



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **31379** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**A61B 6/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ РАДІОНУКЛІДНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЙОДОНЕГАТИВНИХ РЕЦИДИВІВ ТА/АБО МЕТАСТАЗІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

1

2

(21) u200711940

(22) 29.10.2007

(24) 10.04.2008

(46) 10.04.2008, Бюл.№ 7, 2008 р.

(72) АФАНАСЬЄВА НАТАЛІЯ ІВАНІВНА, UA, ЛУХОВИЦЬКА НАТАЛІЯ ІГОРІВНА, UA, ГРУШКА ГАННА ВАСИЛІВНА, UA, ПАСКЕВИЧ ОЛЬГА ІВАНІВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ.С.П. ГРИГОР'ЄВА АМН УКРАЇНИ, UA

(57) Спосіб радіонуклідної діагностики йодонегативних метастазів та/або рецидивів диференційова-

ного раку щитоподібної залози шляхом використання радіонуклідних препаратів, який **відрізняється** тим, що проводять попередній відбір хворих з йодонегативними постлікувальними сканами та рівнем тиреоглобуліну, більшим за 10 нг/мл, на фоні скасування супресивної гормонотерапії, після чого через місяць проводять скінтиграфію з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA активністю 400-600 МБк з наступною візуалізацією його фіксації в йодонегативній пухлинній тканині в передній та задній прямих проекціях тричі: через 20, 60 та 165 хвилин.

Спосіб належить до медицини, а саме до радіології, і може бути використаний в радіологічних та онкологічних закладах для діагностики йодонегативних метастазів або рецидивів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ).

Метастазування в лімфатичні вузли спостерігається досить часто при диференційованих формах тироїдного раку і сягає 35-65%. Разом з тим відомо, що 30-40% диференційованих тироїдних раків взагалі є радіоїодорезистентними. Таким чином питання візуалізації метастазів і рецидивів тироїдного раку, що не накопичують радіоїод, посідає окреме місце. Випадки агресивного перебігу та радіоїодорезистентність тироїдного раку створюють значні проблеми при досягненні ефекту від протипухлинного лікування.

Радіоїодорезистентність робить неможливим застосування найбільш розповсюдженого скінтиграфічного дослідження з  $^{131}\text{I}$ -натрію йодидом при діагностиці рецидивів та метастазів тироїдного раку з незадовільним накопиченням радіоїоду, тому стає зрозумілим, що ряд невирішених питань щодо визначення радіонуклідного препарату, з яким діагностика йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ буде найбільш інформативною, свідчать про актуальність та необхідність досліджень у цьому напрямку.

Відомий спосіб радіонуклідної діагностики метастазів ДРЩЗ включає застосування такого ра-

діонуклідного препарату, як  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат для візуалізації „залишкової” тироїдної тканини або уражених лімфатичних вузлів.

Цей спосіб радіонуклідної діагностики метастазів та/або рецидивів тироїдного раку реалізується наступним чином: хворому внутрішньовенно вводять розчин  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетату активністю 60-80 МБк і через 20 хвилин проводять скінтиграфію в передній прямій проекції. До недоліків відомого способу слід віднести те, що інформативність скінтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом є низькою (позитивні результати отримані лише в 19% випадках) і не дозволяє виявити саме йодонегативні метастази та/або рецидиви тироїдного раку, особливо при їх віддаленій локалізації [Caglar M., Tuncel M., Apar R. Value of technetium scintigraphy and iodine uptake measurement during follow-up of differentiated thyroid cancer.// Ann. Nucl. Med. - 2004. - Vol.18, №6. - P.479-482].

Найближчим до способу, який заявляється, за технічною суттю та ефектом, що досягається, є спосіб радіонуклідної діагностики з використанням  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI або  $^{201}\text{Tl}$ -хлориду, який передбачає проведення скінтиграфії всього тіла у хворих на диференційований рак щитоподібної залози після проведення їм хірургічного лікування та першого курсу радіоїодотерапії [Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutyl isonitrile and  $^{201}\text{Tl}$  scintigraphy for detection of residual thyroid cancer after  $^{131}\text{I}$  ablative

(13) **U**  
(11) **31379**  
(19) **UA**

therapy / Seabold J. E., Gurll N., Schurrer M. E. et al. // J. Nucl. Med. - 1999. - Vol.40, №9. - P.1434-1440].

Спосіб діагностики дозволяє виявити рецидивну тироїдну тканину у пацієнтів з високим рівнем тиреоглобуліну (ТГ) та з високим ризиком проліферації при йодонегативних постлікувальних скапах. Недоліком даного способу є низька чутливість цього методу діагностики, яка складає 53%.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення способу радіонуклідної діагностики йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ, в якому проведення сцинтиграфії з використанням  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA активністю від 400 до 600МБк у попередньо відібраних хворих з йодонегативними постлікувальними скапами дозволяє за рахунок фізико-хімічних властивостей розподілу вказаного радіофармпрепарату виявити його найбільш та відстроєну фіксацію в йодонегативній пухлинній тканині, що підвищує чутливість діагностики рецидивів та/або метастазів, які не накопичують радіоїод.

Поставлене завдання реалізується наступним чином, у відомому способі радіонуклідної діагностики йодонегативних рецидивів та/або метастазів ДРЩЗ шляхом використання радіонуклідних препаратів, згідно корисної моделі, проводять попередній відбір хворих з йодонегативними постлікувальними скапами і рівнем тиреоглобуліну більшим за 10нг/мл на фоні скасування супресивної гормонотерапії, через місяць проводять сцинтиграфію з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA активністю від 400 до 600МБк з наступною візуалізацією його фіксації в йодонегативній пухлинній тканині в передній та задній прямих проекціях тричі: через 20, 60 та 165 хвилин.

Спосіб, що заявляється, реалізують наступним чином. Попередньо відбирають хворих з йодонегативними постлікувальними скапами і рівнем тиреоглобуліну вищим за 10нг/мл на фоні скасування супресивної гормонотерапії. Після цього через місяць хворому внутрішньовенно вводять розчин  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA активністю від 400 до 600МБк. Візуалізацію проводять на екрані гамма-камери в передній та задній прямих проекціях тричі: через 20, 60 та 165 хвилин.

Нижче наведено конкретні приклади застосування способу, що заявляється.

Приклад 1.

Хвора О-к, 1940р. н., іст. хв. №21622.

Діагноз: Рецидив фолікулярного раку щитоподібної залози,  $\text{T}_x\text{N}_x\text{M}_0$ , після неадекватного хірургічного лікування, радіоїодотерапії, метастатичне ураження легенів, 2 клінічна група. Гіпотиреоз, тяжка форма.

Пацієнтка спостерігається в клініці Державної установи „Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва АМН України” з 1983р., коли вперше був діагностований фолікулярний рак щитоподібної залози і проведено хірургічне лікування (геміструмектомія зліва з перешийком), післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії (ДГТ) та призначено гормонотерапію левотироксином у дозі 50мкг/д. Повторно звернулася до клініки інституту у 1996 році, коли при рентгенологічному обстеженні було виявлено метастатичне ураження

обох легенів. При лікуванні  $^{131}\text{I}$  на той період сцинтиграфічно на „залишкових” активностях візуалізувалася інтенсивно функціонуюча тироїдна тканина лише в типовому місці проекції щитоподібної залози. 21.01.1999р. було проведено повторне хірургічне лікування з приводу рецидиву рака в об'ємі остаточної тироїдектомії. З 1999 до 2005р. проводилося лікування радіоїодом. Сумарно видана активність дорівнює 16640МБк. При сцинтиграфії тіла на „залишкових” активностях в 1999р. візуалізувалася функціонуюча тироїдна тканина лише в місці проекції щитоподібної залози, а з 2000 до 2004рр. радіоїод накопичувався і в паренхімі обох легенів. З 2004 року, після неодноразового лікування радіоїодом було отримано йодонегативні скани, хоча рентгенологічно метастази в легенях продовжували візуалізуватися у вигляді солітарного осередку у лівій легені, за тінью серця. Вміст ТГ був значно підвищений і дорівнював 358нг/мл. У лютому 2006р. хворій проведена сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, при якій відзначено ледве помітну фіксацію радіофармпрепарату (РФП) у паренхімі обох легенів. Результати сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI розцінені як „сумнівні”. В червні 2006 року хворій було проведено лікування радіоїодом та отримано негативні постлікувальні скани, тому через місяць була повторно проведена сцинтиграфія, але з використанням іншого радіонуклідного препарату -  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA активністю 400-600МБк з наступною візуалізацією його в йодонегативній тканині. При візуалізації препарату в передній та задній проекції через 20 хвилин спостерігалася слабкоінтенсивна фіксація РФП в паренхімі обох легенів, а через 60 і через 165 хвилин спостерігалась інтенсивна фіксація РФП в паренхімі обох легенів. Таким чином, використання сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA на відміну від  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, дозволяє виявити чітку фіксацію РФП в йодонегативній пухлинній тканині, тобто виявити метастази ДРЩЗ в легенях. На Фіг.1 і Фіг.2 для порівняння наведено статичні сцинтиграми шиї та органів грудної порожнини в передній прямій проекції з  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI та з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA відповідно.

На Фіг.1 та Фіг.2 показана ділянка 1 візуалізації пухлинної тканини в паренхімі обох легенів. На Фіг.1 у ділянці 1 практично відсутні осередки патологічної фіксації РФП. На Фіг.2 у ділянці 1 спостерігається інтенсивна фіксація РФП в паренхімі обох легенів.

Таким чином, наведені сцинтиграми показують інтенсивну візуалізацію метастазів ДРЩЗ в паренхімі обох легенів при сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA, що підтверджує високу чутливість способу радіонуклідної діагностики йодонегативних рецидивів і/або метастазів, що заявляється.

Приклад 2.

Хворий Н-й, 1963р. н., іст. хв. №51960.

Діагноз: Рецидивуючий папілярний рак щитоподібної залози,  $\text{T}_3\text{N}_{1a}\text{M}_0$ , після неадекватного хірургічного лікування, радіоїодотерапії, метастатичне ураження лімфовузлів шиї, І стадія 2 клінічна група. Гіпотиреоз, тяжка форма.

Діагноз папілярного раку щитоподібної залози встановлено у 1993 році за місцем проживання хворого після проведення хірургічного лікування.

Спеціального лікування не отримував, супресивна гормонотерапія не призначалася. Рецидив захворювання встановлено у 2005 році, проведено повторне хірургічне лікування в об'ємі резекції перешийка та конгломерату лімфовузлів на ший зліва (ПГЗ №15517-18 від 13.11.2006р.) В післяопераційному періоді проведено ДГТ у дозі 46Гр.

В клініці Державної установи „Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва АМН України” спостерігається з 01.11.2006р. Діагноз рецидивуючого папілярного раку щитоподібної залози підтверджено. При сонологічному дослідженні отримані наступні дані - в проекції типового розташування щитоподібної залози візуалізується права частка 54х16х21мм, ліва частка 48х24х35мм, в паренхимі лівої частки візуалізується ту морозно змінена тироїдна тканина розміром 40х38мм з кістозним компонентом 22х11мм. Проведена цитологічна верифікація туморозно зміненої тканини щитоподібної залози - отримано дані за тироїдний рак.

За час лікування у клініці хворому проводилась радіойодотерапія, сумарною активністю 3700МБк. На постлікувальних сканах візуалізується лише слабофункціонуюча тироїдна тканина в проекції правої частки щитоподібної залози, тобто пухлинна тканина зліва (верифікована цитологічно) має радіоїодорезистентний характер. Вміст ТГ на фоні скасування пригнічуючої гормонотерапії дорівнює 85,2нг/мл.

Через місяць після лікування радіойодом, хворому було проведено скінтиграфію з трьома РФП: з  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом, з  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI та з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA.

Отримані наступні дані:

- скінтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом - візуалізується лише слабоінтенсивна фіксація РФП в проекції правої частки щитоподібної залози.

- скінтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI - фіксація РФП не візуалізується.

- скінтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA - візуалізується інтенсивна фіксація РФП у проекції як правої, так і лівої часток щитоподібної залози.

На Фіг.3 і Фіг.4 приведені статичні скінтиграми ший та органів грудної порожнини в передній прямій проекції з  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI та з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA відповідно.

На Фіг.3 та Фіг.4 показана ділянка 2 візуалізації пухлинної тканини в проекції типового розміщення щитоподібної залози. На Фіг.3 у ділянці 2 фіксації РФП не спостерігається. На Фіг.4 у ділянці 2 візуалізується інтенсивна фіксація РФП в проекції лівої та правої ділянки щитоподібної залози.

Таким чином, лише при використанні способу радіонуклідної діагностики з  $^{99m}\text{Tc}$  - (V)DMSA вдалося вперше візуалізувати цитологічно верифіковану йодонегативну рецидивну тироїдну пухлину в проекції лівої частки щитоподібної залози.

Таким чином, підтверджується висока чутливість цього способу діагностики йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ, що заявляється.

Для доказів переваг способу діагностики йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ, що заявляється, у зрівнянні з прототипом було проаналізовано результати діагностики даними способами. Результати аналізу наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз результатів радіонуклідних досліджень за прототипом та за способом, що заявляється

Показники	Прототип Скінтиграфія з $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI	Спосіб, що заявляється Скінтиграфія з $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA
Візуалізація йодонегативних віддалених метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ	ні	так
Отримання позитивного зображення	65%	75%
Чутливість	53%	75%
Своєчасність призначення лікування, спрямованого на подолання радіоїодорезистентності	ні	так

Результати порівняльного аналізу чутливості та специфічності скінтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI та з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз чутливості та специфічності скінтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI та з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA

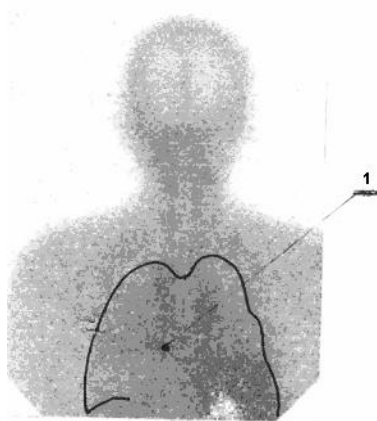
Спосіб скінтиграфії	Всього (хворих)	Чутливість	Специфічність
з $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI	20	53%	25%
з $^{99m}\text{Tc}$ - (V)DMSA	20	75%	50%

Дані, наведені у табл. 1 і 2, свідчать про те, що застосування нового способу радіонуклідної діагностики йодонегативних метастазів та/або рецидивів тироїдного раку дозволить:

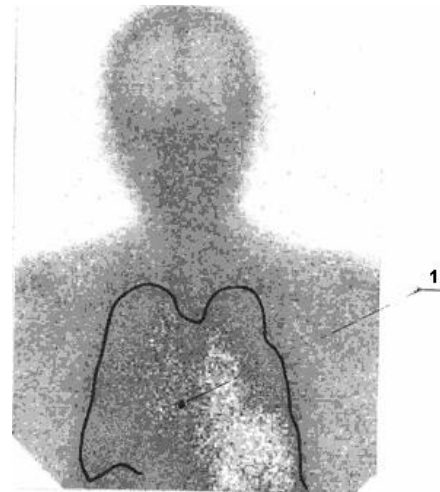
- підвищити чутливість та специфічність діагностики йодонегативних рецидивів та метастазів раку щитоподібної залози до 75% та 50% відповідно;
- забезпечити ранню діагностику йодонегативних метастазів та рецидивів, як при місцеворозпо-

всюджених формах раку, так і при їх віддаленій локалізації;

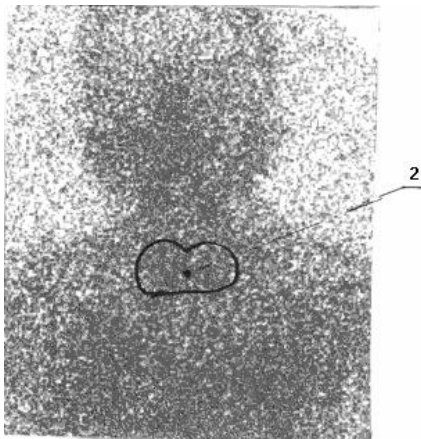
- забезпечити своєчасність призначення лікування, спрямованого на подолання радіоїодорезистентності;
- забезпечити зменшення кількості днів непрацездатності;
- покращати якість життя онкологічних хворих за рахунок проведення своєчасного та адекватного протипухлинного лікування, спрямованого на подолання радіоїодорезистентності.



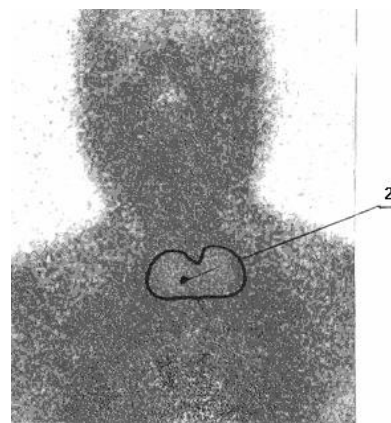
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4