуллобластомой оказывает благоприятный эффект на переносимость пациентами полихимиотерапии.

Таким образом, предлагаемый способ имеет следующие преимущества: применение ронколейкина у детей с медуллобластомой оказывает благоприятное воздействие на переносимость пациентами полихимиотерапии, отсутствие побочных эффектов, интервал ме-

жду курсами строго соответствует запланированному, длительность нейтропении и частота инфекций значительно ниже, чем у пациентов, получавших только курсы полихимиотерапии.

Отличительные признаки:

Данная иммунотерапия впервые была применена в детском возрасте при верифицированном диагнозе медуллобластомы. Имело место применение иммунотерапии одновременно с курсами полихимиотерапии.

Применение выбранной дозы ронколейкина (разовая доза 1 млн ЕД/м^2) позволяет получить положительный эффект при отсутствии побочных реакций.

Способ иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1

Б-ной М., 15 лет, имеет площадь тела 1,7 м^2, поступил в онкогематологическое отделение для детей старшего возраста РНПЦДОГ 26.02.2001 г. с диагнозом: медуллобластома правого полушария мозжечка. Состояние после тотального удаления опухоли (15.01.2001 г.), T1M0 G4.

После проведенного обследования начата индукционная полихимиотерапия. 1-й курс проведен с 02.03.2001 по 04.03.2001 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 1,7 млн ЕД. Суммарная доза за 3 дня составила 5,1 млн ЕД. Иммунограмма взята 2.03.2001 г. и 5.03.2001 г. Длительность нейтропении составила 4 дня. Интервал до начала следующего курса равнялся 21 дню, что соответствует минимальному планируемому интервалу. За межкурсовой промежуток инфекционных эпизодов не отмечалось. 2-й курс проведен с 24.03. по 26.03.2001 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 1,7 млн ЕД, суммарная доза за 3 дня - 5,1 млн ЕД. Иммунограмма взята 23.03.2001 г. и 27.03.2001 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. Интервал до начала следующего курса равнялся 23 дням. За межкурсовой промежуток инфекционных эпизодов не отмечалось. 3-й курс проведен с 17.04. по 19.04.2001 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 1,7 млн ЕД. Суммарная доза за 3 дня - 5,1 млн ЕД.

Иммунограмма взята 16.04.2001 г. и 20.04.2001 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. Интервал до начала следующего курса равнялся 21 дню. За межкурсовой промежуток инфекционных эпизодов не отмечалось. 4-й курс проведен с 08.05. по 10.05.2001 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 1,7 млн ЕД. Суммарная доза за 3 дня - 5,1 млн ЕД. Иммунограмма взята 07.05.2001 и 12.05.2001 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. За межкурсовой промежуток инфекционных эпизодов также не отмечалось. Таким образом, хорошее состояние пациента позволило провести лечение в полном объеме и в запланированные сроки.

Пример 2

Б-ная Б., 11 месяцев, имеет площадь тела 0,27 м^2, поступила в онкогематологическое отделение для детей старшего возраста РНПЦДОГ 10.08.2005 г. с диагнозом: медуллобластома червя и медиальных отделов обоих полушарий мозжечка, 4-го желудочка с врастанием в ствол мозга. Состояние после субтотального удаления опухоли (26.07.2005 г.), T3бM0 G4.

После проведенного обследования начата индукционная полихимиотерапия. 1-й курс проведен с 16.08. по 18.08.2005 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 270 тыс. ЕД. Суммарная доза за 3 дня соответственно составила 810 тыс. ЕД. Иммунограмма взята 16.08.2005 и 19.08.2005 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. Интервал до начала следующего курса равнялся 22 дням. За межкурсовой промежуток инфекционных эпизодов не отмечалось. 2-й курс проведен с 08.09. по 10.09.2005 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 270 тыс. ЕД. Суммарная доза за 3 дня - 810 тыс. ЕД. Иммунограмма взята 8.09.2005 г. и 12.09.2005 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. За межкурсовой промежуток отмечался инфекционный эпизод, который по шкале CTC отнесен к локальным инфекциям с нормальным количеством ней-

трофилов, не требующий системного введения антибактериальной терапии, - бронхит. Поэтому интервал до начала следующего курса равнялся 26 дням. 3-й курс проведен с 4.10. по 6.10.2005 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 270 тыс. ЕД. Суммарная доза за 3 дня - 810 тыс. ЕД. Иммунограмма взята 4.10.2005 г. и 7.10.2005 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. Интервал до начала следующего курса равнялся 21 дням. После проведения курса инфекционных эпизодов не отмечалось. 4-й курс проведен с 25.10. по 27.10.2005 г. На фоне полихимиотерапии также введен разовой дозой ронколейкин 270 тыс. ЕД. Суммарная доза за 3 дня соответственно составила 810 тыс. ЕД. Иммунограмма взята 25.10.2005 г. и 28.10.2005 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. После проведения курса инфекционных эпизодов не отмечалось.

Пример 3

Б-ной Т., 14 лет, имеет площадь тела 1,6 $м^2$, поступил в онкогематологическое отделение для детей старшего возраста РНПЦДОГ 13.10.2004 г. с диагнозом: медуллобластома левого полушария мозжечка. Состояние после тотального удаления опухоли (29.09.04г.), T1M0 G4.

После проведенного обследования начата индукционная полихимиотерапия. 1-й курс проведен с 18.10. по 20.10.2004 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 1,6 млн ЕД. Суммарная доза за 3 дня составила 4,8 млн ЕД. Иммунограмма взята 18.10.2004 и 21.10.2004 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. Интервал до начала следующего курса равнялся 22 дням. За межкурсовой промежуток инфекционных эпизодов не отмечалось. 2-й курс проведен с 10.11. по 12.11.2004 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 1,6 млн ЕД. Суммарная доза за 3 дня - 4,8 млн ЕД. Иммунограмма взята 10.11.2004 г. и 12.11.2004 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. За межкурсовой промежуток отмечался инфекционный эпизод, который по шкале CTC отнесен к фебрильной нейтропении 3 степени, требующий системного введения антибактериальной терапии. Однако интервал до начала следующего курса равнялся только 23 дням. 3-й курс проведен с 03.12. по 05.12.2004 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 1,6 млн ЕД. Суммарная доза за 3 дня - 4,8 млн ЕД. Иммунограмма взята 03.12.2004 и 06.12.2004 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. Интервал до начала следующего курса равнялся 23 дням. За межкурсовой промежуток инфекционных эпизодов не отмечалось. 4-й курс проведен с 27.12. по 29.12.2004 г. На фоне полихимиотерапии введен разовой дозой ронколейкин 1,6 млн ЕД. Суммарная доза за 3 дня составила 4,8 млн ЕД. Иммунограмма взята 27.12.2004 и 30.12.2004 г. Длительность нейтропении составила 3 дня. За межкурсовой промежуток инфекционных эпизодов не отмечалось.

Таким образом, применение способа комбинированного лечения медуллобластомы у детей является высокоэффективным, позволяет провести лечение по протоколу в полном объеме и в запланированные сроки при отсутствии выраженных побочных эффектов и может найти применение в онкологических клиниках, занимающихся лечением данной категории пациентов.

Источники информации:

1. Патент РФ 2133624 от 1999.07.27. Способ лечения внутримозговой опухоли головного мозга / А.И. Свадовский.

2. Патент РФ 2201762 от 2003.04.10. Способ лечения внутримозговой опухоли головного мозга / А.И. Свадовский, Е.А. Пушкина, М.М. Гультяев (прототип).

Национальный центр интеллектуальной собственности.
220034, г. Минск, ул. Козлова, 20.