



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119641** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**A61B 6/00**  
**A61K 51/00**  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2017 05396</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Фірсова Марія Миколаївна (UA),</b> <b>Полякова Ніна Іванівна (UA),</b> <b>Кащенко Оксана Володимирівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>01.06.2017</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.09.2017</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Фірсова Марія Миколаївна,</b> вул. Гоголівська, 43-а, кв. 47, м. Київ, 04053 (UA), <b>Полякова Ніна Іванівна,</b> вул. Верховинна, 69, м. Київ, 03115 (UA), <b>Кащенко Оксана Володимирівна,</b> вул. Верховинна, 69, м. Київ, 03115 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.09.2017, Бюл.№ 18</b>	

**(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СИСТЕМНОЇ РАДІОНУКЛІДНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК З МНОЖИННОЮ КІСТКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ****(57) Реферат:**

Спосіб підвищення ефективності системної радіонуклідної терапії у жінок з множинною кістковою патологією при раку молочної залози шляхом додержання певної послідовності застосування радіофармпрепаратів в курсах лікування включає їх використання відповідно до ядерно-фізичних характеристик, біологічної дії та клінічного статусу хворих. Включає застосування радіофармацевтичних препаратів в певній послідовності від найменш мієлотоксичного до найбільш, а також з різним дозовим навантаженням на поверхню кістки і узгоджується з клінічним статусом хворих на різних етапах радіонуклідної терапії. При невираженій дисемінації та на початкових стадіях кісткового прогресування при помірному ступені болю і відносно невеликих змінах кісткової системи (кількісних та якісних) для усунення дискомфорту пропонується застосування препарату з найменшою гематологічною токсичністю та невеликим періодом протибольової дії. При наростанні симптомів в ході якісних та кількісних змін кісткової системи доцільно застосовувати препарати більш вираженої дії та з подовженим протибольовим терміном; більш часто - на останніх курсах радіонуклідного лікування в зв'язку з відстроченою та вираженою гематологічною токсичністю.

**UA 119641 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до радіології, і може бути використана у практичній медицині для підвищення ефективності системної радіонуклідної терапії, з метою максимального збереження резервних можливостей кістково-мозкового кровотворення, і відповідно потенційного збільшення кількості лікувальних курсів, що забезпечить подовження термінів обезболювання на максимально можливий час у жінок з множинними кістковими метастазами при раку молочної залози.

Біль, який фіксується у онкологічних хворих, є серйозною медичною проблемою. За даними літературних джерел, більш ніж 3,5 мільйонів хворих щоденно відмічають біль різної інтенсивності. Біля 40 % хворих з початковим та 60-87 % з генералізацією захворювання мають больову симптоматику від помірної до інтенсивної. Біль в кістках, викликаний метастазуючим раком, пов'язаний з пошкодженням і інфільтрацією сенсорних нейронів, відповідальних за іннервацію кісткового мозку, остеолізом, мікро- переломами, а також механічним ушкодженням періосту. Біль у цих хворих може носити гострий характер (менше 3 місяців) та хронічний (більше 3 місяців). Динаміка хронічного больового синдрому є оцінкою якості життя цієї групи хворих.

Натепер, лікування множинної кісткової патології при раку молочної залози фокусується на збільшенні терміну виживаності та забезпечення якості життя, що включає максимально збережену функціональність, мобільність, зменшення больової симптоматики та попередження страждань. Фармакологічне усунення кісткового метастатичного болю на початкових стадіях захворювання може значно втрачати свою ефективність в досить короткі терміни. Це пов'язано з виникненням резистентності у відносно невеликий проміжок часу. Іншим напрямом превентивних заходів, щодо зменшення або усунення больової симптоматики при кістковому процесі є власне вплив на пухлинні осередки. Системна радіонуклідна терапія може одночасно впливати на ці два фактори. Проте, як і всякий метод вона має обмеження, що можуть впливати на перебіг процесу лікування, зокрема різного ступеня гематологічні порушення.

Специфічність системної радіонуклідної терапії, яка застосовується у хворих з множинною кістковою патологією, має особливості біологічного впливу. Це пов'язано з тим, що радіонуклідна терапія лікування є "терапією мішені", коли лікувальний радіофармпрепарат вбудовується в структуру пухлинної кістки і з меншою інтенсивністю в нормальну кісткову тканину 2 до 15:1, майже не опромінюючі сусідні тканини. Враховуючи анатомічне розташування кісткового мозку, локальне дозове навантаження на уражену кістку буде формувати відповідну дозу на кістковий мозок. Вклад в опромінення різний від різних радіонуклідів як власне і вираженість їх лікувального ефекту. Це зумовлено енергією випромінювання та часом напіврозпаду радіоактивних речовин. Практично величина пробігу частинки впливає на лікувально-обумовлену радіотоксичність. Таким чином, при одній і тій же лікувальній активності дозові навантаження можуть значно варіювати, зокрема залежно від стану - щільності кістки і закономірно, створювати більше дозове навантаження на кістковий мозок. Також вплив на формування дозового навантаження мають ядерно-фізичні характеристики лікувальних радіофармпрепаратів.

Таблиця 1

Ядерно-фізичні характеристики радіофармпрепаратів, які застосовуються в Україні для радіонуклідної терапії

радіонуклід	Період $t_{1/2}$	Енергія макс/мін	Макс. пробіг
P-32	14,3 дня	Бета 1,7/0,695	8,5 мм
Sr-89	50,5 дня	Бета 1,4/0,583	7 мм
Sm-153	1,9 дня	Бета 0,81/0,229 +	4 мм
		Гама 103 keV	

Оптимальна відповідь на радіонуклідну терапію очікується у пацієнтів з невеликою кількістю осередків, їх глибиною та невираженою больовою симптоматикою, що включає її застосування на початкових стадіях розвитку процесу кісткової дисемінації. Для вирішення проблеми обезболювання на цьому етапі досить радіонукліда з невеликим пробігом та невеликим дозовим навантаженням на поверхню кістки. При цьому опромінення кісткового мозку буде мінімальним, а потенційна мієлосупресія матиме легкий ступінь.

Для виражених змін, відповідно потрібні радіофармпрепарати з більшим впливом на кісткову поверхню, їх мієлотоксичність буде вищою.

## Радіаційна дозиметрія радіофармацевтичних препаратів

	mGy/MBq			rad/mCi		
	<sup>32</sup> P	<sup>89</sup> Sr	<sup>153</sup> Sm	<sup>32</sup> P	<sup>89</sup> Sr	<sup>153</sup> Sm
Кісткова поверхня	10	17	6,8	37	63	25
Червоний кістковий мозок	7,6	11	1,5	28	40,7	5,7

Задачею корисної моделі є вдосконалення застосування системної радіонуклідної терапії шляхом послідовного призначення радіофармацевтичних препаратів, залежно від стадії розповсюдження процесу по кістковій системі та кількості і ефективності попередніх курсів радіонуклідного лікування, з урахуванням гематологічних ускладнень. Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, вперше застосовано схему лікування з урахуванням кореляції стану кісткової системи, ступенем вираженості болю та ядерно-фізичними властивостями кожного радіофармапрепарату, його біологічної ефективності та потенційної мієлотоксичності.

Ефективність терапії оцінюється за бальною системою з градацією від 0 до 4 (0 - відсутність болю, 1 - помірний біль, 2 - середній біль, 3 - сильний біль, 4 - нестерпний біль) до та після лікування; якістю життя до і після лікування за шкалою Карновського, а також вираженістю гематологічних змін. Відповідний відбір хворих ґрунтується на кореляції клінічних симптомів з вогнищевими ураженнями, зафіксованими сцинтиграфічно та ПЕТ/КТ (значення показника SUV). Курси системної радіонуклідної терапії проводяться препаратами в дозах: <sup>32</sup>P (350-440 Мбк), <sup>89</sup>Sr (150 Мбк) та <sup>153</sup>Sm (50-80 Мбк/кг). При невираженій дисемінації та на початкових стадіях кісткового прогресування при помірному ступені болю і відносно невеликих змінах кісткової системи (кількісних та якісних) для усунення дискомфорту пропонується застосування препарату з найменшою гематологічною токсичністю та невеликим періодом протибольової дії - самарій. При наростанні симптомів в ході якісних та кількісних змін кісткової системи доцільно застосовувати препарати більш вираженої дії та з подовженим протибольовим терміном (фосфор та стронцій); більше - на останніх курсах радіонуклідного лікування в зв'язку з відстроченою та вираженою гематологічною токсичністю. При стабілізації процесу повторний курс може бути з тим же радіофармацевтичним препаратом.

\*(фосфор як досить мієлосупресивний радіофармапрепарат потрібно застосовувати з застереженнями)

Таке застосування дозволить зберегти резервні можливості кровотворної функції кісткового мозку на початку курсів лікування та максимально збільшити їх кількість в ході прогресування хвороби, що, в свою чергу, дозволить забезпечити ненаркотичне обезболювання цієї групи хворих на максимально можливі терміни та відстрочити наркотичне обезболювання.

Спосіб здійснюється згідно з формулою і подальшого роз'яснення не потребує.

Спосіб апробовано на базі радіологічного відділення лікування відкритими ізотопами Київського міського клінічного онкологічного центру на 52 хворих з діагнозом рак молочної залози з множинними метастазами в скелет, яким застосовувалась системна радіонуклідна терапія.

Приклад:

Приклад 1. Хвора К., 1960, амб. картка 13809/11 T2NxM0 залозистий Сг лівої молочної залози. ЕР - 80 %, ПР - 34 %, Her 2new 2+, Ki - 25 %, P53 - 80 %. Пролонгація в кістки 2015. Остеосцинтиграфія від 14.05.2015 - множинне ураження кісток: здухвинна, верхня третина лівої стегнової кістки, права стегнова кістка - пухлинні ураження 170-387 %. Тіло лівої та правої здухвинної кісток - 180-287 %, викривлення в грудному відділі. 17.06.2015 проведено перший курс лікування <sup>153</sup>Sm в дозі 3724 Мбк. Хвора перенесла лікування добре. Зниження больової симптоматики відмічено на третю добу. Гематологічні показники в нормі. Протягом десяти місяців приймала супровідну гормональну терапію та бісфосфонати. При сцинтиграфії в лютому 2016 році - стабілізація процесу, біль помірний, стан хворої задовільний. 4.05.2016 повторний курс 1538т-3724. Контрольна остеосцинтиграфія - позитивна динаміка.

Приклад 2. Хвора Д., 1953, амб. картка 14043/04 T1N0M0 - 2004 рік. 5.08.2014 ЕР - 85 %, ПР - , Her 2new 3+, Ki - 25 %. В 2014 пролонгація в кістки, 2015 - променева терапія на Th4 - 64 Гр. 2015 остеосцинтиграфія - плечова кістка - 365 %, Th1 - 157 %, грудина -178 %. Лікування симптоматичне. 25.11.2016 ПЕТ/КТ-множинні ураження кісток SUV(3,2-8,9). 24.02.2017 остеосцинтиграфія - додаткові ураження, наростання болю. Враховуючи за давність метастатичного процесу та його вираженість, лікування проведено 11.04.2017 <sup>89</sup>Sr 150 Мбк.

Зменшення больової симптоматики на шосту добу, на момент виписки - стан задовільний, інтенсивність болю зменшилась від сильної до помірної. Виписана під нагляд дільничного лікаря з повторними аналізами крові кожні десять днів.

5 Як видно з отриманих результатів, системна радіонуклідна терапія сприяє покращенню якості життя у хворих з різним ступенем кісткового ураження.

Найбільш важливим фактором є поступове збільшення дозового навантаження на кісткову систему, що має хороший терапевтичний вплив і сприяє усуненню наростаючого болю, при цьому збереження резервних можливостей кісткового мозку дозволяє повторювати курси системної радіонуклідної терапії.

10 Позитивний результат апробації заявленого способу дозволяє рекомендувати його для впровадження у практичну охорону здоров'я.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб підвищення ефективності системної радіонуклідної терапії у жінок з множинною кістковою патологією при раку молочної залози шляхом додержання певної послідовності застосування радіофармпрепаратів в курсах лікування включає їх використання відповідно до ядерно-фізичних характеристик, біологічної дії та клінічного статусу хворих, який **відрізняється**

20 тим, що включає застосування радіофармацевтичних препаратів в певній послідовності від найменш мієлотоксичного до найбільш, а також з різним дозовим навантаженням на поверхню кістки і узгоджується з клінічним статусом хворих на різних етапах радіонуклідної терапії, при невираженій дисемінації та на початкових стадіях кісткового прогресування при помірному ступені болю і відносно невеликих змінах кісткової системи (кількісних та якісних) для усунення дискомфорту пропонується застосування препарату з найменшою гематологічною токсичністю

25 та невеликим періодом протибольової дії, що достатньо для вирішення проблеми обезболювання та забезпечення якості життя на певному етапі, при наростанні симптомів в ході якісних та кількісних змін кісткової системи доцільно застосовувати препарати більш вираженої дії та з подовженим протибольовим терміном; більш часто - на останніх курсах радіонуклідного лікування в зв'язку з відстроченою та вираженою гематологічною токсичністю.

30

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601