

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2520682

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОЗВОНОЧНИКА И МЕТАСТАЗАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ПОЗВОНОЧНИК

Патентообладатель(ли): *Общество с ограниченной ответственностью Экспериментальный научно-исследовательский и методический центр "Моделирующие системы" (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2012137707

Приоритет изобретения **04 сентября 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **30 апреля 2014 г.**

Срок действия патента истекает **04 сентября 2032 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



Автор(ы): *Левченко Валерий Алексеевич (RU), Мардынский
Юрий Станиславович (RU), Вознесенский Николай
Константинович (RU), Кураченко Юрий Александрович
(RU), Матусевич Евгений Сергеевич (RU), Вознесенская Нина
Николаевна (RU)*



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2012137707/15, 04.09.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.09.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.09.2012

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2014 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 27.06.2014 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: KANEKO et al. Radioactive bone cement for the treatment of spinal metastases: a dosimetric analysis of simulated clinical scenarios.// Phys Med Biol. 2012 Jul 7;57(13): 4387-401. RU 2402361 C1, 27.10.2010. RU 2448718 C2, 27.04.2012. KZ 25630 A4, 16.04.2012. US 20100137674 A1, 03.06.2010. ANSELMETTI G.C. et al. Temperature Measurement During (см. прод.)

Адрес для переписки:

249039, обл. Калужская, г. Обнинск, а/я 9004, для
Базанова Ю.Б.

(72) Автор(ы):

Левченко Валерий Алексеевич (RU),
Мардынский Юрий Станиславович (RU),
Вознесенский Николай Константинович (RU),
Кураченко Юрий Александрович (RU),
Матусевич Евгений Сергеевич (RU),
Вознесенская Нина Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
Экспериментальный научно-
исследовательский и методический центр
"Моделирующие системы" (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОЗВОНОЧНИКА И МЕТАСТАЗАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ПОЗВОНОЧНИК

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения при злокачественных опухолях позвоночника и метастазах злокачественных опухолей в позвоночник с ожидаемыми или осложненными спинальными нарушениями, при котором в очаг опухолевого роста в позвонке вводят раствор костного цемента, отличающийся тем, что состав раствора костного цемента подбирают так, чтобы при его полимеризации выделялось тепло, достаточное для достижения тепловой сенсibilизации опухолевых клеток, а в раствор добавляют β- и γ-радионуклиды.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что состав костного цемента и тип радионуклида выбирают таким образом, чтобы исключить или минимизировать радиационное воздействие на спинной мозг.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют раствор костного цемента, содержащий ^{188}Re или ^{90}Y в комбинации с ^{125}I или с ^{169}Yb .

(56) (продолжение):

Polymerization of Bone Cement in Percutaneous Vertebroplasty: An In Vivo Study in Humans // Cardiovasc Intervent Radiol (2009) 32:491-498. KANEKO et al. Evaluation of a radiation transport modeling method for radioactive bone cement.// Phys Med Biol. 2010 May 7;55(9):2451-63

R U 2 5 2 0 6 8 2 C 2



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012137707/15, 04.09.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.09.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.09.2012

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2014 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 27.06.2014 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: KANEKO et al. Radioactive bone cement for the treatment of spinal metastases: a dosimetric analysis of simulated clinical scenarios.// Phys Med Biol. 2012 Jul 7;57(13): 4387-401. RU 2402361 C1, 27.10.2010. RU 2448718 C2, 27.04.2012. KZ 25630 A4, 16.04.2012. US 20100137674 A1, 03.06.2010. ANSELMETTI G.C. et al. Temperature Measurement During (см. прод.)

Адрес для переписки:

249039, обл. Калужская, г. Обнинск, а/я 9004, для
Базанова Ю.Б.

(72) Автор(ы):

Левченко Валерий Алексеевич (RU),
Мардынский Юрий Станиславович (RU),
Вознесенский Николай Константинович (RU),
Кураченко Юрий Александрович (RU),
Матусевич Евгений Сергеевич (RU),
Вознесенская Нина Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
Экспериментальный научно-
исследовательский и методический центр
"Моделирующие системы" (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОЗВОНОЧНИКА И МЕТАСТАЗАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ПОЗВОНОЧНИК

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии и радиотерапии, и может быть использовано для лечения больных со злокачественными опухолями позвоночника и метастазами злокачественных опухолей в позвоночник с ожидаемыми или осложненными спинальными нарушениями. Для этого в очаги опухолевого роста в позвонке вводят раствор костного цемента. При этом состав раствора костного цемента подбирают так, чтобы при его

полимеризации выделялось тепло, достаточное для достижения тепловой сенсibilизации опухолевых клеток, а в раствор добавляют β- и γ-радионуклиды. Изобретение обеспечивает синергетический эффект от совместного действия радиоактивного излучения и теплового некроза, что позволяет снизить нагрев спинного мозга и вегетативных ганглиев и приводит к снижению побочных эффектов. 2 з.п. ф-лы, 2 ил., 1 табл.

(56) (продолжение):

Polymerization of Bone Cement in Percutaneous Vertebroplasty: An In Vivo Study in Humans // Cardiovasc Intervent Radiol (2009) 32:491-498. KANEKO et al. Evaluation of a radiation transport modeling method for radioactive bone cement.// Phys Med Biol. 2010 May 7;55(9):2451-63

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии и радиотерапии, и предназначено для лечения больных со злокачественными опухолями позвоночника и метастазах злокачественных опухолей в позвоночник с ожидаемыми или осложненными спинальными нарушениями.

Известен способ гипертермического лечения злокачественных новообразований, включающий общее облучение тела человека электромагнитными колебаниями частотой 13,56 МГц с повышением температуры тела до 40,5-42,5°C в прямой кишке в течение 48-116 минут /RU 2057556, A61N 5/02, 1996/. Отличительной особенностью известного способа является то, что облучение осуществляют путем подведения энергии электромагнитных колебаний от двух когерентных взаимифазированных источников с возможностью обеспечения минимальной мощности вдоль позвоночника и продолжают облучение после достижения указанной температуры в течение промежутка времени, не превышающего 160 мин.

Недостатком известного способа является то, что существует вероятность перегрева спинного мозга и вегетативных ганглиев, приводящая к значительным побочным медицинским эффектам.

Известен способ хирургического лечения опухолей позвоночника в грудном и поясничном отделах, включающий полное удаление позвонка с сохранением целостности спинного мозга, фиксацию пораженного сегмента в аппарате наружной транспедикулярной фиксации и замещение образованного дефекта имплантатом, способным прорасти костной тканью /RU 2279860, A61B 17/70, 2006/.

Отличительной особенностью данного способа является то, что после получения первичного сращения имплантата с телами смежных позвонков осуществляют их дозированную дистракцию до получения необходимой высоты межтелового пространства, а затем стабильно фиксируют до органотипической перестройки участков сформированного костного регенерата в зрелую костную ткань, способную выдерживать статико-динамические нагрузки.

Недостатком данного способа является то, что существует большая опасность механического повреждения спинного мозга.

Наиболее близким по сути к заявляемому является способ изложенный в /Temperature Measurement During Polymerization of Bone Cement in Percutaneous Vertebroplasty: An In Vivo Study in Humans, G.C. Anselmetti et al, Cardiovasc Intervent Radiol (2009) 32:491-498/, и который заключается в том, что в очаг опухолевого роста в поврежденном позвонке вводят раствор костного цемента. При этом во многих случаях наблюдается значительный регресс болевой симптоматики (70-75%) у пациентов с различной опухолевой патологией позвоночника. Данный способ принят за прототип.

К недостаткам прототипа можно отнести тот факт, что, как правило, по прошествии 2-4 месяцев болевой синдром вновь прогрессирует, быстро достигая прежней выраженности, одновременно визуализируется (МРТ, СКТ) продолженный рост метастаза в направлении позвоночного канала с опасностью компрессии спинного мозга, т.е. период стабилизации (палиативный эффект) носит кратковременный характер.

Авторы решали задачу по созданию способа палиативной терапии при злокачественных опухолях позвоночника и метастазах злокачественных опухолей в позвоночник, лишенного указанных недостатков. Технический результат заключается в повышении эффективности лечения посредством: (а) достижения теплового некроза злокачественных клеток в позвоночных метастазах и (б) подавления роста метастатических клеток.

Для решения указанной задачи, а также для достижения заявленного технического

результата предлагается способ лечения при злокачественных новообразованиях и их метастазах в позвоночник, при котором в очаг опухолевого роста в поврежденном позвонке вводят раствор костного цемента. Отличительной особенностью предлагаемого способа является то, что используют раствор костного цемента, содержащий состав раствора костного цемента подбирают так, чтобы при его полимеризации выделялось тепло, достаточное для достижения тепловой сенсibilизации опухолевых клеток, а в раствор добавляют β - и γ -радионуклиды.

Дополнительно предлагается состав костного цемента и тип радионуклида выбирать таким образом, чтобы исключить или минимизировать до безопасных величин радиационное воздействие на спинной мозг.

Дополнительно предлагается использовать раствор костного цемента, содержащий в качестве β -излучателей ^{188}Re или ^{90}Y . Для γ -излучателей список весьма обширен, например ^{125}I или ^{169}Yb . Принципиально то, что с помощью программного обеспечения можно подобрать соотношение активностей двух доступных излучателей (преимущественно β -излучатель и преимущественно γ -излучатель), которое обеспечит требуемую дозу на заданном расстоянии от поверхности костного цемента.

Использование раствора костного цемента, содержащего β - и γ -радионуклиды, позволяет получить синергический эффект от радиоактивного облучения и радиосенсибилизирующего гипертермического воздействия экзотермической реакции полимеризации костного цемента (полиметилметакрилата) при одновременном воздействии излучения и разогрева на очаг опухолевого роста. Как показывают эксперименты, проведенные авторами изобретения, указанный эффект проявляется на расстояниях, превышающих расстояние распространения инфильтративного злокачественного роста вокруг опухолевого очага.

Заявляемый способ осуществляют следующим образом. Перед началом процедуры выполняют стандартные исследования: осмотр, включая подробный осмотр неврологического статуса, рентгенографическое исследование позвоночника в двух проекциях, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография для исключения компрессии структур спинного мозга и/или корешков, общеклинические анализы и развернутая коагулограмма. В предоперационной подготовке, если используется костнозамещающий цемент без антибиотиков, возможно их профилактическое назначение до операции. Выполняют процедуру под местной анестезией с включением нейролептаналгезии. У больных с высокой степенью болевого синдрома, а также при локализации поражения на уровне шейного отдела позвоночника целесообразнее использовать общую анестезию. Всю процедуру проводят под рентгеновским или КТ-контролем. Введение и позиционирование иглы в тело позвонка зависит от уровня и протяженности вертебрального поражения. В связи с этим существует несколько доступов к пораженным позвонкам: транспедикулярный, парапедикулярный (транскостовертбральный), заднебоковой, переднебоковой и трансоральный (для доступа к шейным позвонкам). Классический доступ для большинства подобных процедур на поясничном уровне - транспедикулярный, а на грудном уровне - парапедикулярный, реже используют заднебоковой доступ. Иглу вводят до границы передней и средней третьей тела позвонка (2/3 расстояния от задней стенки и 1/3 от передней стенки тела позвонка). Перед введением костнозамещающей цементной массы, как правило, выполняют флюэбоспондилографию для оценки венозных дренажей интересующего уровня для возможного прогнозирования распространения цемента во время процедуры.

В состав мономера метилметакрилата вводится радионуклид, готовится цементная

масса, содержащая радионуклиды с равномерным распределением по объему костного цемента. Активность радионуклидов рассчитывается на основании известных свойств радионуклидов с применением специально разработанного программного обеспечения, позволяющего учитывать пространственное распределение поглощенных доз, а также достигаемого при полимеризации специально подобранного для этой цели раствора костного цемента, позволяющего добиться нагрева тканей на определенном расстоянии до необходимой температуры. Затем в тело позвонка в область опухолевого роста либо в полость цитолитического метастаза в губчатой костной ткани позвонка через пункционную иглу под контролем рентгена или компьютерной томографии вводят раствор костного цемента, содержащего радионуклиды.

Для подтверждения достижения заявленного технического результата были проведены модельные исследования

Нами показано, что при введении в полость диаметром 16 мм, сформированную в теле позвонка, при применении наиболее высокотемпературного цемента (Curgical Cement For Vertebroplasty "CementoFixx") температура в центре цементного ядра достигает 115,0°C, на границе цементной массы с костью составляет 70°C, максимальная температура в костной ткани на расстоянии 0,5 мм от границы цемента достигает 60°C, оставаясь выше 50° С в течение 3 мин 50 сек, на расстоянии 1,8 мм - 52°C, оставаясь выше 50° С в течение 1 мин 40 сек, что уже недостаточно для обеспечения массовой гибели опухолевых клеток, на расстоянии 2,5 мм - 50,5° С и сохраняется 30 сек, на расстоянии 3,0 мм - 46,0°C и сохраняется 34 сек (табл 1). Следует отметить, что короткое нагревание, не вызывающее гибель клеток, а также продолжительный разогрев ткани до температуры до 41°C сопровождается активацией опухолевого роста. В эксперименте разогрев перифокальной по отношению к цементному ядру костной ткани выше 38,7°C регистрируется более 25 мин 30 сек, распространяется на расстояние до 5,7 мм, активируя деление злокачественных клеток. Это может служить объяснением нежелательности использования стабилизирующей вертебропластики при метастатических поражениях позвоночника из-за риска ускорения опухолевого роста.

Таблица 1

Температурно-временная характеристика разогрева губчатой кости позвонка в процессе экзотермической полимеризации при введении раствора костного цемента в полость диаметром 16 мм

№	Расстояние мм от границы костного цемента	Время достижения max τ (мин, сек) с момента введения костного цемента	Δt: время достижения max τ (мин, сек) в костной ткани с момента достижения max τ на границе костного цемента	Max t°С	Время превышения изотерм				
					50°	47,5°	45°	42,5°	40°
16	Центр	6 мин 59 сек	0	117,7					
15	<0,4	7 мин 52 сек	53 сек	59,9	3 м	4 м	6 м	7 м 30 с	10 м
12	1,8	7 мин 38 сек	39 сек	52,4	1 м 30 с	3 м	4 м 30 с	6 м 30 с	9 м 30 с
14	2,5	7 мин 37 сек	38 сек	50,5	30 с	2 м 30 с	3 м 20 с	6 м	5 м 30 с
3	2,5	8 мин 07 сек	1 мин 08 сек	50,5	30 с	2 м 30 с	3 м 20 с	6 м	5 м 30 с
1	3,0	8 мин 28 сек	1 мин 29 сек	46,2	-	-	2 м 30 с	5 м	4 м 30 с
4	3,0	8 мин 42 сек	1 мин 43 сек	46,3	-	-	2 м 30 с	5 м	4 м 30 с
11	3,5	8 мин 32 сек	1 мин 33 сек	45,1	-	-	<30 с	4 м	3 м 30 с
10	3,5	8 мин 16 сек	1 мин 17 сек	44,8	-	-	<30 с	4 м	3 м 30 с
7	4,1	9 мин 22 сек	2 мин 23 сек	41,6	-	-	-	3	7 м
13	4,9	9 мин 41 сек	2 мин 42 сек	41,5	-	-	-	-	4 м
2	5,2	11 мин 23 сек	4 мин 24 сек	40,1	-	-	-	-	4 м
8	5,4	14 мин 22 сек	7 мин 23 сек	38,9	-	-	-	-	4 м
9	5,5	14 мин 23 сек	7 мин 24 сек	38,7	-	-	-	-	4 м
6	5,7	14 мин 42 сек	7 мин 43 сек	38,9	-	-	-	-	2 м 30 с
5	6,0	15 мин 01 сек	8 мин 02 сек	37,7	-	-	-	-	-

С целью обеспечения безопасности критических органов в процессе лечения было

выполнено дозиметрическое планирование радионуклидной вертебропластики на примере использования изотопа ^{188}Re . В качестве расчетной модели использовалась сфера радиусом 1 см, заполненная костным цементом полностью (100% объема). В состав костного цемента включен материал «источника». Сфера окружена тканью.

Дозиметрическое планирование радионуклидной вертебропластики на примере использования изотопа ^{188}Re .

Расчетная модель: Сфера радиусом 1 см, заполненная костным цементом полностью (100% объема). В состав костного цемента включен материал «источника». Плотность материала "костный цемент + источник" $1,29 \text{ г/см}^3$. Сфера окружена тканью, плотность окружающей ткани $1,65 \text{ г/см}^3$. Выполнены расчеты пространственного распределения поглощенной дозы, создаваемой выбранными радионуклидами (здесь и далее область источника выделена), в ткани позвонка. На фиг.1. представлено пространственное распределение средней мощности дозы при терапевтической дозе в мишени 60 Гр для ряда радионуклидов.

Если на границе цемента, содержащего в своем составе изотоп ^{188}Re , средняя мощность дозы составляет 100 мкГр/сек, то на расстоянии 4 мм от границы цемента она составляет 0,2 мкГр/сек, т.е. снижается на 98%. Пользуясь номограммой, представленной на фиг.2, определяем, что для достижения на расстоянии 4 мм от границы литического (смешанного) очага метастаза терапевтической дозы 60 Гр в очаг необходимо ввести костный цемент с удельной активностью 120 мКи/см^3 . При этом в костной ткани, выходящей за пределы 4 мм зоны, поглощенная доза составит 0,2%, т.е. 0,12 Гр в течение 5 периодов полураспада.

При выполнении радионуклидной вертебропластики на основании данных спиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии проводится предоперационное дозиметрическое планирование. Критическим органом в данном случае является спинной мозг. Определяя расстояние от задней границы очага метастаза до передней границы спинномозгового канала рассчитывается необходимая удельная активность. Обеспечение индивидуального подхода является несомненным преимуществом предлагаемого подхода и полностью защищает спинной мозг от повреждающего действия излучения.

Данные, подтверждающие увеличение эффективности лечения

С помощью предлагаемого способа было проведено лечение больных раком различных локализаций, с метастазами в позвоночник. В процессе лечения проводилась вертебропластика костным цементом Curgical Cement For Vertebroplasty "CementoFixx". Ионизирующее излучение моделировалось внешним источником, при котором в опухолевый (метастатический) очаг доставлялась эквивалентная доза 30-60 Гр.

Всего было проведено выполнено 30 операций чрескожной вертебропластики у 10 пациентов. Одномоментно проводились вмешательства не более чем на 6 позвонках. В одном случае чрескожная вертебропластика выполнена на 12 позвонках: во время первой операции - на 6 позвонках, во время второй - на 6 позвонках. Вторая операция была выполнена через 2 месяца после первой, что иллюстрирует возможность выполнения радионуклидной вертебропластики на других пораженных позвонках при хорошей клинической переносимости и подтвержденной эффективности проведенного лечения визуализирующими методиками.

Период наблюдения составил 6 месяцев. Рентген-визуализационный контроль проводился до и непосредственно после проведения вертебропластики для исключения

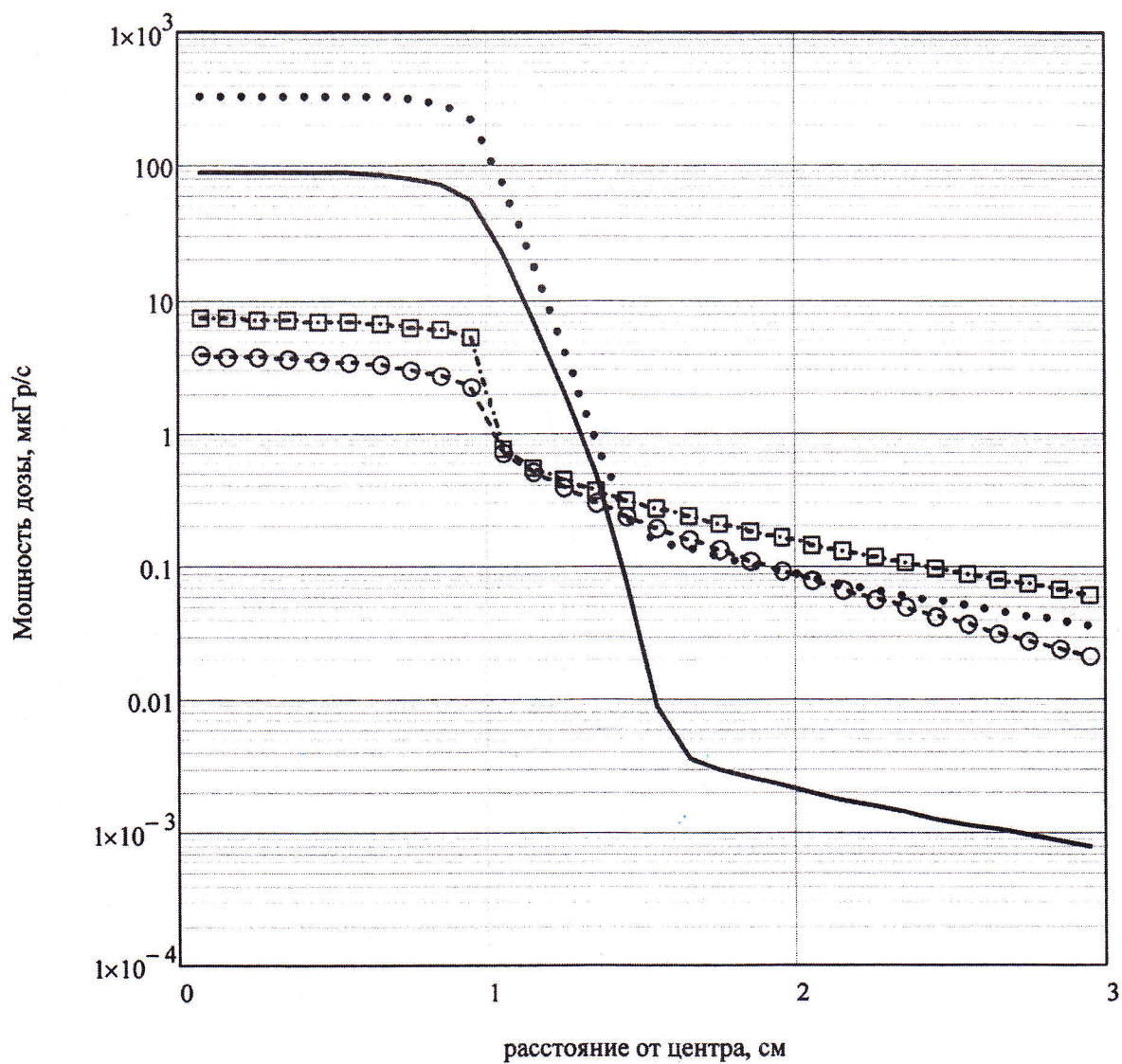
ранних послеоперационных осложнений, а также через 2-6 месяцев после выполнения лечения в полном объеме. Один пациент отказался от продолжения лечения в связи с улучшением самочувствия, восстановлением опорной способности позвоночника, исчезновением болей и был исключен из исследования. В остальных случаях был достигнут положительный результат. В течение 6 месяцев наблюдения не было выявлено ни одного случая продолженного роста метастазов в прооперированных позвонках.

Формула изобретения

1. Способ лечения при злокачественных опухолях позвоночника и метастазах злокачественных опухолей в позвоночник с ожидаемыми или осложненными спинальными нарушениями, при котором в очаг опухолевого роста в позвонке вводят раствор костного цемента, отличающийся тем, что состав раствора костного цемента подбирают так, чтобы при его полимеризации выделялось тепло, достаточное для достижения тепловой сенсibilизации опухолевых клеток, а в раствор добавляют β - и γ -радионуклиды.

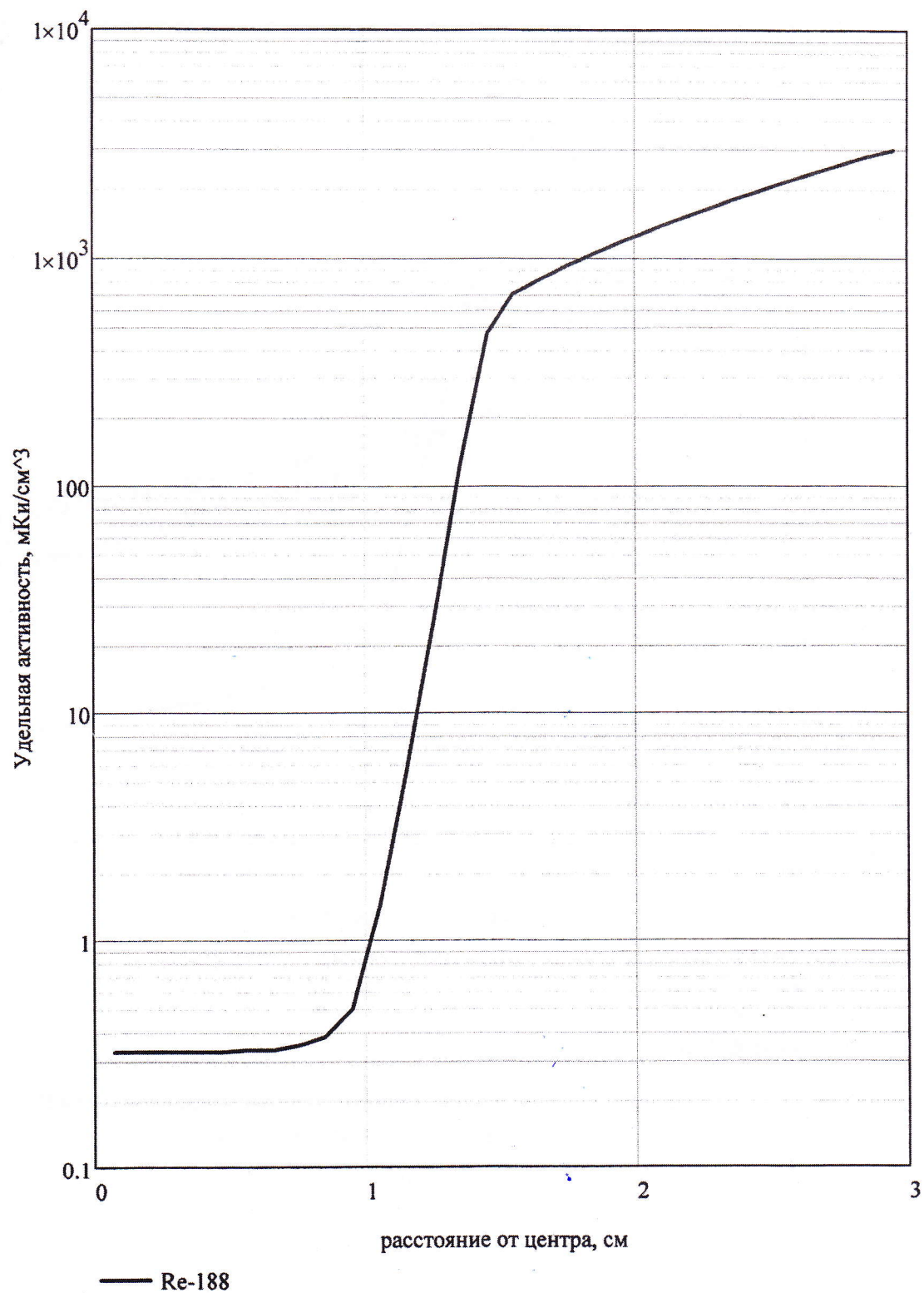
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что состав костного цемента и тип радионуклида выбирают таким образом, чтобы исключить или минимизировать радиационное воздействие на спинной мозг.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют раствор костного цемента, содержащий ^{188}Re или ^{90}Y в комбинации с ^{125}I или с ^{169}Yb .



Пространственное распределение средней мощности дозы при
 терапевтической дозе в мишени 60 Гр

Фиг. 1.



Необходимая удельная активность нуклида
 Номограмма удельной активности ¹⁸⁸Re, требуемой для создания дозы 100
 Гр на заданном расстоянии от центра сферы с цементом

Фиг. 2