



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95561** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 08175	(72) Винахідник(и): Лисенко Вікторія Володимирівна (UA), Роша Лариса Григорівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.07.2014	(73) Власник(и): ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.12.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.12.2014, Бюл.№ 24	

(54) СПОСІБ ВИЯВЛЕННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, СХИЛЬНОГО ДО РОЗВИТКУ КАСТРАЦІЙНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб виявлення раку передміхурової залози зі схильністю до розвитку кастраційної резистентності. Фарбують заморожені зрізи тканини раку простати за методикою Меркулова та виявляють в тканині раку простати присутність холестерину, який використовується як прогностичний фактор схильності до розвитку кастраційної резистентності раку передміхурової залози, що на час діагностики може суттєво вплинути на вибір тактики лікування та подовжити час життя пацієнтів.

UA 95561 U

Корисна модель належить до медицини, а саме онкології, та може використовуватись для виявлення раку передміхурової залози (РПЗ), схильного до розвитку кастраційної резистентності.

Відомо, що кастраційно резистентний рак простати (КРРП) розвивається приблизно у 20 % всіх пацієнтів на РПЗ, при цьому завжди у пацієнтів на агресивний рак на фоні гормонотерапії в середньому через 17-26 міс. (1). Терапія КРРП досі не має чітких стандартів та обґрунтування, не дає стійкої ремісії. Фактично більшість хворих КРРП отримують лікування, направлене на усунення симптомів прогресування пухлинного процесу, що незначно подовжує життя (в середньому на 12 міс.). Клінічні ознаки КРРП вивчені та регламентовані (2). Шляхи синтезу та обміну статевих гормонів в організмі загальновідомі. Попередниками всіх стероїдних гормонів (у тому числі тестостерону, естрадіолу та прогестерону) є холестерин (3). Холестерин міститься у тканині печінки, шкірі, жировій клітковині людини. В нормі тканина передміхурової залози холестерин не містить. Таким чином, якщо пухлина містить холестерин, то можливий ендогенний синтез тестостерону в тканині раку простати.

Найближчою до запропонованого технічного рішення є морфологічне дослідження пухлини з оцінкою ступеня диференціювання за Глісоном (4), яке враховує структурну будову пухлини порівняно з нормальними залозами простати. Проте ця методика враховує лише морфологічні характеристики, не відображає гістохімічні особливості пухлини.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу виявлення РПЗ, схильного до розвитку кастраційної резистентності шляхом урахування гістохімічних властивостей пухлини, а саме виявлення холестерину в тканині раку простати.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, фарбують замороженні зрізи тканини раку простати за методикою Меркулова (1969 г.), Луппа Х. (1980 г.) та виявляють в тканині раку простати присутність холестерину, який використовується як прогностичний фактор схильності до розвитку кастраційної резистентності раку передміхурової залози, що на час діагностики може суттєво вплинути на вибір тактики лікування та подовжити канцерспецифічне виживання.

Спосіб виконується наступним чином:

Для пояснення способу наведено графічні зображення виконання визначення рівня холестерину в залозах простати (фіг. 1, 2, 3, 4, 5), де: 1 - залоза з атрофією епітелію; 2 - залоза з простатичною інтраепітеліальною неоплазією (ПІН) високого ступеня; 3 - залоза раку простати 3+3=6 балів за Глісоном; 4 - залози раку простати 4+5=9 балів за Глісоном; 5 - залози КРРП.

Біоптати тканини простати фіксуються в 10 % забуференому розчині формаліну протягом 24 год., далі заморожуються в мікротомі-кріостаті Leica при температурі -25С. Зрізи товщиною 6 мкм фарбуються за загальноприйнятою методикою Суданом III. Судан III та шарлах червоний дозволяють виявити всі жири та жироподібні речовини, та також розрізнити їх між собою. Так, найбільш інтенсивно фарбуються нейтральні жири в яскраво червоний колір, холестерин та його естери - в жовтувато-червоний (оранжевий) колір, а фосфатиди и цереброзиди в блідо-жовтий. Внутрішнім контролем якості реакції були артерії з ознаками атеросклерозу.

Було проведено вивчення рівня холестерину в залозах простати з доброякісною патологією (доброякісна гіперплазія простати) n (кількість спостережень) = 10, в залозах з ПІН високого ступеня та атиповою гіперплазією (ASAP) n=7, в залозах латентного РПЗ (локальний процес, Глісон < 6 балів) n=10, в залозах агресивного РПЗ (місцево розповсюджений процес, Глісон > 7 балів) n=10, в залозах КРРП n=5.

В залозах з доброякісними змінами в 10 спостереженнях фарбування структур в оранжевий колір та його відтінки не спостерігалось, що розцінено як негативна реакція (фіг 1).

У пацієнтів з ПІН високого ступеню і ASAP в 7 випадках відмічалось вогнищеве незначної інтенсивності коричневе фарбування залоз простати (фіг 2).

У пацієнтів з латентним РПЗ спостерігалась незначна вогнищева концентрація холестерину в залозах пухлини (фіг 3).

У пацієнтів з агресивним раком простати, особливо у віці до 65 років, у всіх 10 випадках спостерігалась яскраво виразне дифузне фарбування холестерину саме у клітинах пухлини при відсутності фарбування в стромі (фіг 4). Така ж гістохімічна картина відмічалась у всіх хворих на КРРП, причому зафарбовувались клони пухлинних клітин, які не мали ознак лікувального латоморфозу (фіг 5).

Таким чином, у порівнянні з прототипом, запропонований спосіб за рахунок оригінального підходу до гістохімічного дослідження шляхом фарбування для виявлення холестерину в тканині раку простати дозволяє значно підвищити точність прогнозування розвитку кастраційної резистентності пухлини, застосовувати індивідуальний план моніторингу хворих, своєчасно

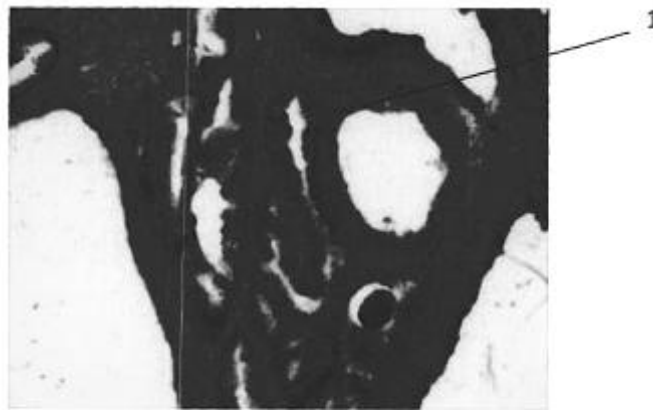
змінити тактику лікування і може бути обґрунтованним розробки фармакотерапії, спрямованої на запобігання розвитку кастраційної резистентності.

Джерела:

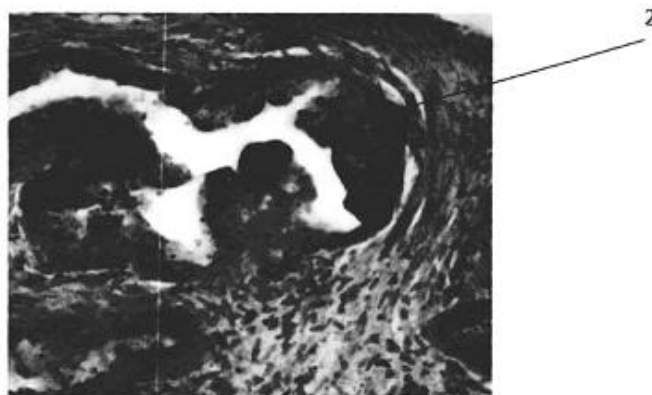
1. Лысенко В.В., Костев Ф.И., Ходос В.М. и соав. Оценка целесообразности хирургического лечения при местнораспространенном раке предстательной железы //Клиническая онкология. Специальный выпуск. Материалы конференции онкоурологов стран СНГ «Актуальные вопросы диагностики и лечения местнораспространенного и метастатического рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы». Киев. 2012г С. 63-64.
2. Рекомендації Європейської асоціації урологів 2013р.
3. Кнорре Д.Г., Годовикова Т.С., Мызина С.Д., Федорова О. Биоорганическая химия. Учебное пособие. - Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2011-480 с.
4. Samson W. Fine, Mahul B. Amin, Daniel M. Berney et al. A Contemporary Update on Pathology Reporting for Prostate Cancer: Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens //Eur Urol. Vol. 62 (2012) P. 20-39.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб виявлення раку передміхурової залози, схильного до розвитку кастраційної резистентності, який **відрізняється** тим, що фарбують замороженні зрізи тканини раку простати за методикою Меркулова та виявляють в тканині раку простати присутність холестерину, який використовується як прогностичний фактор схильності до розвитку кастраційної резистентності раку передміхурової залози, що на час діагностики може суттєво вплинути на вибір тактики лікування та подовжити час життя пацієнтів.



Фіг. 1



Фіг. 2

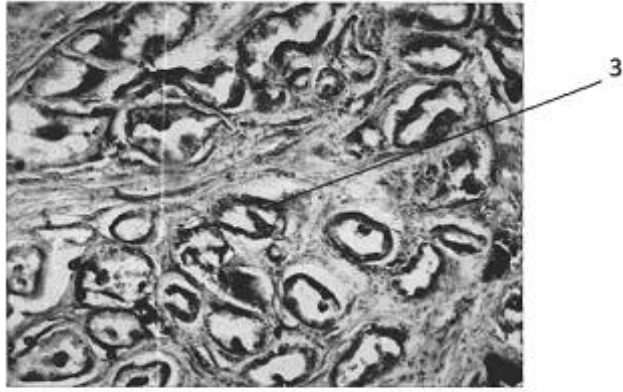


Fig. 3

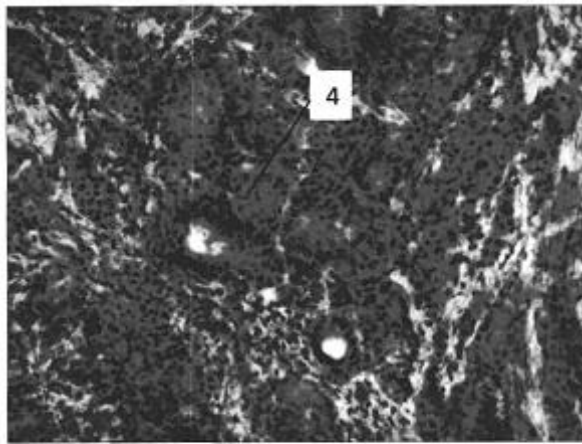


Fig. 4

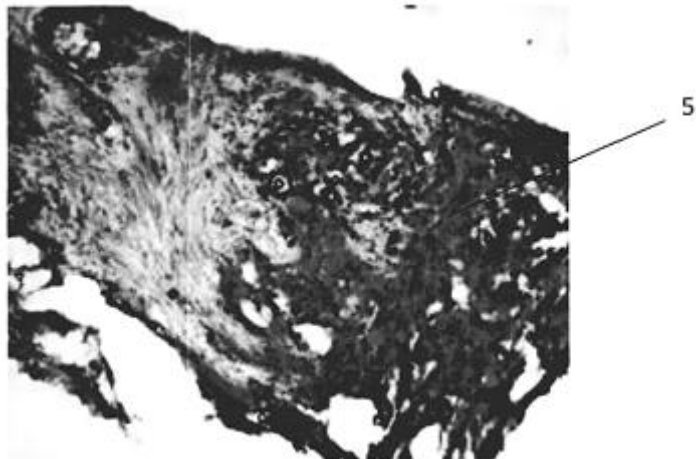


Fig. 5

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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