



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109984** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)

A61B 10/00

G01N 21/00

G01N 1/28 (2006.01)

G01N 1/30 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 07363**

(22) Дата подання заявки: **01.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **26.10.2015**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **10.11.2014, Бюл.№ 21**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.10.2015, Бюл.№ 20**

(72) Винахідник(и):

**Лисенко Вікторія Володимирівна (UA),
Роша Лариса Григорівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

A Contemporary Update on Pathology
Reporting for Prostate Cancer: Biopsy and
Radical Prostatectomy Specimens/ S.W. Fine,
M. B. Amin, D. M. Bemey et al. // Eur Urol. Vol.
62 (2012) P. 20-39.

Statins and prostate cancer: role of cholesterol
inhibition vs. prevention of small GTP-binding
proteins/ Mohana Roy, Hsing-Jien Kung,
Paramita M. Ghosh// Am. J. Cancer Res.
2011;1(4):542-561.

Гистохимические исследования липидов в
тканях. [Інтернет-публікація], URL:
[http://www.medical-
enc.ru/m/11/gistohimicheskie-issledovaniya-
lipidov.shtml](http://www.medical-enc.ru/m/11/gistohimicheskie-issledovaniya-lipidov.shtml) (збережено WayBack Machine
18.05.2012, знайдено 24.07.2015)

Луппа Х. Основы гистохимии: пер. с нем./ Х.
Луппа - М.: Мир. - 1980. - С. 62-64, 158-159.

Pelton K. Cholesterol and prostate cancer/
Kristine Pelton, Michael R.Freeman, Keith R.
Solomon// Curr.Opin. Pharmacol. – 2012.-
Vol.12. – N6.- P.751-759.

Evidence for Steroidogenic Potential in Human
Prostate Cell Lines and Tissues/ Nigel C.
Bennett, John D. Hooper, Duncan Lambie et
al.// The American Journal of Pathology. -
Volume 181, Issue 3, September 2012, Pages
1078–1087.

Лисенко В. В. Прогнозування клінічного
перебігу раку передміхурової залози
шляхом оцінки поліфокальної біопсії в
динаміці: автореф. дис. ... канд. мед. наук :
14.01.06 / В. В. Лисенко ; Ін-т урології НАМН
України. - К., 2011. - 16 с.

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

UA 109984 C2

(57) Реферат:

Винахід належить до способу виявлення раку передміхурової залози, схильного до розвитку кастраційної резистентності, і передбачає забарвлення заморожених зрізів тканини раку простати за методикою Меркулова та виявлення в тканині раку простати присутності холестерину, який використовують як прогностичний фактор схильності до розвитку кастраційної резистентності раку передміхурової залози з метою вибору тактики лікування на час діагностики.

Винахід 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 до цих пір 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 винаходу поставлена задача вдосконалення способу виявлення РПЗ, схильного до розвитку кастраційно резистентності шляхом урахування гістохімічних властивостей пухлини, а саме виявлення холестерину в тканині раку простати.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з винаходом, фарбують замороженні зрізи тканини раку простати за методикою Меркулова (1969), Луппа Х. (1980) 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 мікромомі-криостаті Leica при температурі -25 °С. 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 та 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 ступеня 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 патоморфозу (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 обґрунтованим розробки фармакотерапії, спрямованої на запобігання розвитку кастраційної резистентності.

Джерела інформації:

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. 2012 г. С. 63-64.
2. Рекомендації Європейської асоціації урологів 2013 р.
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. Bemey 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 ВИНАХОДУ

Спосіб виявлення раку передміхурової залози, схильного до розвитку кастраційної резистентності, який **відрізняється** тим, що замороженні зрізи тканини раку простати забарвлюють за методикою Меркулова та виявляють в тканині раку простати присутність холестерину, який використовують як прогностичний фактор схильності до розвитку кастраційної резистентності раку передміхурової залози з метою вибору тактики лікування на час діагностики.



Fig. 1

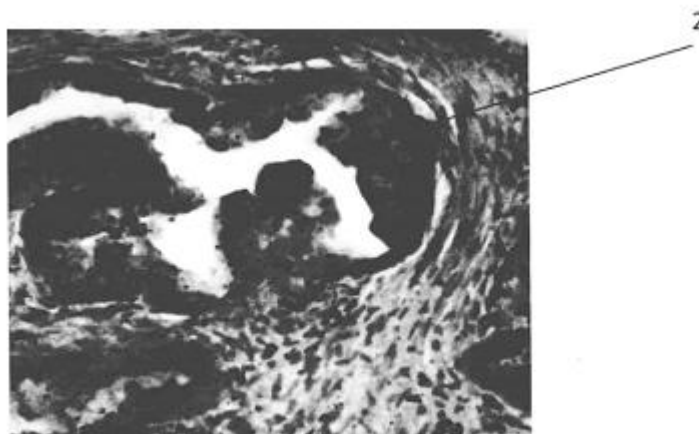


Fig. 2

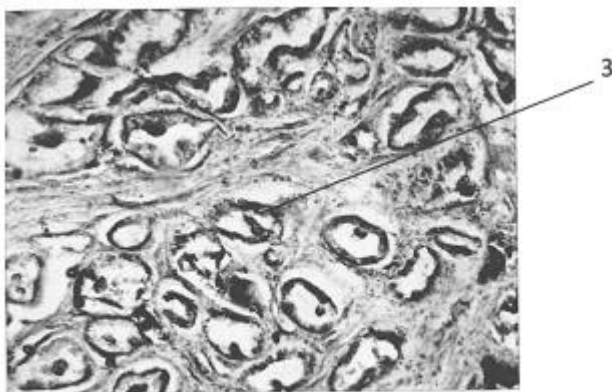


Fig. 3

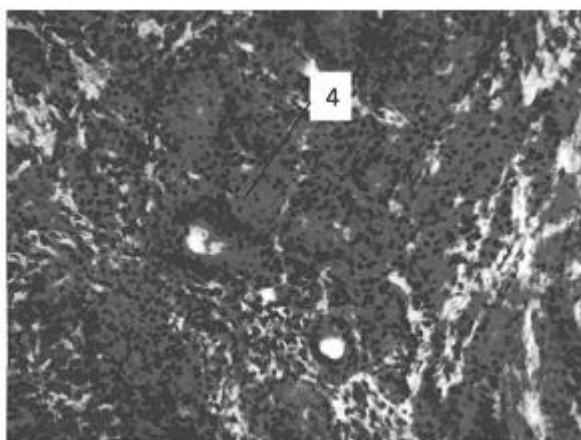


Fig. 4

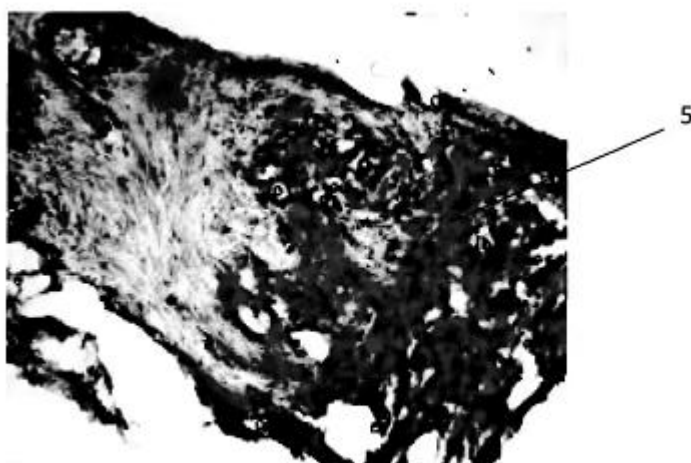


Fig. 5

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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