



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 393 879** (13) **C1**

(51) МПК
A61M 1/16 (2006.01)
A61K 35/16 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008149304/14, 15.12.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.12.2008

(45) Опубликовано: 10.07.2010 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2189261 C2, 20.09.2002. RU 2139062 C1, 10.10.1999. SU 1817695 A3, 23.05.1993. EP 1997498, 03.12.2008. US 2008261925, 23.10.2008. ДАРЬЯЛОВА С.Л. и др. Диагностика и лечение злокачественных опухолей. - М.: Медицина, 1993, с.238-242. WONG J et al. Treating recurrent cases of squamous cell carcinoma with radiotherapy// Curr Oncol. 2008 Oct; 15 (5): (см. прод.)

Адрес для переписки:

344037, г.Ростов-на-Дону, 14 линия, 63,
Федеральное государственное учреждение
"Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт Росмедтехнологий"

(72) Автор(ы):

Сидоренко Юрий Сергеевич (RU),
Франциянц Елена Михайловна (RU),
Позднякова Виктория Вадимовна (RU),
Ушакова Наталья Дмитриевна (RU),
Ирхина Анна Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное учреждение
"Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт
Росмедтехнологий" (RU),
Сидоренко Юрий Сергеевич (RU),
Франциянц Елена Михайловна (RU),
Позднякова Виктория Вадимовна (RU),
Ушакова Наталья Дмитриевна (RU),
Ирхина Анна Николаевна (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО И РЕЦИДИВНОГО РАКА КОЖИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано при лечении больных распространенным и рецидивным раком кожи. Сущность способа заключается в том, что больным проводят процедуру дискретного гравитационного плазма фереза, однократно забирают 400 мл крови, полученную аутоплазму разделяют на две порции по 150 мл, в которые добавляют по 30 мл эритромазсы и 10 порций по 10 мл. Все порции собирают в стерильные контейнеры и подвергают замораживанию при $t=-24^{\circ}\text{C}$. Затем проводят широкое иссечение опухолевого очага. На следующий день аутоплазму,

обогащенную эритроцитами, инкубируют с цисплатином 100 мг, метотрексатом 50 мг, блеомицином 15 мг в термостате в течение 30 мин при $t=37^{\circ}\text{C}$ и вводят больному внутривенно капельно. Параллельно в течение 10 дней проводят внутривожную паратуморальную иммунотерапию лайфероном, проинкубированным с одной из порций 10 мл размороженной плазмы. Использование изобретения позволяет снизить риск развития рецидивов заболевания после хирургического иссечения первичной опухоли за счет возможности непосредственного подведения иммуномодулятора к опухолевому очагу и его продолжительного местного воздействия.

(56) (продолжение):

229-33. реферат, он-лайн [Найдено в Интернет на www.pubmed.com 14.10.2009], PMID: 17274676 [PubMed - indexed for MEDLINE].



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61M 1/16 (2006.01)*A61K 35/16* (2006.01)*A61K 31/282* (2006.01)*A61K 31/196* (2006.01)*A61K 38/21* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2008149304/14, 15.12.2008**(24) Effective date for property rights:
15.12.2008(45) Date of publication: **10.07.2010 Bull. 19**

Mail address:

**344037, g.Rostov-na-Donu, 14 linija, 63,
Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Rostovskij nauchno-issledovatel'skij
onkologicheskij institut Rosmedtehnologij"**

(72) Inventor(s):

**Sidorenko Jurij Sergeevich (RU),
Frantsijants Elena Mikhajlovna (RU),
Pozdnjakova Viktorija Vadimovna (RU),
Ushakova Natal'ja Dmitrievna (RU),
Irkhina Anna Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Rostovskij nauchno-issledovatel'skij
onkologicheskij institut Rosmedtehnologij"
(RU),
Sidorenko Jurij Sergeevich (RU),
Frantsijants Elena Mikhajlovna (RU),
Pozdnjakova Viktorija Vadimovna (RU),
Ushakova Natal'ja Dmitrievna (RU),
Irkhina Anna Nikolaevna (RU)**

(54) METHOD OF TREATING ADVANCED AND RECURRENT SKIN CANCER

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to oncology, and can be used in treating the patients with advanced and recurrent skin cancer. Substance of the method consists that the patient is exposed to the discrete gravity plasmapheresis; blood 400 ml is drawn once; prepared autoplasm is divided on two portions, each 150 ml whereto 30 ml of erythromass and 10 portions, each 10 ml. All the portions are collected in sterile containers and frozen at $t = -24^{\circ}\text{C}$. Then wide excision of a tumour nidus follows. Next day, erythrocyte-enriched

autoplasm is incubated with cisplatin - 100 mg, methotrexate - 50 mg, bleomycine - 15 mg in a thermostat for 30 min at $t=37^{\circ}\text{C}$ and introduced drop-by-drop intravenously. It is combined with intradermal paratumour immunotherapy with Lifeferon pre-incubated from one of the portions of the defrosted plasma 10 ml within 10 days.

EFFECT: use of the invention allows reducing risk of recurrent tumour following surgical excision of a primary tumour due to enabled direct immunomodulator delivery to the tumour nidus and its prolonged local action.

1 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения больных распространенным раком кожи, оперативное лечение которых ограничено.

5 Несмотря на наружную локализацию рака кожи и доступность опухоли для исследования, до настоящего времени нередко встречаются распространенные, запущенные формы заболевания, лечение которых является сложным и не всегда приводит к удовлетворительным результатам в силу рецидивирования процесса. Несмотря на достигнутые успехи в области лечения онкологических больных, местно-
10 распространенный и рецидивный рак кожи, по-прежнему, считается практически инкурабельным заболеванием.

Лучевое лечение остается наиболее часто применяемым видом терапии при распространенных формах рака кожи (И.Н.Пустынский, В.В.Шенталь, А.И.Пачес, В.Д.Ермилова, Т.Т.Кондратьева, Таболиновская Т.Д. Клинико-морфологические
15 особенности распространенных форм рака кожи // В кн.: Материалы VI Российской онкологической конференции 26 - 28 ноября 2002 г. г. Москва). Повторные курсы лучевого лечения по поводу первичной распространенной опухоли и ее рецидивов получили 37 больных, причем два курса облучения было проведено 17 больным, 3
20 курса - у 12, 4 курса получили 5 больных и 3 больным было проведено 5 курсов облучения.

Однако из 37 больных в этой группе у 20 отмечалось первичное и повторное рецидивирование заболевания. При этом во всех случаях опухоль приобретала
25 инфильтративный рост с нечеткими границами. Впоследствии, несмотря на проводимое в последующем лечение, включавшее широкое иссечение опухоли, от прогрессирования заболевания умерли 12 из 29 больных, получивших 2 и 3 курса облучения, и все 8 больных, которым провели 4 и 5 курсов лучевой терапии. Авторы пришли к выводу, что облучение опухоли без учета ее свойств и индивидуальных
30 особенностей больного не способствует достижению оптимальных результатов. Лучевое лечение не обоснованно в случаях рецидивной опухоли, и авторы не рекомендуют проводить в этом случае повторные курсы лучевой терапии.

Известно, что для лечения всех форм распространенного рака кожи используют платиносодержащие режимы химиотерапии ("Противоопухолевая химиотерапия" под
35 ред. Н.Н.Переводчиковой, М., "Медицина", 1993, с.174). Однако эффективность использования указанного препарата при этом заболевании не превышает 70%, а добиться полной регрессии, как правило, вообще не удается. Ремиссия при этом продолжается в среднем 4-6 месяцев.

40 Целью настоящего изобретения является улучшение результатов консервативного лечения больных распространенными и рецидивными формами рака кожи.

Поставленная цель достигалась тем, что больным утром натощак проводили процедуру дискретного гравитационного плазмозереза аппаратом MCS+«Hemonetics» по протоколу LPC (получение плазмы, обедненной лейкоцитами) со скоростью
45 сепарации крови 4600 об/мин. Однократно забирали 400 мл крови, полученную аутоплазму разделяли на две порции по 150 мл, в которые добавляли по 30 мл эритроплазмы и 10 порций по 10 мл. Все порции собирали в стерильные контейнеры и подвергали замораживанию при $t=-24^{\circ}\text{C}$. Первым этапом лечения проводили широкое
50 иссечение опухолевого очага. Затем на следующий день аутоплазму, обогащенную эритроцитами, инкубировали с цисплатином 100 мг, метотрексатом 50 мг, блеомицином 15 мг в термостате в течение 30 мин при $t=37^{\circ}\text{C}$ и вводили больному внутривенно капельно. Параллельно в течение 10 дней больному проводили

внутрикожную паратуморальную иммунотерапию лайфероном, преинкубированным с одной из порций (10 мл) размороженной плазмы, суммарная доза иммуномодулятора составляла 30 млн МЕ.

5 Изобретение является новым, так как оно неизвестно из уровня медицины в области онкологии при лечении распространенных и рецидивных форм рака кожи химиотерапевтическими средствами в сочетании с местной иммунотерапией. Новизна изобретения заключается в том, что при лечении распространенных и рецидивных форм рака кожи химиопрепараты и иммуномодуляторы вводят на форменных
10 элементах аутокрови больного и плазме, обогащенной лимфоцитами соответственно. Изобретение имеет изобретательский уровень, так как оно неизвестно для специалиста-онколога в этой области и явным образом не следует из уровня клинической онкологии.

15 В доступных источниках информации России, стран СНГ и за рубежом указаний на подобный способ улучшения результатов лечения распространенных и рецидивных форм рака кожи не обнаружено.

Изобретение является промышленно применимым, так как может быть многократно воспроизведено и применено в здравоохранении, в лечебных
20 учреждениях специализированного профиля. Способ осуществляется следующим образом. Больным утром натощак проводят процедуру дискретного гравитационного плазмафереза аппаратом MCS+«Hemonetics» по протоколу LPC (получение плазмы, обедненной лейкоцитами) со скоростью сепарации крови 4600 об/мин. Однократно забирают 400 мл крови, полученную аутоплазму разделяют на две порции по 150 мл, в
25 которые добавляют по 30 мл эритромаксы и 10 порций по 10 мл. Все порции собирают в стерильные контейнеры и подвергают замораживанию при $t = -24^{\circ}\text{C}$. Первым этапом лечения проводят широкое иссечение опухолевого очага. Затем на следующий день аутоплазму, обогащенную эритроцитами, инкубируют с цисплатином 100 мг,
30 метотрексатом 50 мг, блеомицином 15 мг в термостате в течение 30 мин при $t = 37^{\circ}\text{C}$ и вводят больному внутривенно капельно. Параллельно в течение 10 дней больному проводят внутрикожную паратуморальную иммунотерапию лайфероном, преинкубированным с одной из порций (10 мл) размороженной плазмы.

Пример клинического применения способа.

35 Больной О., 1958 г.р., история болезни №с-12091/ч, поступил в отд. реконструктивно-пластической хирургии РНИОИ 19.08.2006 г. с жалобами на наличие образования кожи левой пяточной области. 6 месяцев назад оперативное лечение по месту жительства по поводу рака. St.localis: на коже левой пяточной области
40 определяется образование розового цвета, размером 4,5 см в диаметре, мультициклической формы, гладкое, по центру с изъязвлением.

Комплексное лечение заключалось в следующем: 20.08.2006 г. в отд. реконструктивно-пластической хирургии была выполнена операция - широкое
45 иссечение опухоли кожи левой пяточной области с пластикой свободным кожным лоскутом. Послеоперационный период протекал гладко, без особенностей. Швы и давящий марлевый валик сняты на 10-е сутки. Гистологический анализ от 5.09.2006 г. №54479-80 - рецидив плоскоклеточного рака с ороговением, с подлежащей тканью.

20.08.06 г. больному утром натощак провели процедуру дискретного
50 гравитационного плазмафереза аппаратом MCS+«Hemonetics» по протоколу LPC (получение плазмы, обедненной лейкоцитами) со скоростью сепарации крови 4600 об/мин. Однократно забрали 400 мл крови, полученную аутоплазму разделили на две порции по 150 мл, в которые добавили по 30 мл эритромаксы и 10 порций по 10 мл. Все

порции собрали в стерильные контейнеры и подвергли замораживанию при $t=-24^{\circ}\text{C}$.
21.08.06 г. аутоплазму, обогащенную эритроцитами, инкубировали с цисплатином 100 мг, метотрексатом 50 мг, блеомицином 15 мг в термостате в течение 30 мин при $t=37^{\circ}\text{C}$ и ввели больному внутривенно капельно. Параллельно в течение 10 дней каждый день
5 больному проводили внутривенную паратуморальную иммунотерапию лайфероном, преинкубированным с одной из порций (10 мл) размороженной плазмы, суммарная доза иммуномодулятора составляла 30 млн МЕ.

Больной находится под наблюдением в течение двух лет без признаков рецидива.

10 Указанным способом было пролечено 12 больных распространенным и рецидивным раком кожи. Признаков рецидива заболевания не отмечено ни в одном случае.

Техническо-экономический эффект от использования способа лечения
15 распространенного и рецидивного рака кожи заключается в возможности улучшить результаты и качество жизни больных; снижении риска развития рецидивов заболевания после хирургического иссечения первичной опухоли; возможности непосредственного подведения иммуномодуляторов к опухолевому очагу, создании условий для продолжительного их местного воздействия, уменьшении патологических
20 побочных проявлений противоопухолевой терапии.

Формула изобретения

Способ лечения распространенного и рецидивного рака кожи, включающий
25 операцию, введение химиопрепаратов, инкубированных с форменными элементами аутокрови, и иммуномодуляторов, инкубированных с аутоплазмой, отличающийся тем, что больным проводят процедуру дискретного гравитационного плазмафереза, однократно забирают 400 мл крови, полученную аутоплазму разделяют на две порции по 150 мл, в которые добавляют по 30 мл эритромазсы и 10 порций по 10 мл, все
30 порции собирают в стерильные контейнеры и подвергают замораживанию при $t=-24^{\circ}\text{C}$, затем проводят широкое иссечение опухолевого очага, на следующий день аутоплазму, обогащенную эритроцитами, инкубируют с цисплатином 100 мг, метотрексатом 50 мг, блеомицином 15 мг в термостате в течение 30 мин при $t=37^{\circ}\text{C}$ и вводят больному внутривенно капельно, параллельно в течение 10 дней проводят
35 внутривенную паратуморальную иммунотерапию лайфероном, преинкубированным с одной из порций 10 мл размороженной плазмы.

40

45

50