



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **72840** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61B 6/00**

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 03026</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Джу́жа Дмитро Олександрович (UA),</b> <b>Сукач Георгій Георгійович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>15.03.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ,</b> вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.08.2012</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.08.2012, Бюл.№ 16</b>	

**(54) СПОСІБ РАДІОНУКЛІДНОЇ ДІАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗІВ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ЛІМФАТИЧНІ ВУЗЛИ ШИЇ І СЕРЕДОСТІННЯ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

**(57) Реферат:**

Спосіб радіонуклідної діагностики метастазів медулярного раку щитоподібної залози в лімфатичні вузли ший і середостіння у хворих після хірургічного лікування, при якому непряму радіонуклідну ангіографію, динамічну сцинтиграфію та сканування всього тіла проводять послідовно відразу після внутрішньовенного введення радіофармпрепарату.

**UA 72840 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до радіології і може використовуватись для діагностики метастазів медулярного раку щитоподібної залози.

Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) - злоякісна пухлина, що виникає з парафолікулярних клітин щитоподібної залози. Він складає 3-12 % усіх гістологічних типів раку щитоподібної залози. П'ятирічна виживаність хворих на МРЩЗ складає 70-80 %, 10-річна - 30-65 %, тобто значно нижча, ніж при інших формах диференційованого раку щитоподібної залози [1-3].

Стандартний протокол лікування хворих з даною патологією включає хірургічне видалення пухлини і дисекцію відповідних груп шийних лімфатичних вузлів. Методи терапевтичного лікування МРЩЗ обмежені та малоефективні [4].

Враховуючи досить низьку ефективність терапевтичного лікування, тривалість і якість життя хворих на МРЩЗ значною мірою залежить від ефективності проведення післяопераційного моніторингу і своєчасного оперативного втручання. У післяопераційному спостереженні пацієнтів провідну роль має регулярне визначення рівня кальцитоніну (КЦТ) в крові та візуалізація осередків метастазування та рецидивів за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), сцинтиграфії.

УЗД є достатньо чутливим методом діагностики метастазів МРЩЗ в області шиї та його місцевих рецидивів. Засіб широко доступний, не створює променевого навантаження, але не ефективний при метастазах в органи грудної порожнини, має низьку специфічність. КТ, МРТ забезпечують високу чутливість діагностики при локалізації регіонарних та віддалених метастазів МРЩЗ, проте недоліком їх є невисока специфічність, особливо при малих розмірах осередків метастазування [5, 6].

Часто підвищені рівні КЦТ вказують на існування осередків МРЩЗ в тих випадках, коли УЗД, КТ, МРТ не здатні виявити ураження. Це зазвичай пов'язано з дифузним мікрометастатичним розповсюдженням у легені, печінку, кістковий мозок або з малими розмірами окремих осередків, що менше розрізнявальної здатності рутинних методів [7]. У цих випадках додаткову діагностичну інформацію можуть надати радіонуклідні методи, серед яких найбільше розповсюдження отримала сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-ДМСА ( $^{99m}\text{Tc}$ -карбомек) [8, 9].

Прототипом поданої заявки на корисну модель є спосіб радіонуклідної діагностики резидуальних пухлин, рецидивів і метастазів медулярного раку щитовидної залози у хворих після оперативного лікування (Патент № 63534, Україна. МПК А61В 6/00. Спосіб радіонуклідної діагностики резидуальних пухлин, рецидивів і метастазів медулярного раку щитовидної залози у хворих після оперативного лікування / Сукач Г.Г., Солодянникова О.І.; заявник та патентовласник Національний інститут раку (UA). - № у 201103495; заявл. 24.03.2011; опубл. 10.10.2011), за яким радіонуклідна діагностика здійснюється за допомогою сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-ДМСА ( $^{99m}\text{Tc}$ -карбомеком), що виконується в режимі сцинтиграфії всього тіла (СВТ), серії планарних сцинтиграфій, або в режимі однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ). Дослідження виконуються через 90-120 хв. після внутрішньовенного введення 500-800 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-ДМСА ( $^{99m}\text{Tc}$ -карбомека).

Позитивним у прототипі є те, що методика дозволяє підвищити ефективність комплексної діагностики метастазів та рецидивів МРЩЗ при моніторингу хворих у післяопераційному періоді.

Недоліком прототипу є те, що дослідження виконуються в неоптимальні для візуалізації осередків МРЩЗ строки після введення РФП, що знижує його чутливість.

В основу корисної моделі поставлено задачу - удосконалити спосіб радіонуклідної діагностики метастазів медулярного раку щитоподібної залози в лімфатичні вузли шиї і середостіння у хворих після хірургічного лікування шляхом використання комплексу сцинтиграфічних динамічних методик (непряма радіонуклідна ангіографія, динамічна сцинтиграфія, сканування всього тіла), який виконується відразу після внутрішньовенного введення радіофармпрепарату  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомека та дає можливість визначити якісні і кількісні показники кінетики радіофармпрепарату та на їх основі підвищити точність дослідження і провести диференційну діагностику.

Спосіб реалізується таким чином.

Комплекс сцинтиграфічних методик виконують на гамма-камері з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора з високою розрізувальною здатністю при налагодженні фотопік 140 кеВ і ширині вікна дискримінації + 10 % після одноразового внутрішньовенного введення  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомека (комплекс п'ятивалентного технецію-99м з дімеркаптосукциновою кислотою). РФП виготовляється відповідно до вимог інструкції.

Дослідження включає непряму радіонуклідну ангіографію, динамічну сцинтиграфію та сканування всього тіла. Радіонуклідну ангіографію проводять безпосередньо після внутрішньовенного болюсного введення 400-700 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомека протягом 60 с, запис

проводять на матрицю 256×256 зі швидкістю 1 кадр/с. Реєстрацію даних виконують у прямих передній та задній проекціях у положенні пацієнта лежачи. Укладки хворих здійснюють таким чином, щоб у поле зору детектора входили шия і органи грудної порожнини.

Динамічну сцинтиграфію проводять протягом 60 хв. одразу після завершення радіонуклідної ангіографії зі швидкістю 1 кадр за хвилину. Дослідження виконують у тому самому положенні пацієнта, як і при ангіографії.

Після закінчення динамічної сцинтиграфії для визначення віддалених метастазів проводять сканування всього тіла зі швидкістю 12 см/хв. Реєстрацію інформації здійснюють на матрицю 265×1024.

Променеве навантаження на все тіло при одноразовому введенні  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомека - 0,003 мЗв/МБк, на сечовий міхур (критичний орган) - 0,085 мЗв/МБк.

Отримані дані обробляють за допомогою стандартного комп'ютерного забезпечення, що включає стандартні операції контрастування зображень, побудову "зон інтересу", кривих "активність-час", визначення коефіцієнтів відносного накопичення РФП "осередок/фон", періоду напіввиведення РФП з осередків МРЩЗ.

Першим етапом комп'ютерної обробки динамічних сцинтиграфічних зображень є покадровий перегляд запису, вибір сцинтиграм з найбільш контрастною візуалізацією ділянок гіперфіксації РФП та їх сумація. Як правило, найбільш інформативні сцинтиграми виявляються в часовому інтервалі 30-60 хв. після внутрішньовенного введення РФП.

На сцинтиграмах первинні осередки МРЩЗ та метастази в лімфатичні вузли ший і середостіння визначаються як округлі ділянки гіперфіксації РФП з рівними контурами та достатньо гомогенним накопиченням. Найбільш типове розташування метастазів МРЩЗ у лімфатичні вузли - по ходу великих судин ший і середостіння, в ділянці грудино-ключичного з'єднання, за грудиною латерально від середньої лінії.

Складність діагностики метастазів МРЩЗ у лімфатичні вузли полягає в тому, що пересічення, накладення великих судин, судинні мальформації, запальні процеси в лімфатичних вузлах можуть створювати осередки гіперфіксації РФП, що візуально сприймаються як підвищене накопичення  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомека в метастазах. Для підвищення специфічності дослідження визначено дані непрямой радіонуклідної ангіографії та повільної динамічної сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомеком, що характерні для метастатичних осередків МРЩЗ.

Ангіограми, що реєструвались з ділянок ший та середостіння впродовж 60 с, складались з піку першого проходження болюса РФП та хвилі рециркуляції. Ангіографічний пік складався з двох відрізків - що сходить і що спадає, які відображають процеси притоку та відтоку крові. Ангіограми з великих судин середостіння мають чіткий симетричний пік, тривалість якого зазвичай 5-7 с, тривалість висхідного сегмента - 2-3 с, низхідного сегмента - 3-4 с.

Ангіографічні піки з метастатичних осередків МРЩЗ при значних розмірах метастатичних осередків, можуть бути розширеними, асиметричними, мати зубчасту форму. Тривалість піку - 8-11 с, висхідного сегмента - 3-5 с, низхідного - 4-6 с. Ці ангіографічні особливості можуть слугувати додатковими сцинтиграфічними ознаками для диференціації між метастатичними осередками МРЩЗ та ділянками гіперфіксації РФП, зумовленими пересіченням, накладенням великих судин.

У кривих "активність-час", отриманих при обробці даних повільної динамічної сцинтиграфії з метастатичних осередків МРЩЗ, можна виділити наступні відрізки:

- а) сегмент накопичення, що сходить; середня тривалість його складала  $(14,7 \pm 1,5)$  хв.;
- б) плато - відрізок з відносно стабільним рівнем накопичення РФП; середня тривалість плато -  $(30,5 \pm 3,7)$  хв.;
- в) сегмент виведення, який, як правило, починається після 45-55-ї хвилини.

При відніманні кривої "активність-час" тканинного фону від кривих "активність-час", отриманих з метастатичних осередків МРЩЗ, найбільша різниця між накопиченням в осередках та тканинним фоном спостерігається в середньому з 30 до 60 хв. - цей інтервал часу оптимальний для проведення сцинтиграфії ший та грудної порожнини з  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомеком для виявлення метастатичних осередків МРЩЗ.

Криві "активність-час", отримані з ділянок гіперфіксації РФП, зумовлених пересіченням, накладенням великих судин грудної порожнини або затримкою частини болюса РФП у великих венах, мають вигляд низхідної експоненти і є аналогічними кривим кліренсу крові. Ця сцинтиграфічна ознака також може мати диференційно-діагностичне значення.

Прикладами реалізації заявленого способу радіонуклідної діагностики є наведені нижче витяги з трьох історій хвороб.

I. Хвора Р., 51 р., медична карта №9263/09. Діагноз: медулярний рак щитоподібної залози,  $T_4N_1M_0$ , III ст. Прооперована 30.10.2004 р. екстрафасціальна тиреоїдектомія. Отримала післяопераційний курс дистанційної променевої терапії (ДПТ) на ділянку шиї та середостіння. Прооперована вдруге 22.01.2004 р. - ревізія яремного колектора. За даними КТ проведено 3 курси лікування  $^{131}I$ -МИГБ: 2.03.2004 р. - 3700 МБк, 1.12.2004 р. - 4000 МБк, 25.11.2008 р. - 3400 МБк. Перебувала під спостереженням за місцем проживання. У зв'язку з підвищенням рівня кальцитоніну (6.06.2011 р. - 1019,7 пг/мл) обстежена. 27.07.2011 р. МРТ: ознак патологічних змін м'яких тканин шиї та верхнього середостіння не виявлено. 3.11.2011 р. проведено комплексне сцинтиграфічне дослідження. Відразу після внутрішньовенного введення 420 МБк  $^{99m}Tc$ -карбомека виконано радіонуклідну ангіографію протягом 60 с, запис здійснювався на матрицю 256×256 зі швидкістю 1 кадр/с. Реєстрацію даних виконували в прямих передній та задній проекціях у положенні пацієнтки лежачи. Укладку хворої здійснювали таким чином, щоб у поле зору детектора входили шия і органи грудної порожнини. Динамічну сцинтиграфію проводили протягом 60 хвилин одразу після завершення радіонуклідної ангіографії зі швидкістю 1 кадр/хв. Дослідження виконували в тому самому положенні пацієнта, як і при ангіографії. Після закінчення динамічної сцинтиграфії для визначення віддалених метастазів проводили сканування всього тіла зі швидкістю 12 см/хв. Реєстрацію інформації здійснювали на матрицю 265×1024. За даними комплексного сцинтиграфічного дослідження визначено осередок гіперфіксації РФП в ділянці лівого грудино-ключичного з'єднання. Параметри кривої "активність-час", побудованої з ділянки гіперфіксації, характерні для метастазів МРЩЗ. Ангіограма з ділянки розширена, асиметрична. Висновок: метастаз МРЩЗ в лімфатичний вузол шиї зліва.

II. Хвора В., 49 р., медична карта № 3975/09. Діагноз: медулярний рак щитоподібної залози,  $pT_3N_0M_0$ . Прооперована 8.10.2008 р. - екстрафасціальна тиреоїдектомія, дисекція шиї. Патогістологічне заключення (ПГЗ) від 9.10.2008 р.: медулярний рак щитоподібної залози. Рівень кальцитоніну 10.03.2011 р. - 40,77 пг/мл. 4.03.2011 р. проведено комплексне сцинтиграфічне дослідження. Відразу після внутрішньовенного введення 420 МБк  $^{99m}Tc$ -карбомека виконано радіонуклідну ангіографію протягом 60 с, запис здійснювався на матрицю 256×256 зі швидкістю 1 кадр/с. Реєстрацію даних виконували в прямих передній та задній проекціях у положенні пацієнтки лежачи. Укладку хворої здійснювали таким чином, щоб у поле зору детектора входили шия і органи грудної порожнини. Динамічну сцинтиграфію проводили протягом 60 хв. одразу після завершення радіонуклідної ангіографії зі швидкістю 1 кадр/хв. Дослідження виконували в тому самому положенні пацієнта, як і при ангіографії. Після закінчення динамічної сцинтиграфії для визначення віддалених метастазів проводили сканування всього тіла зі швидкістю 12 см/хв. Реєстрацію інформації здійснювали на матрицю 265×1024. За даними комплексного сцинтиграфічного дослідження в ділянці шиї і середостіння визначено 3 малих округлих осередки гіперфіксації РФП. Криві "активність-час", що побудовані з ділянок гіперфіксації, ідентичні кривій кліренсу крові. Ангіограми без патологічних змін. Висновок: чітких сцинтиграфічних даних за метастази МРЩЗ не виявлено.

III. Хворий Ш., 21 р., медична карта № 12512/09. Діагноз: медулярний рак щитоподібної залози,  $pT_1N_1M_0$ . Прооперований 14.05.2009 р. - екстрафасціальна тиреоїдектомія, дисекція шиї, лівобічна лімфаденектомія. ПГЗ від 19.05.2009 р.: медулярний рак щитоподібної залози з метастазами в лімфатичні вузли шиї. Рівень кальцитоніну 17.03.2011 р. - 2,68 пг/мл. 4.03.2011 р. проведено комплексне сцинтиграфічне дослідження. Відразу після внутрішньовенного введення 420 МБк  $^{99m}Tc$ -карбомека виконано радіонуклідну ангіографію протягом 60 с, запис здійснювали на матрицю 256×256 зі швидкістю 1 кадр/с. Реєстрацію даних виконували в прямих передній та задній проекціях у положенні пацієнтки лежачи. Укладку хворої здійснювали таким чином, щоб у поле зору детектора входили шия і органи грудної порожнини. Динамічну сцинтиграфію проводили протягом 60 хвилин одразу після завершення радіонуклідної ангіографії зі швидкістю 1 кадр/хв. Дослідження виконували в тому самому положенні пацієнта, як і при ангіографії. Після закінчення динамічної сцинтиграфії для визначення віддалених метастазів проводили сканування всього тіла зі швидкістю 12 см/хв. Реєстрацію інформації здійснювали на матрицю 265×1024. За даними комплексного сцинтиграфічного дослідження визначено округлу ділянку гіперфіксації РФП в ділянці верхнього середостіння зліва від середньої лінії. Крива "активність-час", побудована з ділянки гіперфіксації, повторює криву кліренсу крові. Висновок: сцинтиграфічних даних за метастази МРЩЗ в лімфатичні вузли шиї та середостіння не виявлено.

Таким чином, проведення непрямой радіонуклідної ангіографії та динамічної сцинтиграфії дає змогу отримати додаткову інформацію, що має диференційно-діагностичне значення та дозволяє підвищити специфічність дослідження.

Джерела інформації:

1. Besonderheiten bei der Nachsorge des C-Zell-Karzinoms / W. Becker, W. Spiegel, C Reiners, W. Borner // Nuklearmedizin.-1988. - T. 9. - S. 167-181.
2. Samaan N.A. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy / N.A. Samaan, P.N. Schultz, R.C. Hickey // J. Clin. Endocrinol. Metab.-1988. - Vol. 67. - P. 801-808.
3. Schilling T. Follow-up of medullary thyroid cancer / T. Schilling, R. Ziegler // Thyroid cancer: current concepts in diagnosis and therapy / H.-J. Biersack, F. Grunwald, eds. - Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001. - P. 285-294.
4. Gimm O. Therapy for medullary thyroid cancer / O. Gimm, H. Dralle // Thyroid cancer: current concepts in diagnosis and therapy / H.-J. Biersack, F. Grunwald, eds. - Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001. - P. 275-284.
5. Behr T.M. Imaging in medullary thyroid cancer / T.M. Behr, W. Becker // Thyroid cancer: current concepts in diagnosis and therapy / H.-J. Biersack, F. Grunwald, eds. - Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001. - P. 275-284.
6. Risse J.H. Magnetic resonance imaging / J.H. Risse // Thyroid cancer: current concepts in diagnosis and therapy / H.-J. Biersack, F. Grunwald, eds. - Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001. - P. 193-224.
7. Anti-carcinoembryonic antigen antibodies versus somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma: are carcinoembryonic antigen and somatostatin receptor expression prognostic factors? / T.M. Behr, S. Gratz, P.M. Marcus [et al.] // Cancer.-1997. - Vol... - P. 2436-2457.
8. Becker W. Tc-99m-(V)-DMSA: the new sensitive and specific radiopharmaceutical for imaging metastases of medullary thyroid carcinomas? / W. Becker, W. Borner, C. Reiners // Horm. Metab. Res. Suppl.-1989. - Vol.21. - P. 38-42.
9. Role of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma / V. Ruffini, M. Salvatore, M.C. Garganese [et al.] // Rays.-2000. - Vol. 25. - P. 273-282.
10. Патент № 63534, Україна. МПК А61В 6/00. Спосіб радіонуклідної діагностики резидуальних пухлин, рецидивів і метастазів медулярного раку щитовидної залози у хворих після оперативного лікування / Сукач Г.Г., Солодянникова О.І.; заявник та патентовласник Національний інститут раку (UA). - № u201103495; заявл. 24.03.2011; опубл. 10.10.2011 (прототип).

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб радіонуклідної діагностики метастазів медулярного раку щитоподібної залози в лімфатичні вузли шиї і середостіння у хворих після хірургічного лікування, що включає застосування радіофармпрепарату  $^{99m}\text{Tc}$ -карбомека ( $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-ДМСА), який **відрізняється** тим, що непряму радіонуклідну ангіографію, динамічну сцинтиграфію та сканування всього тіла проводять послідовно відразу після внутрішньовенного введення радіофармпрепарату.

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

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