



УКРАЇНА

(19) UA (11) 63534 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 6/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ РАДІОНУКЛІДНОЇ ДІАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗІВ І РЕЦИДИВІВ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) u201103495

(22) 24.03.2011

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) СУКАЧ ГЕОРГІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ, СОЛОДЯН-НИКОВА ОКСАНА ІВАНІВНА, ВОЙТ НАТАЛІЯ ЮР'ІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

(57) Спосіб радіонуклідної діагностики метастазів і рецидивів медулярного раку щитовидної залози, що включає сцинтиграфічне дослідження всього тіла, який **відрізняється** тим, що як туморотропний препарат використовують димеркаптобурштинову кислоту, мічену п'ятивалентним метастабільним технецієм-99 (^{99m}Tc (V) -DMSA).

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема - до радіології, і може бути використана для діагностики метастазів і рецидивів медулярного раку щитовидної залози (МРЩЗ).

МРЩЗ є нейроендокринною кальцитонінпродукуючою пухлиною, і складає близько 10 % всіх злоякісних новоутворень щитовидної залози. Враховуючи значну резистентність МРЩЗ до традиційних нехірургічних методів лікування (хіміотерапія, зовнішнє опромінення), для прогнозування подальшого перебігу захворювання, вирішальним чинником є радикальність проведеного оперативного втручання, а також своєчасне виявлення рецидивування і метастазування.

Відомий метод діагностики для моніторингу хворих з МРЩЗ - контроль рівня кальцитоніну. У більшості випадків підвищення рівня кальцитоніну, що визначається методом радіоіммунологічного in vitro аналізу (RIA), свідчить про наявність рецидиву і метастазів, проте у деяких хворих може зберігатися високий його рівень при клінічній і лабораторній ремісії. Крім того, метод не надає інформації про локалізацію процесу [1].

Іншим методом, що найчастіше використовують, є ультразвукове дослідження. Ультрасонографія як метод, що виключає дозові навантаження на пацієнта, широко застосовується для виявлення регіонарних і віддалених метастазів, оцінки радикальності операції, але є інформативною лише за наявності солідних утворень, окрім того, неефективна при кісткових ураженнях, внутрішньочерепних вогнищах або при метастазах в органи грудної порожнини. Також недоліком методу є його низька специфічність [2,3].

Висока чутливість магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволяє виявляти навіть незначні відмінності тканинних структур, оскільки можливе відтворення зображень на основі різних параметрів дослідження, особливо при використанні контрастування. До недоліків методу можна віднести його низьку специфічність (близько 40 %), складність виконання і високу вартість [4].

За прототип вибрано радіонуклідний метод візуалізації з використанням РФП, міченого ^{131}I метайодбензилгуанідину (^{131}I -MIBG) [MIBG for diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma: is there still a role? / M.R. Castellani, E. Seregni, M. Maccauro [et al.] // Q.J. Nucl. Med. Mo. Imaging.-2008. - Vol.52. - P.430-440.]

Позитивним у прототипі є висока специфічність при нейроендокринних пухлинах (до 92-95 %).

Недоліками прототипу є низька чутливість при МРЩЗ (30-39 %), значне променеве навантаження на пацієнта і медперсонал, невисока якість зображення.

Задачею корисної моделі є удосконалення способу радіонуклідної діагностики метастазів і рецидивів медулярного раку щитовидної залози шляхом використання оптимального радіофармпрепарату (РФП) - димеркаптобурштинової кислоти (англ. dymercaptosuccinic acid, DMSA), міченої п'ятивалентним метастабільним технецієм-99 (^{99m}Tc (V)-DMSA), що дасть можливість підвищити ефективність діагностики МРЩЗ та зробити її загальнодоступною, а також зменшити променеве навантаження на пацієнта та персонал.

Поставлена задача вирішується за допомогою сцинтиграфії з ^{99m}Tc (V)-DMSA, яку виконують у

(13) U
(11) 63534
(19) UA

режимі сцинтиграфії всього тіла (СВТ), серій планарних сцинтиграфій, або в режимі однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ).

Перед початком дослідження готують РФП. Для цього 5 мл генераторного елюату (^{99m}Tc -натрію пертехнетату) активністю 1,5-4,0 ГБк додають у флакон з 0,1 г карбонату натрію, отримуючи таким чином п'ятивалентний ^{99m}Tc . Отрима-

ний розчин змішують з DMSA. У результаті отримують ^{99m}Tc (V)-DMSA в кількості, достатній для дослідження 3-8 пацієнтів. 500-800 МБк РФП вводять хворому внутрішньовенно. Розрахунок променевого навантаження проводять індивідуально з урахуванням віку і маси тіла пацієнта. Променове навантаження на критичні органи наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Променове навантаження на критичні органи при використанні (^{99m}Tc (V)-DMSA)

Критичний орган	Доза променевого навантаження
Нирка	0,170
Наднирник	0,013
Печінка	0,0097
Селезінка	0,013
Стінка сечового міхура	0,019

Для дослідження використовують низькоенергетичні коліматори високої роздільної здатності, детектори гамма-камери або ОФЕКТ налаштовують на фотопік енергії випромінювання ^{99m}Tc - 140 кЕВ. Для режиму СВТ вибирають матрицю 1024 × 256 зі швидкістю руху стола 10-12 см/хв, для статичних сцинтиграфій - 256 × 256 з набором статистики до 500000 імпульсів. У разі виконання ОФЕКТ-дослідження матриця зображення - 64 × 64, кількість проєкцій, що записують, -32.

Дослідження виконують через 40-90 хв після ін'єкції РФП. Отримані дані спочатку оцінюють візуально, використовуючи різні методи обробки отриманих зображень (контрастування, застосування фільтрів і кольорних палітр). Потім проводять кількісний аналіз зон інтересу для підрахунку співвідношень накопичення препарату вогнище/фон.

Для підтвердження ефективності запропонованого способу наводимо виписки з амбулаторних карт 3-х пацієнтів.

I. Хвора І., 48 років, амбулаторна карта № 3194/05, оперована з приводу медулярного раку щитовидної залози $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$, стадія ПА, клінічна група II, у 1999 р. Діагноз підтверджений гістологічно, ПГЗ № 567 від 12.04.99. Після операції не спостерігалася протягом 6-ти років. У грудні 2004 р. виявила у себе збільшення шийних лімфовузлів, була направлена в Інститут онкології АМН України для обстеження та лікування. На етапі амбулаторного обстеження 25.02.2005 р. хворій була виконана сцинтиграфія всього тіла з ^{99m}Tc (V)-DMSA. Готовий розчин РФП (600 МБк) був введений в кубітальну вену, СВТ виконувалась через 90 хв після ін'єкції. За даними дослідження, множинні вогнища підвищеного накопичення препарату відзначалися в проєкції ший, середостіння, печінки, легенів, у паховій ділянці ліворуч. Відносні рівні накопичення у виявлених вогнищах варіювали в межах 150-220 %, що з урахуванням анамнезу та високого рівня кальцитоніну свідчило про поширений метастатичний процес (Фіг.1).

II. Хворий Ж., 32 років, амбулаторна карта № 10969/9. Хворіє з 2008 р. У березні 2008 р. встановлено діагноз: медулярна аденокарцинома щито-

видної залози, $\text{T}_3\text{N}_1\text{M}_0$. Діагноз підтверджений гістологічно, ПГЗ № 8707-56/08 від 02.07.2008 р.

13.03.2008 р. проведена операція: тиреоїдектомія, фасціальна-футлярна висічення шийної клітковини. 05.06.2008 р. проведена сцинтиграфія всього тіла з ^{99m}Tc (V)-DMSA. Дослідження проводилося через 60 хв після внутрішньовенного введення 800 МБк ^{99m}Tc (V)-DMSA. Виявлено множинні вогнища підвищеного включення РФП у проєкції кивальних м'язів ший і середостіння, рівні відносного накопичення склали 130-180 %. Зроблено висновок про метастатичне ураження лімфатичних вузлів ший та середостіння (Фіг. 2).

III. Хворий В., 20 років, амбулаторна карта № 4057/10. Хворіє з 2008 р. У квітні 2008 р. встановлений діагноз: Медулярний рак щитовидної залози $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$, стадія IIA, клінічна група II. 26.06.2008р. проведена операція: екстрафасціальна тиреоїдектомія, центральна дисекція ший. У післяопераційному періоді зберігався стабільно високий рівень кальцитоніну (до 900 пг/мл). Для обстеження був направлений в Національний інститут раку. 20.10.2008 р. була виконана СВТ з ^{99m}Tc (V)-DMSA. Дослідження виконувалось через 90 хв після внутрішньовенного введення 500 МБк ^{99m}Tc (V)-DMSA, у режимі СВТ в передній і задній проєкціях, в результаті виявлено осередкове накопичення препарату в середостінні на рівні 5-го грудного хребця (Фіг.3). Проведена згодом МРТ наявності об'ємного утворення в середостінні не підтвердила. 06.10.2009 р. проведено повторне дослідження з ^{99m}Tc (V)-DMSA: у режимі СВТ і в режимі ОФЕКТ. При аналізі СВТ-сцинтиграм динаміки не визначалося, на ОФЕКТ-зрізах виявлено 2 вогнища підвищеної фіксації РФП в середостінні з відносними рівнями накопичення препарату 190-230 % (Фіг.4). Враховуючи підвищення рівня кальцитоніну (1384 пг/мл), хворому було проведено курс ^{131}I -MIBG терапії. При дослідженнях з ^{99m}Tc (V)-DMSA 18.11.2010р. виявлено новий осередок гіперфіксації РФП по внутрішньому краю правої лопатки (210 %) (Фіг.5).

Таким чином, наведені витяги з амбулаторних карт свідчать про діагностичну ефективність візуалізаційних методів дослідження з використанням

^{99m}Tc (V)-DMSA в комплексному обстеженні пацієнтів, оперованих з приводу медулярного раку щитовидної залози. За рівнем чутливості дослідження з ^{99m}Tc (V)-DMSA значно перевершують такі з використанням ^{131}I -MIBG (до 90 % проти 30-39 %), хоча і поступаються останньому в специфічності, до того ж вартість дослідження з ^{99m}Tc (V)-DMSA значно нижча (400 грн. проти 12000 грн. для ^{131}I -MIBG).

Пояснення до графічних матеріалів корисної моделі

Фіг. 1. Хвора І., 48 років. Медулярний рак щитовидної залози $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$, стадія ІА, клінічна група ІІ, стан після тиреоїдектомії, фасціально-футлярного висічення шийної клітковини. Сцинтиграфія всього тіла з ^{99m}Tc (V)-DMSA (500 МБк). Множинні осередки підвищеного накопичення препарату відзначалися в проекції шиї, середостіння, печінки, легенів, у паховій ділянці ліворуч. Відносні рівні накопичення РФП в осередках - 150-220 %.

Фіг. 2. Хворий Ж., 32 років. Медулярна аденокарцинома щитовидної залози, $\text{T}_3\text{N}_1\text{M}_0$, стан після тиреоїдектомії, фасціально-футлярного висічення шийної клітковини. Сцинтиграфія всього тіла з ^{99m}Tc (V)-DMSA (800 МБк). Множинні осередки підвищеного включення РФП у проекції кивальних м'язів і середостіння, відносні рівні накопичення РФП в осередках - 130-180 %.

Фіг. 3. Хворий В., 20 років. Медулярний рак щитовидної залози $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$, стадія ІА, клінічна група ІІ. Стан після екстрафасціальної тиреоїдектомії, центральної дисекції шиї. Сцинтиграфія всього тіла з ^{99m}Tc (V)-DMSA (500 МБк). Осередкове накопичення препарату в середостінні на рівні 5-го грудного хребця, відносний рівень накопичення РФП 136 %.

Фіг. 4. Хворий В., 20 років. Медулярний рак щитовидної залози $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$, стадія ІА, клінічна

група ІІ. Стан після екстрафасціальної тиреоїдектомії, центральної дисекції шиї. ОФЕКТ ділянки шиї та грудної клітки з ^{99m}Tc (V)-DMSA (500 МБк). На сагітальному зрізі через ділянку середостіння - 2 вогнища гіперфіксації РФП (190-230 %).

Фіг. 5. Хворий В., 20 років. Медулярний рак щитовидної залози $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$, стадія ІА, клінічна група ІІ. Стан після комбінованого лікування (операція і ^{131}I -MIBG терапія). Сцинтиграфія всього тіла з ^{99m}Tc (V)-DMSA (500 МБк). Зберігається вогнище підвищеного накопичення РФП в середостінні на рівні 5-го грудного хребця, відносний рівень накопичення РФП 165 %. Новий осередок гіперфіксації РФП по внутрішньому краю правої лопатки (210 %)

Джерела інформації:

1. Human medullary thyroid carcinoma in tissue culture; secretion of calcitonin and carcinoembryonic antigen/R. Oosterom, T. Verleun, H.A. Bruining [et al.] // J. Endocrinol. Invest. - 1987. - Vol. 10. - P. 117-121.

2. Bergholm U. Long-term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid/U. Bergholm, R. Bergstrom, A. Ekblom // Cancer. - 1997. - Vol. 79. - P. 132-138.

3. Общее руководство по радиологии: в 2 т. / под ред. Х. Петтерсон. - М.: Спасс, 2006. - 1330 с.

4. Detection of medullary thyroid carcinoma and regional lymph node metastases by magnetic resonance imaging/Q. Wang, S. Takashima, H. Fukuda [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. - 1999. - Vol. 125. - S. 842-851.

5. MIBG for diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma: is there still a role? / M.R. Castellani, E. Seregni, M. Maccauro [et al.] // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2008. - Vol. 52. - P. 430-440 (прототип).

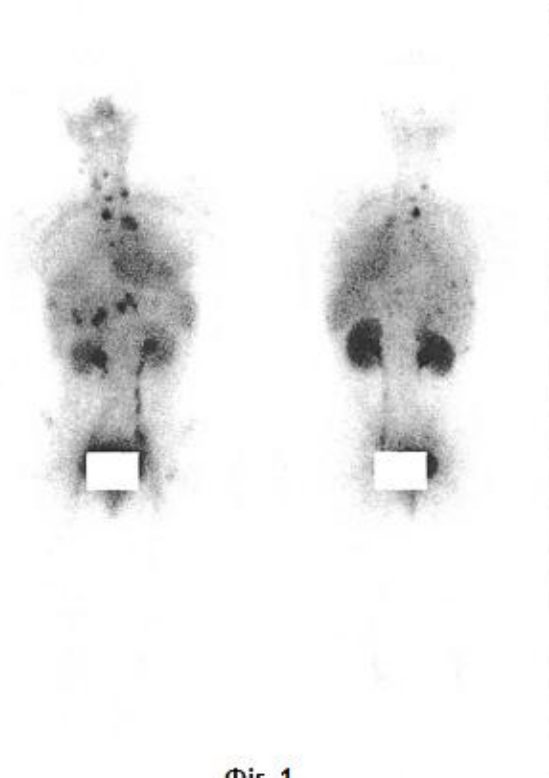


Fig. 1

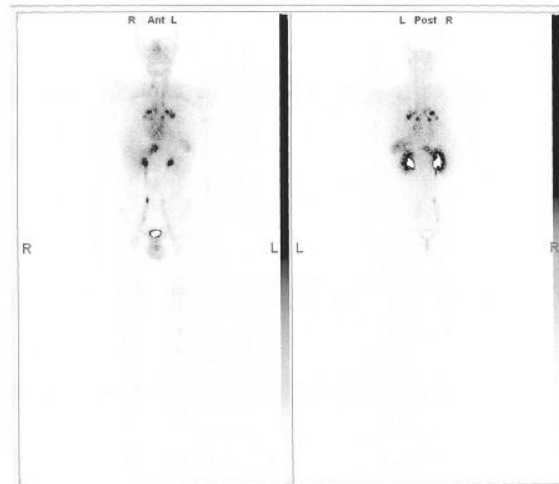


Fig. 2

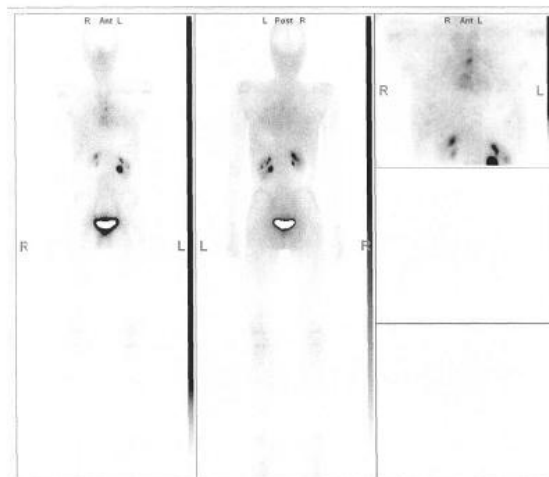


Fig. 3

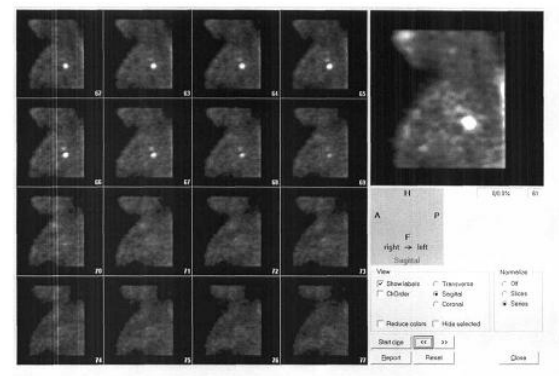
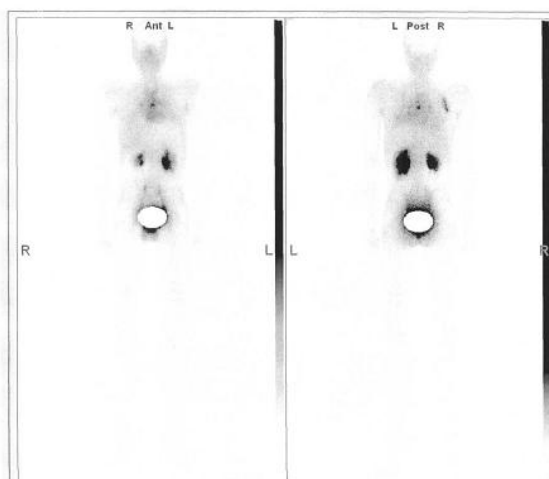


Fig. 4



Фіг. 5