



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37591 (13) U
(51) МПК (2006)
A61B 17/00
A61K 38/43
A61K 31/17

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ГЛІОМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

1

(21) u200801168

(22) 31.01.2008

(24) 10.12.2008

(46) 10.12.2008, Бюл.№ 23, 2008 р.

(72) РОЗУМЕНКО ВОЛОДИМИР ДАВИДОВИЧ, UA,
ГЛАВАЦЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ЯКОВИЧ, UA, ВАСИ-
ЛЬЄВА ІРИНА ГЕОРГІЙВНА, UA, ЧОПИК НАТАЛІЯ
ГРИГОРІВНА, UA, ОЛЕКСЕНКО НАТАЛІЯ ПАВЛІ-
ВНА, UA, ЦЮБКО ОЛЬГА ІВАНІВНА, UA, ГАЛАНТА
ОЛЕНА СТЕПАНІВНА, UA

(73) ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. АКАД. А.П.
РОМОДАНОВА АМН УКРАЇНИ, UA

2

(57) Спосіб комбінованого лікування гліом голо-
вного мозку, що включає хірургічне видалення
пухлини та наступну хіміотерапію, який **відрізня-**
ється тим, що після хірургічного видалення пух-
лини та перед початком хіміотерапії проводять
дослідження хіміорезистентності пухлини шляхом
визначення експресії генів MDR1, MRP, GST-P,
MGMT та життєздатності пухлинних клітин в корот-
костроковій культурі, для чого пухлинні клітини
інкубують з хіміопрепаратами, а потім проводять
хіміотерапію препаратом або комплексом препа-
ратів, до яких пухлина чутлива.

Корисна модель стосується медицини, а саме
нейрохірургії та нейроонкології, і може бути вико-
ристана для комбінованого лікування гліом голо-
вного мозку.

Основна увага при лікуванні пацієнтів з гліо-
мами головного мозку надається комплексному
підходу, а саме: поєднанню хірургічного оператив-
ного втручання з тотальним або субтотальним
видаленням пухлини з післяопераційною проме-
невою терапією та хіміотерапією, використання
нових схем та шляхів доставки антибластичних
препаратів. Проте, значного прогресу у виживанні
хворих з цією патологією не одержано. Середня
тривалість життя хворих з гліобlastомами складає
6-8 міс., з астроцитомами анапластичними - 18-
25 міс., протягом 6 міс. після оперативного втруча-
ння виживає тільки 33% хворих з гліобlastомами,
дворічна виживаність становить біля 20%, п'ятирі-
чна виживаність - менше 5% [1, 2, 3, 4]. Хоча хіміо-
терапія і в змозі дещо підвищити загальну вижива-
ність та відстрочити час прогресування пухлинного
процесу, ефект її залишається, на жаль, коротко-
часним, що обумовлено, у першу чергу, розвитком
хіміорезистентності пухлинної клітини до хіміопре-
паратів [5, 6]. Наявність чи відсутність в пухлинних
клітинах певних молекулярних маркерів призвод-
ить до того, що пухлини, які мають однакову ста-
дію за класифікацією TNM, відрізняються за агре-
сивністю перебігу захворювання та чутливістю до
протипухлинної лікарської терапії, що ускладнює

вибір оптимального лікування для конкретного
хворого. Визначення таких індивідуальних особли-
востей пухлини дає змогу планувати лікування
онкологічного хворого у відповідності з її генетич-
ними характеристиками.

Найбільш близьким до декларованого нами
способу і обраного нами за прототип є спосіб ком-
бінованого лікування гліом головного мозку хірур-
гічним шляхом та послідуною місцевою хіміоте-
рапією через клапанно-шунтувальну систему,
викладений в [7]. Спосіб передбачає сумісне вико-
ристання в післяопераційному періоді двох анти-
бластичних хіміопрепаратів, що належать до групи
цитостатиків та антрациклінових антибіотиків з
протипухлинною дією з урахуванням різного їх
впливу на мітотичний цикл пухлинної клітини,
шляхом чергування препаратів щодобово, а саме,
починаючи з 4-го дня після операції в післяопера-
ційне ложе через клапанно-шунтувальну систему
вводять поліплатинен у вигляді 5-ти одноразових
доз по 4 мг через день, чергуючи з введенням в
післяопераційне ложе через клапанно-
шунтувальну систему растоцину у вигляді 3-х од-
норазових доз по 0,5 мг.

Спосіб дозволяє збільшити тривалість ремісії,
і, як наслідок, ефективність лікування при хірургіч-
ному втручанні і послідууючій хіміотерапії, але тіль-
ки у випадках низької резистентності пухлини до
препарату. При наявності в пухлині високої актив-
ності "білків резистентності", навіть такий спосіб

UA (19) 37591 (13) U

застосування хіміопрепаратів при лікуванні злоякісних гліом головного мозку виявляється малоефективним.

Завданням корисної моделі було створення способу комбінованого лікування гліом головного мозку, який був би високоефективним, економічним, малозатратним і широкодоступним.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у способі комбінованого лікування гліом головного мозку, що включає хірургічне видалення пухлини та наступну хіміотерапію, після хірургічного видалення пухлини та перед початком хіміотерапії проводять дослідження хіміорезистентності пухлини шляхом визначення експресії генів MDR1, MRP, GST-P, MGMT та життєздатності пухлинних клітин в короткостроковій культурі, для чого пухлинні клітини інкубують з хіміопрепаратами, а потім проводять хіміотерапію препаратом або комплексом препаратів, до яких пухлина чутлива.

Попередня оцінка хіміорезистентності пухлинних клітин шляхом визначення рівня експресії генів резистентності та дослідження життєздатності пухлинних клітин при їх інкубації з хіміопрепаратами надає можливість адекватного відображення чутливості пухлини до антибластичних препаратів та підвищення ефективності застосування хіміотерапії, а отже покращення лікування пацієнтів з гліомами головного мозку, а використання реагентів та устаткування виробництва України та Росії робить пропонований спосіб відносно економічним і широкодоступним.

Спосіб відтворюють наступним чином: після хірургічного видалення пухлини переносять тканину в фізіологічний розчин, відмивають від крові та суспендують в середовищі Ігла, розділяють суспензію на дві порції, одну з яких використовують для визначення експресії генів резистентності MDR1, MRP, GST-P та MGMT, а іншу - для оцінки життєздатності пухлинних клітин в короткостроковій культурі при інкубації їх з хіміопрепаратом. Із першої порції суспензії клітин виділяють РНК, переводять в кДНК за допомогою реакції зворотної транскрипції і полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) далі проводять ПЛР з використанням специфічних праймерів («Syntol», Росія). Результати ПЛР аналізують за допомогою електрофорезу у 2% агарозному гелі з використанням спеціалізованої системи для обробки відеозображень «Biotest». Відсутність в гелі специфічної світної смуги заданої довжини свідчить про нульову експресію досліджуваного гену фактору резистентності, а отже, про можливу чутливість пухлини до препаратів, що є субстратами цих генів. В іншу порцію суспензії пухлинних клітин, що містить 1-4-10⁶ клітин в 1мл, вносять хіміопрепарат та інкубують протягом 24 годин, після чого здійснюють підрахунок живих клітин. Концентрацію препаратів у живильному середовищі розраховують із максимально можливого їх вмісту в плазмі крові. Підрахунок кількості клітин здійснюють за допомогою світлового мікроскопу та камери Горяєва. Зразки, для яких зменшення кількості живих клітин при дії хіміопрепарату становить більше ніж 10% за добу, вважаються чутливими до його дії, а зразки, для яких зменшення кількості живих клітин становить

менше 10%, - резистентними. На основі цих двох комплексів досліджень підбирають препарат (комплекс препаратів), до яких пухлина виявляється найбільш чутливою, після чого проводять хіміотерапію із застосуванням цього препарату (комплексу препаратів).

Поданий спосіб комбінованого лікування гліом головного мозку має беззаперечні переваги в лікуванні хворих з цією патологією, оскільки підвищує ефективність надходження хіміопрепарату до пухлинних клітин та його впливу на різні етапи клітинного циклу, що в кінцевому випадку підвищує ефективність застосованої хіміотерапії, а отже, строк ремісії та виживаності прооперованих хворих.

При застосуванні описаного способу комбінованого лікування гліом головного мозку встановлено позитивну кореляцію (відсутність продовженого росту через 14 місяців і більше) для 6 злоякісних гліом головного мозку і з 8 досліджених (75%): 2 олігодендроастроцитоми анапластичних, 1 астроцитомо анапластична, 3 гліобластоми, які демонстрували низький рівень експресії генів MDR1, MRP, GST-P, MGMT; і навпаки, серед 7 гліом (5 астроцитом анапластичних та 2 олігодендроастроцитом анапластичних) з високим рівнем експресії цих генів у 4х випадках спостерігався значний продовжений ріст пухлини вже через 2-4 місяці після її видалення при застосуванні комбінованого лікування (променева та хіміотерапія-переважно алкілюючими агентами або поліхіміотерапія). Співставляючи результати експериментальних досліджень з оцінки життєздатності пухлинних клітин в короткостроковій культурі та ефективності застосування даних препаратів при лікуванні пацієнтів, ми спостерігали позитивну кореляцію у 8 випадках із 10 обстежених (80%): відсутність продовженого росту протягом 10-25 місяців і більше для астроцитом анапластичних та гліобластом.

Використання пропонованого способу комбінованого лікування гліом головного мозку в нейрохірургії та нейроонкології дозволить підвищити ефективність застосування хіміотерапії та продовжити строки ремісії захворювання у даної категорії хворих.

Джерела інформації:

1. Главацкий А.Я., Семенова В.М., Олейник Г.М., Хмельницкий Г.В. Клинико-морфологическая оценка чувствительности глиобластом к антибластической операции// Бюл.Укр.Ассоциации нейрохирургов.-1998.-Вып.4.
2. Бурнин К.С., Улитин А.Ю., Чеснокова Е.А., Шевченко Е.Н. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга. // III Съезд нейрохирургов России: материалы съезда. 4-8 июня 2002 г. Санкт-Петербург 2002.С.125.
3. Burger P. C., Vogel F. C., Green S. B., Strike T. A. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications // Cancer.-1985.-Vol.56.-P.1106-1111.
4. Mahaley M. S., Mettlin C., Natarajan N. et al. National survey of patterns of care for brain-tumor patients// J. Neurosurg.-1989.-Vol.71 .-P.826-836.
5. Nagane M., Asai A., Shibui S., Olama K., et al. Expression Pattern of Chemoresistance-related

Genes in Human Malignant Brain Tumors: a Working Knowledge for Proper Selection of Anticancer Drugs // Jap. J. Clin. Oncol. - 1999. - P. 527-534.

6. Чехун В.Ф., Шишова Ю.В. Современные взгляды на механизмы формирования лекарственной устойчивости опухолей // Онкология. - 2000. - Т. 2, № 1. - С. 11-15.

7. Патент 38903, Україна, МПК А61В17/00, А61М1/00, А61Р 35/00, Спосіб лікування гліом головного мозку. Патент 38903, Україна, МПК А61В17/00, А61М1/00, А61Р 35/00 // Главацький О.Я., Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України (Україна) - № Заявки 2000116570, Заявл. 21.11.2000р., Опубл. 15.05.2001р.