



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **38881** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61B 6/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ РАННЬОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЙОДОНЕГАТИВНИХ РЕЦИДИВІВ ТА МЕТАСТАЗІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

1

2

(21) u200809729

(22) 25.07.2008

(24) 26.01.2009

(46) 26.01.2009, Бюл.№ 2, 2009 р.

(72) АФАНАСЬЄВА НАТАЛІЯ ІВАНІВНА, UA, ЛУХОВИЦЬКА НАТАЛІЯ ІГОРІВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П. ГРИГОР'ЄВА АМН УКРАЇНИ", UA

(57) Спосіб ранньої комплексної діагностики йодонегативних рецидивів та метастазів диференційо-

ваного раку щитоподібної залози, який включає проведення скінтиграфії, який відрізняється тим, що проводять попередній відбір хворих з йодонегативними скінтиграмами та рівнем тироглобуліну, нижчим за 5 нг/мл, визначають в сироватці крові рівень антитіл до тироглобуліну двічі з інтервалом у 6 місяців і, при його значенні вище за 60 МЕ/мл, діагностують наявність йодонегативних рецидивів та метастазів.

Спосіб належить до медицини, а саме до радіології, і може бути використаний для ранньої діагностики йодонегативних рецидивів та метастазів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ).

Метастатичне ураження лімфовузлів шиї при ДРЩЗ спостерігається досить часто - в межах 33%-63%, віддалене метастазування в легені - у 23-67%.

Традиційним способом виявлення регіонарних і віддалених метастазів тироїдного раку є скінтиграфія з <sup>131</sup>I, що дозволяє візуалізувати їх на екрані гамма-камери. Але у 10-30% хворих на тироїдний рак рецидиви та метастази пухлини взагалі не здатні накопичувати радіойод (тобто є йодонегативними), тому діагностика таких пухлин становить значні проблеми. В таких випадках єдиним показником рецидивування може бути підвищений вміст тироглобуліну (ТГ). Вважають, що таке підвищення може бути єдиною ознакою метастазування тироїдного раку у оперованих хворих, навіть при негативних результатах клінічних та скінтиграфічних досліджень.

Відомий спосіб діагностики йодонегативних рецидивів та метастазів ДРЩЗ, який передбачає визначення рівня ТГ у хворих з йодонегативними скінтиграмами. При рівні ТГ >10нг/мл діагностують рецидиви та метастази [1].

Саме ці пацієнти з підвищеним вмістом ТГ підпадають під подальше обстеження з використанням скінтиграфії із сучасними радіофармпрепара-

тами (РФП), що здатне візуалізувати рецидивну йодонегативну пухлину на екрані гамма-камери. Але відомий спосіб має кілька недоліків: по-перше, у хворих з йодонегативними метастазами збільшення рівня ТГ може спостерігатися протягом багатьох років ще до клінічного, рентгенологічного чи ультразвукового виявлення метастазів, внаслідок чого не відбувається своєчасної діагностики йодонегативних рецидивів чи метастазів ДРЩЗ. По-друге, йодонегативні метастази через свої біологічні властивості можуть взагалі не продукувати ТГ, тому незначне його підвищення (до 5нг/мл) у хворих з йодонегативними скінтиграмами може помилково розцінюватись як вилікованість хворого. В результаті відкладається рання діагностика та втрачається час для своєчасного таргетного лікування йодонегативних рецидивів та метастазів ДРЩЗ.

До недоліків відомого способу також слід віднести неможливість визначення локалізації та розмірів пухлини.

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю та ефектом, що досягається, є спосіб радіонуклідної діагностики йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози, в якому хворим з йодонегативними постлікувальними скінтиграмами та рівнем ТГ >10нг/мл проводять скінтиграфію з <sup>99m</sup>Tc (V)DMSA активністю 400-600МБк з наступною візуалізацією його фіксації в йодонегативній пухлині в передній та

(13) **U**  
(11) **38881**  
(19) **UA**

задній прямих проекціях тричі: через 20, 60 та 165 хвилин [2].

Спосіб дозволяє визначити локалізацію та розміри йодонегативної пухлини у хворих з рівнем ТГ >10нг/мл. Недоліком даного способу є неможливість виявлення у осіб із рівнем ТГ менше 10нг/мл йодонегативних новоутворів протягом першого року після завершення протипухлинного лікування. Це викликає поширення неопластичного процесу та знижує ефективність спеціального лікування.

В основу корисної моделі поставлене завдання створення способу ранньої комплексної діагностики йодонегативних рецидивів та метастазів ДРЩЗ, у якому попереднє визначення у сироватці крові рівня антитіл (Ат) до ТГ двічі з інтервалом у 6 місяців у хворих з йодонегативними скінтиграмами та рівнем ТГ нижчим за 5нг/мл дозволяють виявити йодонегативні пухлини протягом першого року після припинення спеціального протипухлинного лікування.

Рівень антитіл до ТГ в даному випадку є маркером йодонегативних рецидивів та метастазів ДРЩЗ і вірогідно реагує на виникнення пухлинної тканини, що починає продукувати ТГ навіть у незначній кількості. Інтервал у 6 місяців дозволяє вчасно виключити помилку в діагностиці рецидивів та метастазів йодонегативного тироїдного раку.

Спосіб реалізується таким чином. Заздалегідь відбирають хворих з йодонегативними скінтиграмами та рівнем тироглобуліну нижчим за 5нг/мл (тобто хворих, які пройшли протипухлинне лікування). У них двічі визначають рівень Ат до ТГ у сироватці крові. Інтервал між двома визначеннями дорівнює 6 місяців. При показниках рівня Ат до ТГ при двох визначеннях більших за 60МЕ/мл, таким хворим додатково проводять скінтиграфію з  $^{99m}\text{Tc}$  (V)DMSA або  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI активністю 400-600МБк з наступною візуалізацією фіксації РФП в йодонегативній пухлині.

Нижче наведено конкретні приклади застосування способу, що заявляється.

Приклад 1. Хвора Ш., 1947 року народж., істор. хвор. №4382. Діагноз: рецидив папілярного раку щитоподібної залози, ТхN16M0, після комплексного лікування, метастатичне ураження легень, 2-га клінічна група. Гіпотиреоз, тяжка форма.

У клініці ІМР хвора спостерігається з 09.1992р. Діагноз папілярного раку щитоподібної залози підтверджено. В плановому порядку проведено лікування радіоїодом активністю 1295МБк. Досягнуто тироїдної абляції, тобто отримано йодонегативні постлікувальні скінтиграми.

У 2006 році пацієнтка звернулася до клініки для обстеження. Їй було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) ший та печінки, в результаті якого не виявлено залишків щитоподібної залози, не візуалізувалися периферичні лімфовузли та була відсутня осередкова патологія в печінці. Але при проведенні комплексної діагностики способом, що заявляється, було визначено рівень ТГ=4нг/мл та титр Ат до ТГ=176МЕ/мл (на фоні скасування гормонотерапії протягом 1 місяця). Рівень Ат до ТГ значно вище 60МЕ/мл, тому хворій через 6 місяців повторно було визначено рівень Ат до ТГ, який

дорівнював 220МЕ/мл. Для підтвердження наявності йодонегативних рецидивів та метастазів тироїдного раку було проведено скінтиграфію з  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI.

При скінтиграфії з цим РФП виявлено патологічну фіксацію РФП у паренхімі обох легень (у середніх та базальних відділах, більше зліва) тобто вперше виявлено метастатичне ураження легень тироїдним раком.

Таким чином, незважаючи на низький рівень ТГ, який начебто свідчив про вилікованість пацієнтки, високий вміст Ат до ТГ, дозволив вчасно діагностувати рецидив тироїдного раку з метастатичним ураженням обох легень, що було підтверджено радіонуклідним методом дослідження.

Приклад 2. Хвора Т., 1947 року народж., істор. хвор. №55597. Діагноз: рецидив папілярного раку щитоподібної залози, ТхN16M0, після комплексного лікування, метастатичне ураження лімфовузлів ший, 2-га клінічна група. Гіпотиреоз, тяжка форма.

Діагноз папілярного раку встановлено у 2006 році. За місцем проживання хворій проведено хірургічне лікування з видаленням метастатично уражених лімфовузлів справа. До клініки ІМР хвора звернулася у жовтні 2006 року. Діагноз папілярного раку щитоподібної залози підтверджено. За планом лікування протягом 2006-2007 років жінці проводили радіоїодотерапію. Сумарна активність дорівнювала 7770МБк  $^{131}\text{I}$ , досягнуто тироїдної абляції, тобто отримані йодонегативні постлікувальні скінтиграми. Рівень тироглобуліну у той період дорівнював 0нг/мл, і хвору вважали вилікованою. За планом обстеження вона звернулася у клініку через 3 місяці, їй було проведено комплексну діагностику способом, що заявляється. При ультразвуковому дослідженні залишкова тироїдна тканина та лімфовузли ший не візуалізувалися. Рівень пухлинних маркерів (на фоні місячного скасування гормонотерапії) ТГ=0нг/мл, Ат до ТГ=80МЕ/мл.

Тобто при відсутніх інших даних щодо рецидиву тироїдного раку було виявлено лише незначне підвищення титру антитіл до тироглобуліну. Ми повторили повний комплекс обстеження пацієнтки ще через півроку. Отримано такі результати обстеження:

- вміст ТГ залишився невизначуваним (0нг/мл), а показник антитіл до тироглобуліну підвищився майже у півтора разу і дорівнював 112МЕ/мл, що свідчило про наявність йодонегативних рецидивів та метастазів;

- на УЗД виявлено 3 лімфовузли за ходом кишкового м'язу справа діаметром від 3 до 5мм, остаточно не визначені як метастатичні, тому була проведена скінтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$  (V)DMSA, яка підтвердила виникнення йодонегативних метастазів тироїдного раку у лімфовузлах ший.

Таким чином, незважаючи на низький рівень тироглобуліну та негативні постлікувальні скінтиграми, підвищений вміст антитіл до ТГ є раннім маркером рецидиву та метастазування захворювання, що було підтверджено при динамічному спостереженні за хворою й іншими методами дослідження.

У таблиці наведено результати порівняльного аналізу та дані діагностики за способом, що заявляється, та способом-прототипом.

Таким чином, застосування запропонованого способу ранньої комплексної діагностики йодонегативних рецидивів та метастазів ДРЩЗ дозволяє:

- виявити йодонегативні новоутвори протяжі першого року після припинення протипухлинного лікування;

- діагностувати йодонегативні новоутвори на ранніх стадіях розвитку, тобто ще до виявлення пухлини, що пальпується;

- своєчасно почати спеціальне редиференціувальне лікування для забезпечення фіксації радіоїоду у йодонегативних рецидивах та метастазах;

- знизити собівартість спеціального лікування завдяки використанню більш дешевих методів діагностики на етапі скринінгу хворих.

Таблиця

Порівняльний аналіз результатів діагностики за способом, що заявляється та за способом-прототипом

Показник	Спосіб діагностики йодонегативних рецидивів та метастазів ДРЩЗ (n - кількість хворих)	
	Спосіб-прототип n=5	Спосіб, що заявляється n=7
Час до виявлення йодонегативних рецидивів та метастазів	>12 місяців	<6-12 місяців
Можливості діагностики до виявлення пухлини, що пальпується	ні	так
Ранній початок спеціального редиференціувального лікування для забезпечення фіксації радіоїоду у йодонегативних рецидивах та метастазах	ні	так
Економія коштів завдяки використанню більш дешевих методів діагностики (визначення ТГ, АТТГ) на етапі скринінгу хворих	ні	так

Дерела інформації

1. Koh J.M., Kim E.S., Ryu J.S. et al. Effects of therapeutic doses of <sup>131</sup>I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative <sup>131</sup>I whole-body scan: comparative study //Clin. Endocrin. - 2003. - Vol. 58, №4. - P.421-427.

2. Пат. №31379 UA МПК А61В6/00. Спосіб радіонуклідної діагностики йодонегативних рецидивів

та/або метастазів диференційованого раку щитоподібної залози /Афанасьєва Н.І., Луговицька Н.І., Грушка Г.В., Паскевич О.І., ДУ "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ". - З. №u200711940; Заявл. 29.10.2007; Опубл. 10.04.2008р.