



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98329** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 6/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 11957	(72) Винахідник(и): Джу́жа Дмитро Олександрович (UA), Даниленко Вікторія Вікторівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 05.11.2014	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.04.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.04.2015, Бюл.№ 8	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РАДІОНУКЛІДНОЇ ТЕРАПІЇ ¹⁵³Sm-ОКСАБІФОРМ КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗІВ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ¹⁵³Sm-оксабіфором кісткових метастазів включає оцінку кінетики застосованих лікувальних активностей радіофармпрепарату, причому після внутрішньовенного введення радіофармпрепарату ¹⁵³Sm-оксабіфор реєструють ангіограму першого проходження лікувальної активності через судини метастатичного осередку та на її основі розраховують коефіцієнт фіксації K_{Φ} :

$$K_{\Phi} = \frac{h \times 100}{H}, \text{ де}$$

K_{Φ} - коефіцієнт фіксації,

H - висота піка ангіограми,

h - висота піка ангіограми до нижньої точки низхідного сегмента,

і в разі величини K_{Φ} більше 80 % або переходу висхідного сегмента ангіографічного піка одразу в плато, прогнозують високу симптоматичну ефективність курсу радіонуклідної терапії.

UA 98329 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до радіології, і може використовуватись для прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm -оксабіфором метастатичного ураження кісток при раку різної локалізації.

В онкології та радіології важливою проблемою є лікування метастатичного ураження кісток.

Частота метастатичного ураження скелета у хворих на рак молочної залози складає 47-85 %, рак передміхурової залози 33-88 %, рак легень - 30-60 %, рак нирок - 33-40 %. Кісткові метастази (КМ) переважно проявляються больовим синдромом, порушенням функції руху, злостью гіперкальціємією, переломами. З прогресуванням хвороби больовий синдром наростає і стає головною проблемою упродовж тривалого періоду. На цьому етапі основним завданням терапії є адекватне паліативне лікування з метою усунення больового синдрому [1].

Сучасні підходи до лікування кісткових метастазів включають оперативне лікування, променеви терапію, радіочастотну абляцію при поодиноких ураженнях та хіміо-, гормонотерапію, введення бісфосфонатів, застосування радіофармацевтичних препаратів (РФП) при множинних метастатичних осередках. Проте, навіть на фоні комплексного застосування різних методів терапії нерідко спостерігається прогресування захворювання та посилення больового синдрому.

За останні роки поширення набули радіонуклідні методи паліативної терапії кісткових метастазів, з таким РФП, який має радіонуклід з оптимальними параметрами та економічно доступний для широкого застосування. Встановлено, що препарат "Самарій оксабіфор, ^{153}Sm " (комплекс самарію з окса-біс[етиленнітрило]тетраметилефосфоновіою кислотою) має достатньо високу ефективність в лікуванні кісткових метастазів та вигідно відрізняється від інших низькою мієлотоксичністю та наявністю низькоенергетичного гамма-випромінення, що дає змогу проведення сцинтиграфічного обстеження [2-5].

Ефективність курсу радіонуклідної терапії препаратом "Самарій оксабіфор, ^{153}Sm " (^{153}Sm -оксабіфор) метастатичного ураження кісток залежить від низки чинників, а саме - величин поглинутих доз, які створюються в метастатичних осередках, маси метастазів, їх радіорезистентності та деяких інших. Як правило, прогнозування результатів лікування проводиться на основі створюваних поглинутих доз. Визначення величин поглинутих доз у кісткових метастазах потребує неодноразових реєстрацій розподілу РФП і досить складних розрахунків, що пов'язано з витратами певного часу та додатковим променевим навантаженням на медичний персонал. Розробка простого способу прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm -оксабіфором дозволила б підвищити якість подальшого планування комплексної терапії хворих та впровадити метод у медичних закладах.

Прототипом поданої заявки на корисну модель є спосіб прогнозування ефективності радіойодотерапії диференційованого раку щитовидної залози (Патент на винахід № 74965, Україна. МКП А61В 6/00, G01Т 1/164. Спосіб прогнозування ефективності радіойодотерапії диференційованого раку щитовидної залози / Джужа Д.О.; заявник та патентовласник Інститут онкології АМН України (UA). - № 20040604791; заявл. 18.06.2004; опубл. 15.02.2006. - Бюл. № 2), за яким оцінюється кінетика йоду-131 під час проведення радіонуклідної терапії, а саме - швидкість його виведення з ділянок залишкової тканини щитовидної залози на часовому інтервалі між 3-ю та 6-ю добами після прийому лікувальних активностей. При величинах періоду напіввиведення йоду-131 4 доби і більше, що вказують на суттєву радіорезистентність тканини щитовидної залози, прогнозується неповна радіоабляція залишкової тканини залози. Значення періоду напіввиведення 1,9 доби і менше вказують на високу радіочутливість тиреоїдної тканини, при цьому прогнозується ефективний курс радіонуклідної терапії.

Позитивним у прототипі є те, що спосіб дозволяє з високою імовірністю прогнозувати ефективність курсу радіонуклідної терапії при створенні в залишковій тканині щитовидної залози осередкових поглинутих доз в діапазоні 50-500 Гр.

Недоліком прототипу є те, що спосіб виконується протягом достатньо тривалого часу - необхідно проведення двох сцинтиграфій на часовому інтервалі між 3-ю та 6-ю добами після прийому лікувальних активностей.

В основу корисної моделі поставлено задачу - удосконалити спосіб прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm -оксабіфором кісткових метастазів шляхом використання непрямої радіонуклідної ангіографії, яка виконується безпосередньо після внутрішньовенного введення РФП ^{153}Sm -оксабіфор та дає можливість визначити особливості його кінетики і на їх основі дати прогноз ефективності лікування.

Спосіб реалізується таким чином.

Радіонуклідну ангіографію виконують на гамма-камері з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора з високою розрізнявальною здатністю при налагодженні фотопик 103 кеВ і ширині вікна дискримінації $\pm 10\%$.

Дослідження проводять безпосередньо після внутрішньовенного болюсного введення терапевтичної активності (3700-4300 МБк) ^{153}Sm -оксабіфору протягом 60 с, запис проводять на матрицю 256×256 зі швидкістю 1 кадр/с. Укладки хворих здійснюють таким чином, щоб у полі зору детектора знаходилась ділянка скелета з метастатичним ураженням. Отримані дані обробляють за допомогою стандартного комп'ютерного забезпечення, що включає стандартні операції контрастування зображень, побудову "зон інтересу", кривих "активність-час". Ангіограми, що реєструються упродовж першої хвилини після болюсного введення лікувальної активності ^{153}Sm -оксабіфору, складаються з піка першого проходження болюсу РФП та хвилі рециркуляції. Ангіографічні піки з метастатичних осередків мають розтягнуті, уповільнені висхідний та низхідний сегменти, зумовлені змінами мікроциркуляторного русла. Характерна ознака ангіографічних піків при застосуванні ^{153}Sm -оксабіфору - скорочення низхідного сегмента та швидкий перехід його у плато, зумовлений фіксацією РФП в метастатичних осередках при першому проходженні болюсу через судинне русло. При інтенсивному накопиченні низхідний сегмент відсутній і висхідний одразу переходить у плато або продовжує повільно сходити. Рівень фіксації РФП при першому проходженні болюсу оцінювався за допомогою коефіцієнта фіксації (K_f), який визначається за формулою:

$$K_f = \frac{h \times 100}{H}, \text{ де}$$

K_f - коефіцієнт фіксації,

H - висота піка ангіограми,

h - висота піка ангіограми до нижньої точки низхідного сегмента.

При скороченому низхідному сегменті ангіограми (K_f більше 80 %) або його відсутності і переході висхідного сегмента одразу в плато унаслідок фіксації РФП метастатичними осередками при першому проходженні болюсу через судинне русло, і високого накопичення РФП в метастатичних осередках, прогнозується висока симптоматична ефективність курсу радіонуклідної терапії.

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

I. Хвора М., 57 р., медична карта № 2631/14. Скарги на болі в кістках таза. Діагноз: рак правої нирки, метастаз в єдиний лівий наднирник, $T_{2b}N_0M_1$, G_2 , II ст., хронічний холецистит, вузлова фіброміома матки. Прооперована 12.01.2001 р. - радикальна нефректомія справа, екстирпація матки. Патогістологічний висновок (ПГВ): рак нирки. В 2013 р. пролонгація захворювання - метастазування в лівий наднирник. 09.01.2014 р. - адреналектомія зліва. 06.05.2014 р. спіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, органів черевної порожнини, малого таза (СКТ ОГП, ОЧП, МТ): рак правої нирки. Стан після правобічної нефрадреналектомії, лівобічної адреналектомії, екстирпації матки. Метастаз у вертлюжну западину (тіло клубової та сідничної кісток), деструкція з руйнацією кортикального шару, м'якотканним компонентом. 14.05.2014 р. остеосцинтиграфія з ^{99m}Tc -технефором: визначається ділянка гіперфіксації РФП в тілі лубкової кістки (нижній відділ вертлюжної западини), відносне накопичення РФП - 150 %. 29.05.2014 р. проведено лікування ^{153}Sm -оксабіфором - в/в введено 4658 МБк. Після введення лікувальної активності проведено комплексне радіонуклідне дослідження, що включало радіонуклідну ангіографію, динамічну сцинтиграфію та відстрочене сканування всього тіла. Радіонуклідна ангіограма з ділянки гіперфіксації РФП в області вертлюжної западини: K_f низхідного сегмента ангіографічного піка - 45 % (Фіг. 1). Динамічна сцинтиграфія ділянки гіперфіксації РФП в області вертлюжної западини: плато динамічної кривої на 54-63 хв, початок виведення РФП з 64-ї хв. Відстрочене сканування всього тіла: відносне накопичення РФП в ділянці гіперфіксації в області вертлюжної западини - 142,4 %. Спад низхідного сегмента ангіографічного піка до 55 % вказував на слабке поглинання клітинами метастазу РФП при першому проходженні його через судини метастатичного осередку, що вказувало на імовірність невисоких осередкових поглинутих доз та невираженого терапевтичного ефекту. Це підтверджувалось невисоким накопиченням РФП при відстроченому скануванні.

II. Хвора С., 57 р., медична карта № 404/13. Скарги на болі в хребті, кістках таза. Діагноз: рак додаткової частки правої молочної залози, $pT_1N_2M_0$, ст. III A, кл. гр. II. Прооперована 09.2012 р. ПГВ від 09.10.2008 р.: низькодиференційована аденокарцинома. Проведено 6 курсів поліхіміотерапії. При обстеженні виявлена пролонгація захворювання - метастазування в скелет. 20.06.2014 р. СКТ ОГП, ОЧП, МТ: рак правої молочної залози. Стан після комбінованого лікування. Множинні метастази в хребцях, ребрах, кістках таза. 05.2014 р. остеосцинтиграфія з ^{99m}Tc -технефором: множинні ділянки гіперфіксації РФП в ребрах, хребцях, кістках таза.

08.07.2014 р. проведено лікування ^{153}Sm -оксабіформом - в/в введено 4158,4 МБк. Після введення лікувальної активності проведено комплексне радіонуклідне дослідження, що включало радіонуклідну ангіографію, динамічну сцинтиграфію та відстрочене сканування всього тіла. Радіонуклідні ангіограми з ділянок гіперфіксації РФП в області хребця L_5 і правого клубово-крижового зчленування: після висхідного сегмента крива виходить на плато, низхідний сегмент відсутній (Фіг. 2). Динамічна сцинтиграфія: динамічні криві з указаних ділянок по висхідному типу. Відстрочене сканування всього тіла: відносне накопичення РФП в ділянці гіперфіксації в області хребця L_5 -217,3 %, правого клубово-крижового зчленування - 208,0 %. Відсутність низхідних сегментів на ангіограмах свідчить про повну фіксацію РФП при першому проходженні болюсу через судини метастатичного осередку, вказує на імовірність високих осередкових поглинутих доз та суттєвого терапевтичного ефекту. Це підтверджувалось висхідним типом динамічних кривих та високим накопиченням РФП в метастазах при відстроченому скануванні.

Пояснення до графічних матеріалів корисної моделі.

Фіг. 1. - Ангіограма першого проходження болюсу ^{153}Sm -оксабіфору при низькому K_{Φ} РФП в метастатичному осередку.

Фіг. 2. - Ангіограма першого проходження болюсу ^{153}Sm -оксабіфору в разі повної фіксації РФП в метастатичному осередку.

Джерела інформації:

1. Крылов В.В. Радионуклидная терапия самарием ^{153}Sm при метастатических поражениях костей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Крылов. - Обнинск, 2007. - 40 с.

2. Радионуклидная терапия самарием оксабиформом, ^{153}Sm при раке молочной и предстательной железы с метастазами в кости / А.Ф. Цыб, В.В. Крылов, Б.Я. Дроздовский [и др.] // Сиб. онкол. журнал. - 2006. - Т. 4. - С. 8-17.

3. Catalano M. Bone metastases from solid tumors: $^{153}\text{Samarium}$ radiotherapy / M. Catalano, M.L. De Rimini, P. Muto // Eur. J. Nucl. Med. - 2006. - Vol. 33, suppl. 2. - P. 335.

4. ^{153}Sm -EDTMP palliative treatment for painful skeletal metastases: Dosimetric evaluations and correlations with therapeutic effect / G. Ghetti, R. Rossi, G. Agnese [et al]. // Eur. J. Nucl. Med. - 2005. - Vol. 32, suppl. 1. - P. 200.

5. Metastatic bone pain palliation with Samarium- $^{153}\text{EDTMP}$ in patients with breast cancer / J. Dolezal, M. Matysova, J. Vizda [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. - 2008. - Vol. 35, suppl. 2. - P. 346.

6. Патент на винахід № 74965, Україна. МКП А61В 6/00, G01Т 1/164. Спосіб прогнозування ефективності радіойодотерапії диференційованого раку щитовидної залози / Джужа Д.О.; заявник та патентовласник Інститут онкології АМН України (UA). - № 20040604791; заявл. 18.06.2004; опубл. 15.02.2006. - Бюл. № 2 (прототип).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm -оксабіформом кісткових метастазів, що включає оцінку кінетики застосованих лікувальних активностей радіофармпрепарату, який **відрізняється** тим, що після внутрішньовенного введення радіофармпрепарату ^{153}Sm -оксабіфор реєструють ангіограму першого проходження лікувальної активності через судини метастатичного осередку та на її основі розраховують коефіцієнт фіксації K_{Φ} :

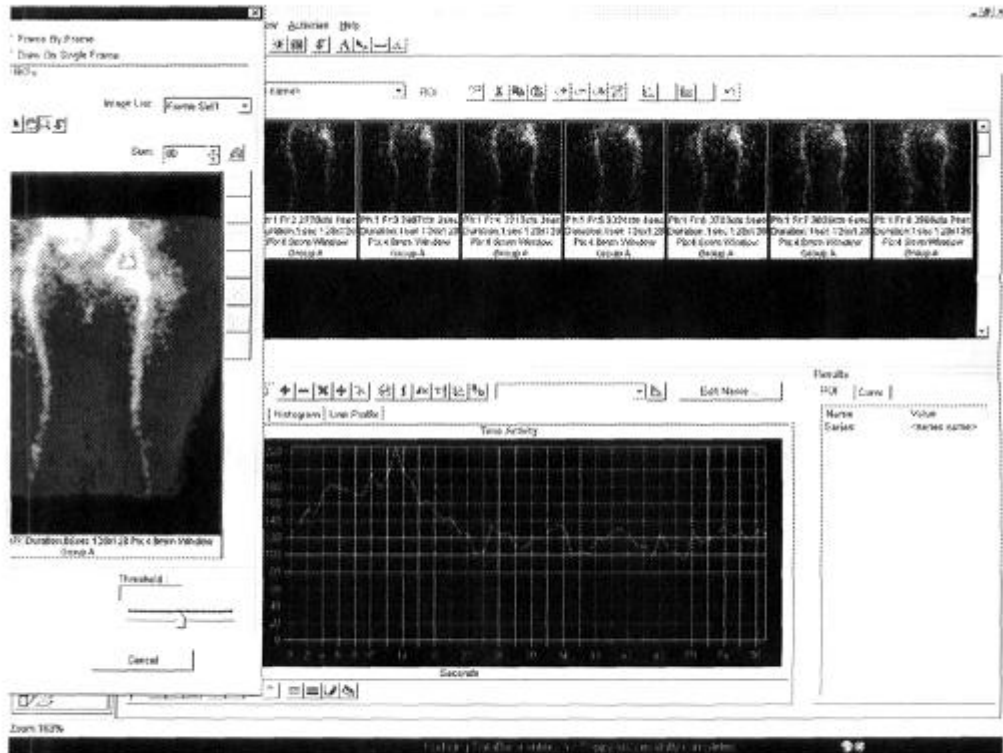
$$K_{\Phi} = \frac{h \times 100}{H}, \text{ де}$$

K_{Φ} - коефіцієнт фіксації,

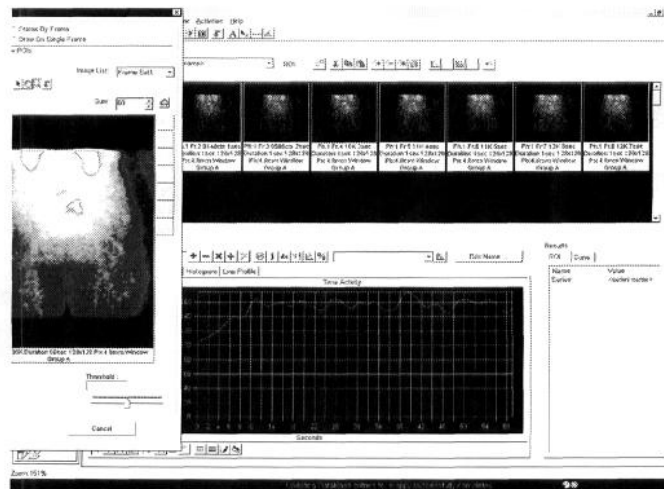
H - висота піка ангіограми,

h - висота піка ангіограми до нижньої точки низхідного сегмента,

і в разі величини K_{Φ} більше 80 % або переходу висхідного сегмента ангіографічного піка одразу в плато, прогнозують високу симптоматичну ефективність курсу радіонуклідної терапії.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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