



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77034** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 51/00**  
**A61K 101/02 (2006.01)**  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКОСТІ КУРСІВ РАДІОЙОДОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

1

(21) 20040604678  
(22) 15.06.2004  
(24) 16.10.2006  
(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.  
(72) Козак Оксана Владленівна, Солодяннікова Оксана Іванівна, Трембач Олександр Михайлович  
(73) Інститут онкології Академії медичних наук України  
(56) Martin Jean Schlumberger. Papillary and Follicular Thyroid carcinoma. The New England Journal of Medicine. Medical Progress. Vol. 338, Num. 5, pp. 297-306.  
UA, A, 51449, 15.11.2002  
Рак щитовидної залози. Интернет-медиздание NPP Agat, inc. 2001, <http://agat.aorta.ru/73/36.htm>.  
(57) Спосіб визначення кількості курсів радіойодотерапії, необхідної для повної абляції залишкової тканини щитовидної залози та вогнищ метастатичного ураження в лімфовузлах та легенях у хворих на диференційований рак щитовидної залози, який відрізняється тим, що кількість необхідних курсів визначають за формулою:

2

$$n = (0,68 + \exp[2,4 - 1,29 \cdot A_n^{(1)} - 0,69 \cdot A_n^{(2)} - 1,35 \cdot \delta_n]) \cdot n_{av},$$

$$A_n^{(1)} = A^{(1)} / A_{av}^{(1)};$$

$$A_n^{(2)} = A^{(2)} / A_{av}^{(2)};$$

$$\delta_n = \delta / \delta_{av};$$

де  $n$  - кількість курсів до повної абляції тиреоїдної тканини;

$A_n^{(1)}$ ;  $A_n^{(2)}$ ;  $\delta_n$ ;  $n_n$  - це константи, що мають такі значення:

$A_{av}^{(1)}$  - 4382 МБк;

$A_{av}^{(2)}$  - 4272 МБк;

$\delta_{av}$  - 6 місяців;

$n_{av}$  - 4;

$A^{(1)}$  - значення активності  $I^{131}$  при першому курсі лікування;

$A^{(2)}$  - значення активності  $I^{131}$  при другому курсі лікування;

$\delta$  - перерва між першим та другим курсами лікування.

Заявка стосується медицини, зокрема онкології та ядерної медицини.

Хворі на диференційований рак щитовидної залози при наявності метастазів у легені, як правило, проходять декілька курсів радіойодотерапії до повного винищення всіх вогнищ метастатичного ураження. Метастази у легені можуть бути визначені тільки після введення терапевтичної активності радіойоду, навіть не після першого, а декількох курсів радіойодотерапії, тобто часткової або повної абляції залишкової тканини залози та уражених лімфовузлів. Діапазон значень терапевтичної активності  $I^{131}$  для одного курсу радіойодотерапії у дорослих значний і змінюється від 3,4 до 24 Гбк [1]. Активність  $I^{131}$ , як правило, визначається емпірично. Але ефект лікування залежить від використан-

ня достатньо великих значень активності  $I^{131}$ , а не від сумарної дії малих активностей. Використання малих доз  $I^{131}$  може привести лише до пригнічення функціональної здатності тиреоїдної тканини накопичувати радіойод, а також до підвищення її радіयोдрезистентності. Недостатні активності  $I^{131}$  ведуть також до штучного збільшення кількості курсів радіойодотерапії і, як результат, до збільшення загальних доз опромінення і променевих навантажень на організм хворого та його критичні органи. Особливо чітко це можна простежити при наявності метастазів у легені.

З метою індивідуального підходу до значень терапевтичної активності  $I^{131}$  був розроблений метод кількісної дозиметрії [2]. Метод базується на припущенні, що доза опромінення в метастазах

**C2**  
(13)

**77034**  
(11)

**UA**  
(19)

раку щитовидної залози, прямо пропорційна значенню введеної активності  $I^{131}$ . Такий метод дозволив вводити хворим активності  $I^{131}$  порядку 24ГБк [1].

Прототипом поданої заявки є спосіб радіоїодотерапії лікувальними активностями  $I^{131}$ , які розраховані на основі поглинутих доз, визначених під час діагностичного дослідження на малих значеннях активностей [Махон Н.К. The role of  $I^{131}$  in the treatment of thyroid cancer//Thyroid today. 1993. - vol.25, N2. - P.1-9]. Спосіб базується на визначенні поглинутої в залишку дози під час діагностичного дослідження, після чого оцінюють значення лікувальної активності  $I^{131}$  для створення необхідної терапевтичної дози в залишку з метою його абляції. Необхідна для абляції доза складає не менше 300Гр. Хоча для знищення тиреоїдної тканини іноді недостатні дози в 1000Гр. Ефект тиреоїдного станінгу (пригнічення функціонуючої тиреоїдної тканини після опромінення малими діагностичними дозами) компенсується збільшенням лікувальної активності радіоїоду на 15% порівняно з розрахованою.

Позитивною рисою прототипу є підвищення ефективності першого курсу радіоїодотерапії до 81% та зниження зайвого опромінення критичних органів хворого.

Недоліком прототипу є неможливість визначити лікувальні активності  $I^{131}$  при наявності метастатичних уражень легенів, які не зразу можуть бути визначені на скінтиграмах не тільки діагностичних, а навіть на лікувальних, і тільки після винищення залишкової тканини щитовидної залози та метастазів у лімфовузлах.

В основу корисної моделі поставлена задача - удосконалити спосіб лікування хворих на диференційований рак щитовидної залози при наявності метастазів у легені шляхом визначення оптимальної активності радіоїоду першого та другого курсу радіоїодотерапії та перерви між ними, що дасть можливість мінімізувати кількість курсів та знизити променеві навантаження на організм хворого.

Поставлена задача вирішується за допомогою проведення нелінійного регресійного аналізу параметрів, змінних під час лікування, при якому визначається вплив першої та другої активності радіоїоду та перерви між ними на кількість курсів радіоїодотерапії, необхідних для повної абляції залишкової тканини щитовидної залози та вогнищ метастатичного ураження в лімфовузлах та легені у хворих на диференційований рак щитовидної залози.

Проведення регресійного аналізу базується на виборі оптимальної функції, яка визначає залежність курсів радіоїодотерапії від тих параметрів, які можуть змінюватись при проведенні лікування. Також з'ясовується, які фактори впливають в найбільшій мірі на перебіг лікування - вибір лікувальної активності  $I^{131}$  послідовних курсів радіоїодотерапії та перерва між ними, чи індивідуальні фактори, які не підлягають зміні під час лікування, а саме, гістологія, об'єм залишкової тканини щитовидної залози, кількість та розмір уражених лімфовузлів.

Спосіб лікування хворих на диференційований рак щитовидної залози при наявності метастазів у

легені було визначено на прикладі радіоїодотерапії 27 хворих. Лікувальні активності першого курсу набували значень від 1700 до 8000МБк, активності другого курсу відповідно від 1500 до 6700МБк. Кількість курсів, необхідних до повного знищення всіх вогнищ метастатичного ураження коливалась від 1 до 10. Інтервал між першими двома курсами в середньому був рівний 6 місяцям (від 3,5 до 11,5 місяців).

Регресійний аналіз був використаний з метою порівняння впливу першої та другої активності на кількість курсів радіоїодотерапії, а також визначення впливу перерви між першими двома курсами на їхню загальну кількість.

Для цього проводилось нормування параметрів, включених в регресійну функцію:

$$A_n^{(1)} = A^{(1)} / A_{av}^{(1)}; \quad A_n^{(2)} = A^{(2)} / A_{av}^{(2)}; \quad (\text{формула 1})$$

$$\delta_n = \delta / \delta_{av}; \quad n_n = n / n_{av}$$

де  $A^{(1)}$  - значення першої активності;

$A^{(2)}$  - значення другої активності;

$\delta$  - перерва між першим та другим курсами лікування;

$n$  - кількість курсів до повної абляції тиреоїдної тканини.

$A_{av}^{(1)}$  - середнє значення першої активності, рівне 4382МБк;

$A_{av}^{(2)}$  - середнє значення другої активності, рівне 4272МБк;

$\delta_{av}$  - середнє значення перерви, рівне 6 місяцям;

$n_{av}$  - середнє значення кількості курсів, рівне 4.

$A_n^{(1)}$ ;  $A_n^{(2)}$ ;  $\delta_n$ ;  $n_n$  - відповідно нормовані значення.

Як показав аналіз, експоненційна функція з найбільшою мірою достовірності відображає залежність між кількістю курсів радіоїодотерапії за значеннями першої і другої активності та перерви між курсами:

$$n_n = 0,68 + \exp[2,4 - 1,29 \cdot A_n^{(1)} - 0,69 \cdot A_n^{(2)} - 1,35 \cdot \delta_n] \quad (\text{формула 2})$$

Виходячи з формули 2, перша активність  $I^{131}$  має найбільший вплив на кількість курсів радіоїодотерапії порівняно із активністю другого курсу ( $1,29 > 0,69$ ). Від'ємне значення коефіцієнту перед параметром  $\delta$  вказує на те, що чим більше інтервал між курсами, тим меншу їх кількість необхідно пройти пацієнту. Коефіцієнт перед  $\delta$  наближено рівний коефіцієнту перед  $A_n^{(1)}$  і навіть більший за нього ( $1,35 > 1,29$ ). Це означає, що інтервалом між курсами радіоїодотерапії не можна нехтувати.

На Фіг.1 показана відповідність значень кількості курсів, підрахованих згідно до запропонованої моделі, реальним значенням, в кожному інтервалі активності вказано реальне і підраховане за формулою 2 середнє значення кількості курсів. З Фіг.1 видно, що криві, побудовані на основі підрахованих за формулою 2 та реальних значень, майже співпадають.

Іншим наслідком формули 2 є той факт, що кількість курсів з великим значенням першої лікувальної активності  $I^{131}$  може бути еквівалентна більшому значенню кількості курсів з меншими активностями  $I^{131}$  і меншим значенням перерви між ними.

Формула 2 надає можливість підрахувати оп-

тимальні значення першої та другої активності з метою визначення відповідного інтервалу між курсами і зведення кількості курсів до мінімального значення.

Якщо кількість курсів дорівнюватиме 3, то перша та друга активності повинні дорівнювати приблизно 6000МБк, а перерва між курсами приблизно 10 місяців.

Таке значення перерви, можливо, диктується тим фактом, що за цей період ушкоджені попереднім опроміненням клітини раку щитовидної залози відновлюють здатність накопичувати радіоїод у кількості, достатній для їх знищення. Дози, які отримує тиреоїдна тканина під час радіоїодотерапії можуть в 10 разів перевищувати дози, які можливо підвести до злоякісної тканини під час зовнішнього опромінення та брахітерапії.

Спосіб був апробований на прикладі 2 хворих на диференційований рак щитовидної залози з метастазами в легені.

Приклад 1. Хвора К, історія хвороби N 0237, дата надходження 15.01.96, 34 роки, папілярна форма раку щитовидної залози з інвазією в капсулу, метастазами в надключичні лімфовузли, лімфовузли середостіння, метастазами в легені, які не були визначені рентгенологічно,  $T_3N_4M_x$ . На лікувальних скінтиграмах метастази в легені візуалізувалися тільки після третього курсу радіоїодотерапії після часткової абляції лімфовузлів середостіння. Перша терапевтична активність складала 3670МБк, друга - 3552МБк, перерва між 1 та другим курсами складала 5 місяців. Згідно формулі 2 кількість курсів до повного знищення метастазів повинна дорівнювати:

$$n=[0,68+\exp(2,4-1,29\cdot 3670/4382-0,69\cdot 3552/4272-1,35\cdot 5/6)]\cdot 4=5,45$$

5 курсів проводили без попереднього діагностичного сканування. Це допомогло уникнути явища станінгу тиреоїдної тканини після введення малої активності радіоїоду (зменшення рівня його накопичення після опромінення малими дозами). Хвора проходила 8 курсів радіоїодотерапії. На Фіг.2. наведена скінтиграма хворої під час 1 курсу лікування.

Приклад 2. Хворий М, історія хвороби N 1534, дата надходження 12.03.96, 24 роки, папілярна форма раку щитовидної залози з метастазами в легені, які не були визначені рентгенологічно,  $T_4N_1M_x$ . Скінтиграфічно метастази в легені були

визначені під час 3 курсу лікування після часткової абляції залишкової тканини щитовидної залози. Перша терапевтична активність складала 2351МБк, друга - 1880МБк, перерва між 1 та другим курсами складала 7,5 місяців. Згідно формулі 1 кількість курсів повинна дорівнювати:

$$n=[0,68+\exp(2,4-1,29\cdot 2351/4382-0,69\cdot 1880/4272-1,35\cdot 5/6)]\cdot 4=5,85$$

6 курсів проводили без додаткового діагностичного дослідження. На Фіг.3 наведено скінтиграму хворого після введення лікувальної активності 2351МБк (1 курс лікування) через 48 годин. На Фіг.4 наведено скінтиграму хворого після введення 5978МБк (3 курс лікування), 48 годин після початку лікування. Метастази в легені визначаються внаслідок часткової абляції залишкової тканини щитовидної залози.

Проведення 6 курсів без попереднього діагностичного дослідження допомогло уникнути явища станінгу тиреоїдної тканини після опромінення малими дозами.

Пояснення до графічних матеріалів.

Фіг.1. Середнє значення кількості курсів в кожному діапазоні активності порівняно із значеннями, що підраховані за допомогою формули 2. В дужках узана кількість пацієнтів в кожному діапазоні.

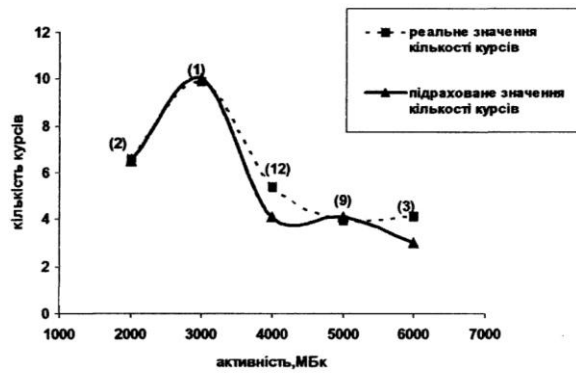
Фіг.2. Скінтиграма хворої на папілярний рак щитовидної залози з метастазами у лімфовузли середостіння, надключичні лімфовузли та метастазами у легені. Скінтиграма зроблена через 48 годин після введення 3637МБк, 1 курс лікування.

Фіг.3. Скінтиграма хворого на папілярний рак щитовидної залози з метастазами в легені. 1 курс лікування, 48 годин після введення 2351МБк.

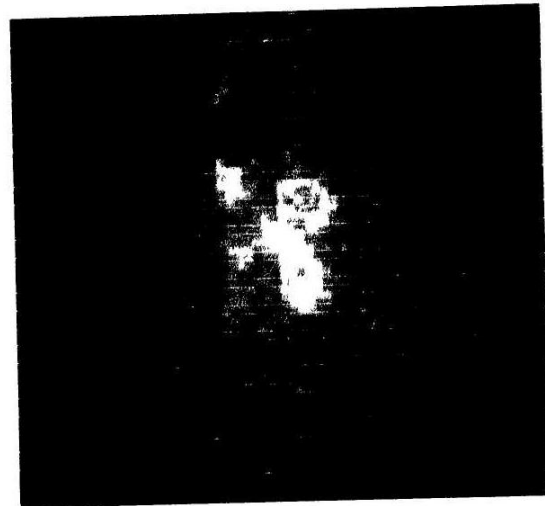
Фіг.4. Скінтиграма хворого на папілярний рак щитовидної залози з метастазами в легені. 3 курс лікування, 48 годин після введення 5978МБк.

Джерела інформації:

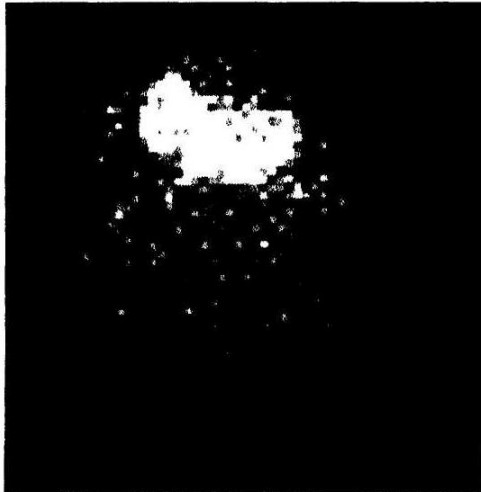
1. Ain K.B., Treatment of thyroid cancer. In: Diseases of the thyroid. Edited by Lewis E. Bravermann, Telowa, New Jersey: Humana Press, 2000.
2. Bunua RS, Cicale NR, Sonenberg M, et al. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. Am J Roentgenol Radiat Ther Nucl Med 1962: 87, 171-182.
3. Maxon H.R. The role of  $^{131}I$  in the treatment of thyroid cancer // Thyroid today. 1993. - Vol.25, N2. - P.1-9 (прототип).



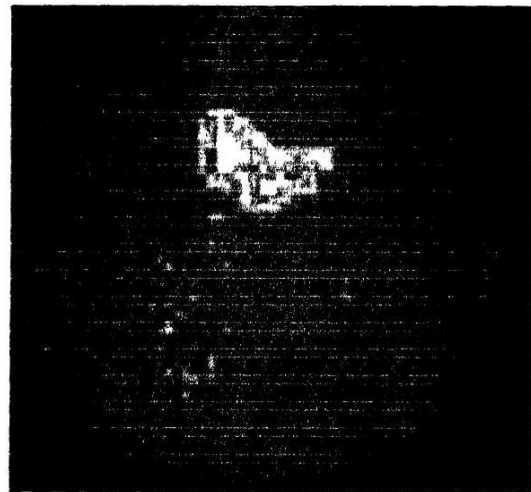
Фіг. 1.



Фіг. 2.



Фіг. 3.



Фіг. 4.