



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55952 (13) A

(51) 7 A61K38/00, A61B17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ ЧУТЛИВОСТІ МЕНІНГОМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ДО ЕНДОКРИННОЇ ТЕРАПІЇ

1

2

(21) 2002086424

(22) 01 08 2002

(24) 15 04 2003

(46) 15 04 2003, Бюл. № 4, 2003 р.

(72) Зозуля Юрій Панасович, Кваша Михайло Сергійович

(73) ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ АКАД. А. П. РОМАДАНОВА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб комплексної оцінки чутливості менінгому головного мозку до ендокринної терапії, що включає визначення рівня рецепторів естрогенів і прогестерону в тканині пухлини, який відрізняється тим, що додатково визначають

рівень проліферативної активності пухлини по Ki-67, після чого вираховують індекс гормональної чутливості пухлини по формулі

$$ІГЧ = \frac{РЕ + РП}{Кі - 67}, \text{ де}$$

ІГЧ - індекс гормональної чутливості,

РЕ - рівень рецепторів естрогенів, в %,

РП - рівень рецепторів прогестерону, в %,

Ki-67 - середній рівень білка проліферативної активності пухлини, в %,

при ІГЧ < 60, менінгому визначають як слабкочутливу, при ІГЧ > 60 < 120 як середньочутливу і при ІГЧ > 120 як високочутливу до ендокринної терапії

Винахід відноситься до медицини, зокрема нейрохірургії, і може бути використаний в нейроонкології, як спосіб лікування хворих з множинними, рецидивуючими, частково-, субтотально- видалених і невидалених під час операції менінгому головного мозку (МГМ).

Як правило, визначення чутливості пухлини до ендокринної терапії проводиться шляхом визначення рівня естроген- і/або прогестерон-рецепторів в тканині пухлини біохімічним і/або гістохімічним методом [1 - 4]. Ці методики єдині для виявлення чутливості МГМ до ендокринної терапії, але не дають впевненості в ефективності лікування, тому що загальноприйнятим стандартом є призначення ендокринотерапії в ад'ювантному режимі за умови наявності рецепторів естрогенів і/або прогестерону в тканині пухлини.

Аналіз віддалених результатів лікування хворих МГМ показав, що незважаючи на наявність позитивних рецепторів естрогенів і/або прогестерону, в 30% випадках пухлина виявляється не чутливою до призначеного лікування і не реагує на будь-який вид ендокринної терапії, а 5 - 10% хворих з негативними рецепторами (тобто формально нечутливі) позитивно реагують на ендокринну терапію.

Задачею винаходу є створення достовірного способу оцінки чутливості пухлини до ендокринної

терапії і прогнозування ефективності ад'ювантної (післяопераційної) ендокринної терапії хворих МГМ з позитивними естроген- і/або прогестерон рецепторами.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі комплексної оцінки чутливості МГМ до ендокринної терапії, що включає визначення рівня рецепторів естрогенів і/або прогестерону в тканині пухлини додатково визначають рівень проліферативної активності пухлини по Ki-67, після чого вираховують індекс гормональної чутливості пухлини по формулі

$$ІГЧ = \frac{РЕ + РП}{Кі - 67}, \text{ де}$$

ІГЧ - індекс гормональної чутливості,

РЕ - рівень рецепторів естрогенів, в %,

РП - рівень рецепторів прогестерону, в %,

Ki-67 - середній рівень білка проліферативної активності пухлини, в %

при ІГЧ < 60, менінгому визначають як слабкочутливу, при ІГЧ > 60 < 120 як середньочутливу і при ІГЧ > 120 як високочутливу до ендокринної терапії. Визначивши до початку лікування рівень рецепторів естрогенів і/або прогестерону в тканині пухлини, визначають додатково рівень Ki-67, а потім по їх відношенню вираховують - ІГЧ пухлини.

Крім того, на етапі пробної гормонотерапії, ма-

(13) A

(11) 55952

(19) UA

ємо можливість стежити за зміною як об'єму пухлини, так і перифокального набряку за допомогою КТ і/або МРТ шляхом отримання їх зображення в динаміці. Перевагою нашого методу є більш диференційований підхід до хворих, чутливих до гормонотерапії, і саме те, що в процесі динамічного спостереження маємо можливість вчасно вносити корективи в схему лікування, змінивши їх на більш адекватні в випадку прогресу захворювання, маємо можливість оцінити ступінь регресу або прогресу МГМ, не чекаючи рецидиву.

До теперішнього часу, не враховувалась кореляція РР і РЕ в тканині МГМ з рівнем проліферативної активності МГМ по Ki-67, шляхом вирахування ІГЧ МГМ.

Винахід дає можливість провести 3-етапне визначення чутливості МГМ до ендокринної терапії. На 1-му етапі за допомогою традиційного біохімічного (декстранового) і/або гістохімічного методу визначається склад і рівень рецепторів естрогенів і/або прогестерону. При наявності (понад 10 фмоль/мг по біохімічному або більш 10% позитивних клітин по гістохімічному методу), що спостерігається приблизно в 45 - 50% хворих, реакція рахується позитивною. На 2-му етапі визначається рівень проліферативної активності пухлини по Ki-67 і вираховується ІГЧ МГМ. Якщо ІГЧ > 5 призначають «пробну», уже на 3-му етапі (в перші 6 місяців після операції) ендокринну терапію цій категорії хворих. Проводиться динамічна оцінка розмірів пухлини за допомогою КТ і/або МРТ дослідження, і визначається ступінь регресу чи стабілізації розмірів пухлини на фоні ендокринної терапії. Хворим, в яких отримано об'єктивну відповідь на «пробну» ендокринну терапію, після операції призначається ад'ювантна (профілактична гормонотерапія протягом 1 - 3 років) раніше підібраним препаратом.

Таким чином, уже на 1-му відбірковому етапі майже половина хворих з МГМ відносяться за допомогою визначення рецепторів естрогенів і прогестерону як свідомо нечутливі до ендокринної терапії.

На 2-му етапі визначається рівень проліферативної активності МГМ по Ki-67, а враховуючи рівень РР і РЕ вираховується індекс гормональної чутливості пухлини по формулі:

$$ІГЧ = \frac{РЕ + РР}{Ki - 67}, \text{ де}$$

ІГЧ - індекс гормональної чутливості,

РЕ - рівень рецепторів естрогенів, в %,

РР - рівень рецепторів прогестерону, в %,

Ki-67 - середній рівень Ki-67, в %,

при ІГЧ < 60, менингому визначають як слабочутливу, при ІГЧ > 60 < 120 як середньочутливу і при ІГЧ > 120 як високочутливу до ендокринної терапії.

На 3-му етапі («пробна» ендокринна терапія) відбираються ті 70% хворих з РЕ і РР - позитивними пухлинами і ІГЧ, що дійсно чутливі до ендокринної терапії, яким вона і рекомендується в післяопераційному періоді з профілактичною ціллю на кілька років. Іншим 30% хворих МГМ, також з високим рівнем рецепторів естрогенів і прогестерону, Ki-67, і відповідно, низьким ІГЧ і не чутливими (резистентними) до «пробної» ендокринної терапії, рекомендується променева або хіміотерапія,

які в них значно ефективніше.

Приклад 1. Хвора О., 46 років. Клінічний діагноз: продовжений ріст менингоми крип основної кістки зліва (тотальний варіант) з вираженим перифокальним набряком. Оперована 1-й раз в 1997 р. Оперована 2-й раз в 1998 р. (часткове видалення пухлини). Біопсія: менингома менинготепіальна. Гістохімія: РЕ - негативні, РР+ = 70%, Ki-67 = 1%, ІГЧ = 70 (пухлина середньочутлива до ендокринної терапії). Після визначення позитивного рівня рецепторів прогестерону була призначена «пробна» ендокринна терапія. Протягом проведеного лікування (6-місячний курс) міфепристон (600мг/місяць) перифокальний набряк мозку повністю регресував. В процесі динамічного спостереження стан пухлини оцінений як стабілізація протягом останніх 4 років, оскільки розміри пухлини не змінилися по КТ.

Приклад 2. Хвора Л., 39 років. Клінічний діагноз: первинно-множинні конвексимальні менингоми лобної ділянки зліва і лобно-скронево-тім'яної справа. Оперована 1-й раз в 1998 р. - видалено 6 конвексимальних пухлин обох лобних ділянок. Біопсія - менингома фібробластична. В зв'язку з рецидивом МГМ лівої лобної ділянки і передньої третини фальксу оперована 2-й раз в 1999 р. Гістохімія: РЕ+ 80%, РР+ 100%, Ki-67 - 1%, ІГЧ - 180 (пухлина високочутлива до ендокринотерапії). Після визначення високого рівня рецепторів естрогенів і прогестерону в тканині пухлини призначена ендокринотерапія (тамоксифен 300мг/місяць і міфепристон по 600мг/місяць) протягом 14 місяців. В процесі динамічного спостереження за хворою протягом 3 років з КТ і МРТ контролем, через кожних 6 місяців, стан МГМ правої лобно-скронево-тім'яної ділянки і фальксу оцінений як стабілізація, оскільки кількість пухлинних вузлів і їх розміри не збільшилися.

Приклад 3. Хвора А., 70 років. Клінічний діагноз: менингома правої лобної ділянки. Оперована в 2000 р. Біопсія - атипична менингома (II ст злояк.). Гістохімія: РЕ+ = 30%, РР+ 45%, Ki-67 = 10%, ІГЧ = 7,5 (слабочутлива до ендокринної терапії). Після визначення позитивного рівня рецепторів естрогенів і прогестерону призначена ендокринна терапія (тамоксифен 300мг/місяць і міфепристон 600мг/місяць). У процесі динамічного спостереження за хворою уже через 5 місяців, від початку лікування, був відзначений швидкий ріст пухлини більш ніж на 25% від початкового об'єму, що послужило підставою для відміни ендокринної терапії і призначення телегамматерапії по стандартній методиці. Незважаючи на проведене лікування позитивного ефекту не було і хвора була оперована другим раз.

Аналіз результатів діагностики і лікування хворих, проведений шляхом запропонованого способу, показав ефективність і новизну методу так, як до цього часу відповідь МГМ на проведену терапію могла оцінюватися тільки ретроспективно, тобто по факту появи рецидиву пухлини, що практично означало багаторічне проведення неефективної ендокринної терапії.

Перевага запропонованого способу в тому, що він, на відміну від відомих, може відповісти на саме головне питання: чи ефективно проводиться

лікування

Таким чином, результати лікування і клінічного спостереження за хворими МГМ дали можливість зробити висновки

1 Запропонований спосіб дозволяє підвищити точність і надійність діагностики гормональної чутливості МГМ і тим самим підвищити ефективність ендокринної терапії

2 Для оцінки гормональної чутливості МГМ запропонований індекс гормональної чутливості (ІГЧ), розрахунок якого проводять по рівнях РЕ, РП, і Ki-67, який дає можливість судити про кореляцію рецепторного статусу і проліферативної активності МГМ

3 Запропонований ІГЧ у хворих МГМ може бути використаний для прогнозування перебігу захворювання і як показник для включення в схеми лікування хворих тих препаратів, які дійсно подавляють ріст пухлини

4 ЕГЧ дає можливість оцінити гормональну чутливість МГМ навіть в тих випадках, коли рівень рецепторів стероїдних гормонів не дозволяє зробити однозначний висновок

Список літератури

1 Тиглиев Г С, Олюшин В Е, Кондратьев А Н. Внутречерепные менингиомы, СПб, 2001, С 20 - 22

2 Cahill DW et al. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas // J Neurosurg — 1984 — Vol 60 — P 985

3 Olson J J et al. Hormonal manipulation of meningiomas in vitro // J Neurosurg — 1986 — Vol 65 — P 99

4 Zava D et al. Biologocal expression of steroid hormone receptors in primary meningioma cells in monolayer culture // Clin Neuropharmacol 1984 — Vol 7 — P 382