



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 51449

(13) A

(51) B A61N5/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ РАДІОІОДОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) 2002042636

(22) 02 04 2002

(24) 15 11 2002

(46) 15 11 2002, Бюл. №11, 2002 р.

(72) Синюта Борис Федосійович, Джу́жа Дмитро
Олександрович(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ(57) Спосіб радіоїодотерапії хворих на дифе-
ренційований рак щитовидної залози шляхом пе-
рорального введення розчину йодиду натрію,
міченого ¹³¹-йодом, який відрізняється тим, що
терапевтичні активності радіоїоду застосовують у
відповідності з величинами, що розраховують заформулою, яка урахує пригнічення
функціонуючої тиреоїдної тканини діагностичними
поглинутими дозами (ефект тиреоїдного станінгу)

$$A_{\text{ther}} = \frac{1350 A_d (1 - e^{-0,05 D_d})}{D_d},$$

де A_{ther} - розрахункова терапевтична активність,
МБк, A_d - діагностична активність, МБк, D_d - поглинута доза в залишковій тканині щитови-
дної залози при діагностичній сцинтиграфії, Гр, і
призначають через 1-2 доби після прийому діагно-
стичних активностейВинахід стосується медицини, зокрема онко-
логії та ядерної медициниУ теперішній час при лікуванні диференційо-
ваних форм раку щитовидної залози набули най-
більше розповсюдження схеми комбінованого лі-
кування, що включають тиреоїдектомію,
радіоїодотерапію і супресивну гормонотерапію L-
тироксинам. Перед проведенням радіоїодотерапії
виконується діагностична сцинтиграфія з ¹³¹-
йодом, за даними якої оцінюється радикальність
хірургічного лікування і визначається необхідність
призначення радіоїодотерапіїЗапропоновано декілька варіантів проведення
радіоїодотерапії, при яких використовується ¹³¹-
йод у вигляді розчину йодиду натрію активністю
від 1110 МБк до 11,0 ГБк, що призначають після
проведення діагностичної претерапевтичної сцин-
тиграфії (1-4). Інтервал часу між сцинтиграфією і
радіоїодотерапією звичайно складає від 3-5 днів
до 2-3 місяців і більшеРекомендують для абляції залишкової тканини
щитовидної залози вводити всім хворим стандарт-
ні досить великі активності лікувальні активності -
3,7-5,5 ГБк (5) або 7,4 ГБк (6). Інші дослідники з ме-
тою зниження променевого навантаження на ор-
ганізм хворих і зменшення ризику ускладнень про-
понують застосовувати невеликі активності (7,8),
але при цьому спостерігається нижча ефектив-ність першого курсу радіоїодотерапії (9-11), що
може призводити до збільшення кількості курсів
радіоїодотерапії та сумарних лікувальних актив-
ностейДля більш адекватного призначення лікуваль-
них активностей радіоїоду деякі автори пропону-
ють вводити лікувальні активності в залежності від
відсотка накопичення ¹³¹-йоду у залишковій тка-
нині щитовидної залози при діагностичній сцин-
тиграфії (12) або розраховувати їх за показниками
кінетики діагностичних активностей радіоїоду при
проведенні претерапевтичної сцинтиграфії (13)Прототипом поданої заявки є спосіб радіоїо-
дотерапії лікувальними активностями, які розрахо-
вані на основі поглинутих доз, що створюються
при проведенні діагностичної сцинтиграфії (Maxon
H R The role of ¹³¹I in the treatment of thyroid can-
cer // Thyroid today 1993 - Vol 26, N 2 - P 1-9). У
цьому способі після введення діагностичної актив-
ності під час проведення претерапевтичної сцин-
тиграфії визначаються осередкові поглинуті дози
на залишкову тканину щитовидної залози. Виходя-
чи з отриманих даних, розраховуються лікувальні
активності, які необхідні для створення осередко-
вої поглинутої дози в залишковій тканині щитови-
дної залози 300 Гр. Лікувальні активності вводяться
перорально через 4-5 діб після прийому діагно-
стичних активностей

(13) A

(11) 51449

(19) UA

Позитивним в прототипі є підвищення ефективності першого курсу радіоїодотерапії до 81%, уникаючи переопромінення хворого і зайвих економічних витрат на лікування.

Але поглинуті дози від діагностичних активностей, які застосовуються під час проведення претерапевтичної сцинтиграфії, можуть спричинювати пригнічення функціонування тиреоїдної тканини і, таким чином, суттєво змінювати кінетику лікувальних активностей ^{131}I -йоду, що призводить до зменшення лікувальних поглинутих доз і, як наслідок, до зниження ефективності радіоїодотерапії (ефект тиреоїдного станінгу). Недоліком прототипу є недостатня компенсація ефекту тиреоїдного станінгу при розрахунку лікувальних активностей. В спосіб, що запропоновано Н. Р. Махон, цей ефект компенсувався збільшенням розрахункової активності на стандартну сталу величину - 15% від розрахункових величин лікувальних активностей. Проте встановлено, що інтенсивність ефекту тиреоїдного станінгу залежить від величин поглинутих доз при діагностичній сцинтиграфії та інтервалу часу між призначенням хворому діагностичної і терапевтичної активностей.

В основу винаходу поставлена задача удосконалити спосіб радіоїодотерапії хворих на диференційований рак щитовидної залози шляхом зменшення і адекватної компенсації ефекту тиреоїдного станінгу, що дозволить поліпшити результати першого курсу радіоїодотерапії.

Поставлена задача вирішується розробкою способу визначення лікувальних активностей ^{131}I -йоду, при якому розрахункові активності збільшуються на коефіцієнт відповідно до величин поглинутих доз при діагностичній сцинтиграфії. Залежність між величиною цього коефіцієнту і діагностичними поглинутими дозами встановлено шляхом регресійного аналізу. Лікувальні активності призначаються через 1-2 доби після прийому діагностичних активностей.

Спосіб реалізують таким чином. Через 4-6 тижнів після тиреоїдектомії хворим проводиться діагностична сцинтиграфія області шиї та грудної клітини з 70-80 МБк ^{131}I -йоду. Дослідження виконуються через 24 години після прийому РПП в двох проекціях і повторюють через 48 годин. Поглинуті дози від діагностичних активностей в залишковій тканині щитовидної залози розраховуються за формулою

$$D_d = \frac{4AT_{1/2}}{m},$$

де D_d - осередкова поглинута доза в залишковій тканині щитовидної залози після виконання діагностичної сцинтиграфії, Гр,

A - активність ^{131}I -йоду в залишковій тканині щитовидної залози через 24 години після введення РПП, МБк,

$T_{1/2}$ - період напіввиведення ^{131}I -йоду з залишкової тканини щитовидної залози, доби,

m - маса залишкової тканини щитовидної залози, г

Для виміру активності в ділянках залишкової тканини щитовидної залози на гамма-камері ви-

значається рахунок за 1 хвилину, який створюється $^{37}\text{кБк}$ ^{131}I -йоду в фантомі щитовидної залози на фіксованій відстані при тих же параметрах реєстрації, що і при виконанні сцинтиграфії у хворих.

Період напіввиведення ^{131}I -йоду з залишкової тканини щитовидної залози розраховується згідно з формулою

$$T_{1/2} = \frac{0,693 (T_1 + T_2)}{\ln(N_1) - \ln(N_2)},$$

де $T_{1/2}$ - період напіввиведення, доби,

N_1 і N_2 - величини рахунку в залишковій тканині щитовидної залози в моменти часу T_1 і T_2

При відсутності даних реєстрації через 2 доби для розрахунку періоду напіввиведення ^{131}I -йоду із залишкової тканини щитовидної залози використовується середнє значення $T_{1/2}$, що визначено у цій групі хворих. Маса залишкової тканини щитовидної залози встановлюється за допомогою об'ємів розподілу радіоїоду, які визначаються за даними сцинтиграфії. Питома маса тканини при цьому приймається рівною $1\text{г}/\text{см}^3$.

Лікувальні активності розраховуються за формулою

$$A_{\text{лїт}} = \frac{1350A_d (1 - e^{-0,693D_d})}{D_d},$$

де $A_{\text{лїт}}$ - розрахункова терапевтична активність, МБк,

A_d - діагностична активність, МБк,

D_d - поглинута доза в залишковій тканині щитовидної залози при діагностичній сцинтиграфії, Гр

При проведенні радіоїодотерапії необхідно, щоб розходження між розрахунковими активностями та активностями, що призначаються, не перебільшували $\pm 10\%$. При наявності декількох ділянок залишкової тканини щитовидної залози розрахунок проводиться за найменшою осередковою поглинутою дозою. Лікувальні активності вводяться перорально через 1-2 доби після прийому діагностичних активностей.

Прикладом реалізації заявленого способу лікування є наведені витяги з історій хвороб двох хворих.

Приклад 1. Хворий У, 73 років (історія хвороби № 3826), поступив в відділення ядерної медицини УНДІОР 26.06.00р з діагнозом: рак щитовидної залози, стан після тиреоїдектомії, модифікована дисекція шиї, видалення шийних лімфовузлів. Гістологічний діагноз: фолікулярний рак щитовидної залози, метастази в шийні лімфовузли. 26.06.00р перорально прийняв діагностичну активність 73 МБк ^{131}I -йоду, через 24 і 48 годин проведена діагностична сцинтиграфія: залишкова тканина лівої долі щитовидної залози. Осередкова поглинута доза на залишкову тканину щитовидної залози від діагностичної активності дорівнювала 33,9 Гр. Розрахункова терапевтична активність за даними сцинтиграфії - 2373,2 МБк. 28.06.00р проведена радіоїодотерапія з 2180 МБк ^{131}I -йоду. Ускладнень та побічних реакцій не було. 7.12.00р виконано

контрольне сканування всього тіла з ^{131}I -йодом осередків патологічного накопичення РФП не виявлено, в області шиї ділянок підвищеного накопичення препарату немає. Рівень тиреоглобуліну в сироватці крові - 5,7нг/мл. Позитивний ефект першого курсу радіойодотерапії.

Приклад 2. Хворий Ш., 53 років (історія хвороби № 3951), поступив в відділення ядерної медицини УНДІОР 3 06 00р з діагнозом: рак щитовидної залози, $\text{T}_2\text{N}_1\text{M}_0$, стан після тиреоїдектомії, видалення шийних лімфовузлів. Гістологічний діагноз: папілярний рак щитовидної залози, метастази в шийні лімфовузли. 3 07 00р перорально прийняв діагностичну активність 74 МБк ^{131}I -йоду, через 24 години проведена діагностична сцинтиграфія. 2 ділянки залишкової тканини лівої і правої долі щитовидної залози. Осередкові поглинуті дози в залишках - 3,3 і 6,8Гр. Розрахунок лікувальних активностей виконано за меншою осередковою поглинутою дозою. Розрахункова активність - 4604,2МБк. 5 07 00р проведена радіойодотерапія з 4348,6МБк ^{131}I -йоду. Ускладнень та побічних реакцій не було. 31 10 00р і 22 05 01р виконано контрольне сканування всього тіла з ^{131}I -йодом.

осередків патологічного накопичення РФП не виявлено, в області шиї ділянок підвищеного накопичення препарату немає. Рівень тиреоглобуліну в сироватці крові - 15,4нг/мл. Позитивний ефект першого курсу радіойодотерапії.

Розроблений спосіб радіойодотерапії проведено у 23 хворих. Позитивний ефект після першого курсу лікування відмічено у 91,3% хворих. Спосіб дозволяє зменшити число курсів радіойодотерапії, скоротити час перебування хворих в стаціонарі і знизити економічні витрати на РФП.

Джерела інформації

1. Krishnamurthy G T, Bland W H. Radioiodine ^{131}I therapy in the management of thyroid cancer // Cancer -1974 -Vol 40, N1 - P 195-202.

2. Maheshwari Y K, Hill C S, Haynie Th P, Hickey R C, Samaan N H. ^{131}I therapy in differentiated thyroid carcinoma. M D Anderson Hospital experience // Cancer -1981 - Vol 47, №4 - P 664-671.

3. Sharma S H, Krishna B A. Radioiodine therapy for cancer of the thyroid // In: Nuclear medicine and related radionuclide applications in developing countries -Vienna, 1986 -P 335-344.

4. Emenck O K, Duh Q -Y, Siperstem A E, Burrow G N, Clark O H. Diagnosis, treatment and out-

come of follicular thyroid carcinoma // Cancer - 1993 -Vol 72, № 11 -P 3287-3295.

5. Beierwaltes W H, Rabbani R, Dmuchowski C, Lloyd R V, Eyre P, Mallette S. An analysis of "ablation of thyroid remnants" with ^{131}I in 511 patients from 1947-1984: experience at University of Michigan // J Nucl Med - 1984 - Vol 25, №12 -P 1287-1293.

6. De Keizer B, Koppeschaar H P F, Zelissen P M J, Lips C J M, Van Rijk P P, Van Dijk A, De Klerk J M H. Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with differentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin // Eur J Nucl Med - 2001 -Vol 28, № 2 - P 188-202.

7. DeGroot L J, Reilly M. Comparison of 30- and 50-mCi doses of iodine-131 for thyroid ablation // Ann Intern Med -1982 - Vol 92 - P 51-53.

8. Rammacciotti C, Pretorius H T, Line B R, Goldman J M, Robbins J. Ablation of non-malignant thyroid remnants with low doses of radioactive iodine: concise communication // J Nucl Med -1982 - Vol 23 - P 483-489.

9. McCowen K D, Adler R A, Ghaed N, Verdon T, Hofeldt F D. Low dose radioiodine thyroid ablation in post-surgical patients with thyroid cancer // Am J Med -1976 -Vol 61 -P 52-58.

10. Kuni C C, Klingensmith W C. Failure of low doses of ^{131}I to ablate residual thyroid tissue following surgery for thyroid cancer // Radiology -1980 - Vol 137 -P 773-774.

11. Ramanna L, Waxman A, Brachman M B, Tanasecu D E, Sensel N, Braunstein G D. Evaluation of low-dose ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients // Clin Nucl Med - 1985 - Vol 10 - P 791-795.

12. Hodgson D C, Brierley J D, Tsang R W, Panzarella T. Prescribing ^{131}I based on neck uptake produces effective thyroid ablation and reduced hospital stay // Radiother Oncol - 1998 - Vol 47, № 3 - P 325-330.

13. Hadjieva T. Quantitative approach to radioiodine ablation of thyroid remnants following surgery for thyroid cancer // Radiobiol Radiother -1985 -Bd 26, H 6 - S 812-823.

14. Maxon H R. The role of ^{131}I in the treatment of thyroid cancer // Thyroid today - 1993 - Vol 28, № 2 - P 1-9 (Прототип).

15. Coakley A J. Thyroid stunning // Eur J Nucl Med -1998 - Vol 25, № 3 - P 203-204.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сім'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71