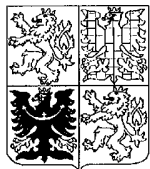


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.06.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.06.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/97250190**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/03659**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/58585**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4610

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 B 6/00

G 06 T 5/50

A 61 K 49/04

(71) Přihlašovatel:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
Berlin, DE;

(72) Původce:

Speck Ulrich, Berlin, DE;
Von Brenndorff Irtel, Braunschweig, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Zařízení pro projekční mamografii

(57) Anotace:

Řešení se týká použití intravenostních kontrastních prostředků pro projekční mamografii a rovněž nových zařízení pro projekční mamografii. Zařízení je tvořeno nejméně jedním zařízením k ukládání dat prekontrastního snímku, nejméně jedním zařízením k ukládání dat poskontrastního snímku, nejméně jednou výpočetní jednotkou ke korelaci snímků a vydávacím zařízením. Řešení se dá provádět bez zvláštního zatížení pacientek a poskytuje zlepšení a) citlivosti pro průkaz fokálních lezí v prsu a b) dodatečné informace o charakteru dříve rozpoznávaných lezí.

CZ 1999 - 4610 A3

120 00 PRÁHA, PRÁHA 2

Zařízení pro projekční mamografii

Oblast techniky

Vynález se týká použití intravenosních kontrastních prostředků pro projekční mamografii a rovněž nových zařízení pro projekční mamografii.

Dosavadní stav techniky

Mamografie je již po desetiletí etablovaná a neustále dále zlepšovaná rentgenová technika ke včasnému rozpoznání, k rentgenologickému prokázání, k charakterizaci a k lokalizaci tumoru prsu. Z mnoha hledisek je nedostatečná ve výkonnosti a v její dostupnosti pro pacientky. Největší nevýhodou je nedokonalá průkazná citlivost pro tumory malé velikosti a bez rozpoznatelného mikrokalku.

Již dříve byly činěny pokusy použít ke zlepšení projekční mamografie kontrastní prostředky. K tomuto účelu byly do mléčných žláz zavedeny vhodné preparáty a jejich rozdělení v prsu využito k průkazu a charakterizaci lezí. Přehled podává práce R. Bjørn-Hansena : Contrast-mammography, Brit. J. Radiol. 38, 947-951, 1965. Technika je známá také jako galaktografie. Kontrastu se dosahuje koncentrovanými kontrastními prostředky obsahujícími jod ($> 100 \text{ mg/jodu/ml}$). Dále se kontrastní prostředky injikují přímo do podezřelých nebo tumorosních lezí v prsu, buďto k jejich charakterizaci (příkladně Lehto M. a Mathiesen T.I.: Adenography : An ancillary diagnostic method of circumscribed lesions of the breast with a positive contrast

agent, Breast Dis., 6, 259-268, 1993) nebo k jejich označení (příkladně Raininko R., Linna M.I., Rasanen O. : Properative localization of nonpalpable breast tumors, Acta Chir. Scand., 142, 575-578, 1976). V obou případech se k zobrazení používají obvyklé obchodně dodávané kontrastní prostředky.

Intravenosní podání rentgenových kontrastních prostředků k zobrazení parenchymatosních procesů v projekční radiografii je velmi řídká výjimka. Zdaří se pouze jestliže tkáň orgánu aktivně obohacuje kontrastní prostředek. Pro to jsou dosud dva příklady : zobrazení zdravého ledvinového parenchymu dnes běžnou urografií a zobrazení zdravého jaterního a slezenního parenchymu emulzí nebo suspenzí substance neprostupné pro rentgenové paprsky. Ani jedna z metod se již nepoužívá (játra, slezina) nebo pouze ve vyjimečných případech (ledviny). Nikdy se nepodařilo použít intravenosně podaný rentgenový kontrastní prostředek k přímému kontrastování tumorů relevantní velikosti v projekční radiografii.

Počítačová tomografie a obzvláště magnetická rezonanční tomografie je známá pro svou velmi vysokou měřicí citlivost vůči kontrastním prostředkům. Přesto bylo překvapivé, že se oběma technikami po intravenosní injekci kontrastního prostředku mohly prokázat tumory prsu s velkou jistotou (Gisvold J.J., Karsell P.R., Reese E.C. : Clinical evaluation of computerized tomographic mammography, Mayo Clin. Proc., 52, 181-185, 1977; Teifke A., Schweden F., Cagil H., Kanczor H.U., Mohr W., Thelen M. : Spiral-Computertomographie der Mamma, Fortschr. Röntgenstr. 161, 495-500, 1994; Heywang S.H., Hahn D., Schmidt H., Krischke I., Eiermann W., Bassermann R., Lissner J. : MR imaging of the breast using Gadolinium DTPA, J. Comp. Ass. Tomogr., 10, 199-204, 1986.

I po publikování zesílení kontrastu tumoru prsu intra-venosním podáním kontrastního prostředku v počítačové tomografii se dosud považovala průkazná citlivost projekční mamografie s kontrastními prostředky obsahujícími jod příliš malá než aby bylo možné při mamografii využít znatelný efekt z počítačové tomografie. Využitelnost kontrastních prostředků obsahujících brom známých jako více propustných pro rentgenové záření, nebo roztoků kovových chelátů dostupných jen v malých koncentracích pro toto použití je proto ještě nepravděpodobnější. Fritz S.L., Chang C.H.J. a Livingston W.H. : (Scatter/primary ratios for X-ray spectra modified to enhance iodine contrast in screen-film mammography, Med. Phys. 10, 866-870, 1983) se proto zabývají otázkou, zda je možné různými fyzikálními opatřeními dosáhnout kvality záření, která by byla lépe vyhovovala absorpčnímu spektru jodu. Výsledky této práce jsou posuzovány jako ne zcela uspokojivé, byly však dány určité možnosti k optimalizaci rentgenového spektra.

V polovině osmdesátých let byly činěny pokusy využít digitální subtrakční angiografii (DSA) s intravenosní injekcí kontrastního prostředku. Způsob se neprosadil, protože jeho spolehlivost a citlivost byla příliš malá a v každém případě bylo nutné dodatečné vyšetření (Dean P.B., Sickles E.A. : Invest Radiol., 20, 698-699, 1985).

Uvedené metody mají oproti konvenční projekční mamografii určité výhody, ale také významné nevýhody jako vysoké náklady a omezenou použitelnost, chybějící průkaz mikrokalku důležitý pro diagnostiku tumoru, nízké prostorové rozlišení, dlouhá doba vyšetření, obtížná přístupnost pro biopsii případně vyšší expozice záření. I když každá tato nevýhoda se

nevyskytuje u každé techniky, používá se dnes MR a zejména CT jen u velmi malé části postižených pacientek, DSA se pak prakticky nepoužívá k průkazu tumoru prsu.

Zlepšení zavedené projekční mamografie má pro její téměř universální dostupnost, nepatrné náklady a v mnoha ohledech vysokou výkonnost z hlediska jistého průkazu tumoru velký význam. V tomto směru byly již konány mnohé pokusy. Po desetiletí byla optimalizována technika snímování a používané filmové materiály, byla vyzkoušena xeroradiografie. Nové snímací systémy a digitalizace slibovaly další pokrok. Přesto leží projekční mamografie z hlediska citlivosti výrazně pod citlivostí dosud nejlepší metody, magnetické rezonanční tomografie se zesíleným kontrastem.

Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapivě objeveno, že se projekční radiografie známa jako skutečně necitlivá vůči kontrastním prostředkům nechá zlepšit intravenosním podáním kontrastního prostředku, ačkoliv se kontrastní prostředek cestou srdcem a plícemi velmi silně zředí a aktivní obohacení v tumoru prsu není známo.

Vynález se proto týká použití intravenosního kontrastního prostředku k výrobě diagnostického prostředku pro projekční mamografii.

Dodatečným intravenosním podáním kontrastního prostředku dosahuje projekční mamografie srovnatelnou citlivost s nejmodernějším způsobem, jakým je magnetická rezonanční tomografie (MRT) při výrazně mnohostrannější využitelnosti a s vyloučením vysokých nákladů MRT. Nový způsob se dá pro-

vádět jednoduše a bez zvláštního zatížení pacientek a poskytuje zlepšení

- a) citlivosti pro průkaz fokálních lezí v prsu a
- b) dodatečné informace o charakteru dříve rozpoznaných lezí.

Způsob podle vynálezu se může provádět dnes dostupnými přístroji a prostředky příkladně jak je uvedeno dále, pokud se přístroje provozují s nízkou energií záření, jak je v projekční mamografii obvyklé.

Způsob vyšetření se s výhodou provádí následovně :

- 1) Sejmeme se normální mamogram (prekontrastní snímek)
- 2) Pacientka obdrží běžný urografický rentgenový kontrastní prostředek v dávce asi 0,5 g až 1,5 g jodu/kg tělesné hmotnosti rychle intravenosně injekčně nebo infuzí.
- 3) 30 sekund až 1 minutu po ukončení injekce se sejmeme druhý mamogram (postkontrastní snímek).

Případně se snímají další snímky až do asi 5 minut po ukončení injekce, které mohou poskytnout v případě potřeby další informace o vlastnostech lezí.

Pro použití podle vynálezu jsou vhodné přístroje a nastavení přístrojů méně než 50 kV; výhodné je využití záření opodovídacího 20 kV až 40 kV, obzvláště výhodná je energie záření 25 kV až 35 kV.

Pro způsob podle vynálezu jsou vhodné všechny sloučeniny, které se obvykle používají pro výrobu ve vodě rozpustných urografických kontrastních prostředků. Jako příklady lze uvést : Meglumin nebo Lysin Diatrizoat, Iothalamat, Io-

xithalamat, Iopromid, Iohexol, Iomeprol, Iopamidol, Ioversol, Iobitridol, Iopentol, Iotrolan, Iodixanol a Ioxilan (INN).

Mohou se ale také použít sloučeniny neobsahující jod, jako příkladně :

1. Kontrastní prostředky, které jako obrazotvorný prvek obsahují brom,
2. Kontrastní prostředky, které jako obrazotvorný prvek obsahují prvky pořadových čísel 34, 42, 44 - 52, 54 - 60, 62 - 79, 82 nebo 83,
3. Kontrastní prostředky, které jako obrazotvorný prvek obsahují chelátové sloučeniny prvků pořadových čísel 56 - 60, 62 - 79, 82 nebo 83.

Vynález se proto týká také použití sloučenin tohoto druhu, neobsahujících jod.

Dnes běžně užívané urografické rentgenové kontrastní prostředky jsou pro popsany způsob velmi dobře vhodné. Překvapivě bylo objeveno, že na rozdíl od téměř každého jiného způsobu rentgenování v projekční mamografii se může zcela nebo částečně vyměnit prvek jod za brom. To již sice bylo také v minulosti diskutováno, avšak pro výrazně nižší absorpci záření bromem oproti jodu se neosvědčilo. Projekční mamografie tak představuje výjimku. Je tak novým překvapivým užitím například pro sloučeniny popsané v EP 0 118 348 A1.

Pro způsob podle vynálezu jsou rovněž vhodné vylučitelné a snášené kontrastní prostředky založené na jiných prvcích poskytujících kontrast, na molekulových a supramolekulových strukturách.

Jako prvky poskytující kontrast jsou vhodné především prvky pořadových čísel 34, 42, 44 - 60, 62 - 79, 82 nebo 83. Prvky poskytující kontrast mohou být na organickou molekulu vázány kovalentně nebo mohou být do makromolekulární struktury integrovány jako komplexy. Obzvláště výhodné jsou substance s molekulovou hmotností 10 000 až 80 000 D. Dále mohou být jednotlivé molekuly kontrastního prostředku součástí větších struktur jako asociátů, liposomů, emulzních kapek a mikro- případně nanočástic (Parvez Z., Moncada R., Sovak M. a spol. : Contrast Media : Biological Effects and clinical application, Vol. III, CRC Press, Boca Raton, Florida 1987, 73 - 130).

Podávání se provádí ve farmaceuticky obvyklé formě ve fyziologicky snášených nosných médiích, s výhodou ve vodě, za použití obvyklých pomocných látek jako jsou stabilizátory (příkladně komplexy, komplexotvorné látky, antioxidanty), pufrů (příkladně Tris, citrát, bikarbonát), emulgátory a látky k přizpůsobení osmolality a elektrolytického chování podle potřeby.

Výhodné jsou kontrastní prostředky o koncentraci 100 mg jodu/ml až 500 mg jodu/ml, obzvláště výhodné jsou neionické rentgenové kontrastní prostředky s 200 mg jodu/ml až 400 mg jodu/ml nebo s odpovídající rentgenovou hustotou při volbě jiného prvku absorbujícího záření. Prostředek se může aplikovat v dávce 150 až 1500 mg jodu/kg tělesné hmotnosti (KG).

Při použití sloučenin obsahujících brom podle vynálezu je výhodná koncentrace 100 až 500 mg bromu/ml v kontrastním prostředku. Aplikovatelná dávka činí 100 až 1500 mg bromu/kg tělesné hmotnosti.

Při použití podle vynálezu sloučenin prvků pořadových čísel 34, 42, 44 - 52, 54 - 60, 62 - 79, 82 nebo 83 je výhodná koncentrace v kontrastním prostředku 10 mmol až 2 mol/l - vztaženo na prvek tvořící obraz. Aplikovatelná dávka činí 0,1 až 2 mmol/kg tělesné hmotnosti (vztaženo na prvek tvořící obraz). Výhodné je rozmezí 0,2 až 0,6 mmol/kg tělesné hmotnosti.

Jedna velmi výhodná varianta použití podle vynálezu při intravenosní kontrastní projekční mamografii se týká využití subtrakční techniky, která dosud v projekční mamografii není zavedena. Odpovídající způsob se ale v angiografii velmi osvědčil. V angiografii jsou ovšem potřebné podstatně vyšší lokální koncentrace jodu (v krvi), než jaké je možné dosáhnout v tumoru prsu. Potud nebylo možné předpokládat možnost použití této techniky k průkazu malých lezí. Způsob tak spočívá na použití digitálních přijímačů obrazu v mamografii, které musí mít pro tuto metodu vyšetření dostatečně dobré rozlišení místa. Aby se dosáhlo při digitálním zobrazení rozlišení nutného pro mamografii je proto možné buďto pracovat s obrazovými digitálními přijímači s malou velikostí pixel nebo použít přijímače obrazu ve spojení s přímými radiografickými technikami zvětšování. Kombinovaným použitím techniky zvětšování s digitálními přijímači obrazu se výrazně zlepší jak kontrast rozlišení tak i rozlišení místa. Právě tím se podstatně ulehčí průkaz malých lezí. Způsob spočívá v podstatě v následujících krocích :

- 1) Sejmeme se normální mamogram (prekontrastní snímek). Data se uloží.
- 2) Pacientka obdrží vhodný kontrastní prostředek v dostatečné dávce rychle intravenosně injekčně.

- 3) Po 30 sekundách po ukončení injekce se sejme jeden nebo další mamogramy a uloží.
- 4) Data získaná ad 1) se korelují s daty získanými ad 3) (s výhodou se subtrahují) a výsledek se odpovídajícím způsobem zvětší a vydá jako obraz.
- 5) Případně se vypočítají a odděleně zobrazí data o rychlosti a rozloze nástupu kontrastního prostředku a kinetice procesu vylučování.

Vynález se proto také týká zařízení k projekční mamografii, vyznačujícím se dostatečným místním rozlišením pro mamografické vyšetření. Tohoto dostatečného místního rozlišení se dosáhne buďto přímo rozlišovací schopností digitálního přijímače obrazu nebo spojením digitálního přijímače obrazu a přímé radiografické zvětšovací techniky. Navíc obsahuje zařízení nejméně jedno zařízení k ukládání dat pro prekontrastní snímek, nejméně jedno zařízení k ukládání dat pro postkontrastní snímek, nejméně jednu výpočetní jednotku ke korelaci (obzvláště subtrakci) různých snímků a vydávací zařízení pro vypočtený mamogram.

Kromě korelace časově po sobě navazujících snímků nebo souborů dat je výhodná také korelace snímků, které se zhotoví s rozdílnou energií záření. Tak se může příkladně při použití podle vynálezu sloučenin obsahujících brom provést snímek s energií záření $\epsilon_1 = 35$ kV a snímek s energií záření $\epsilon_2 = 25$ kV a uložené snímky vzájemně korelovat - obzvláště od sebe subtrahovat. V tomto případě se rovněž dosáhne potlačení normálních tkáňových struktur ve prospěch intravenózně dodaných prvků vyvolávajících kontrast, protože je přitom absorpce záření tkání při zvolené energii rozdílná od absorpce záření kontrastním prostředkem. Opakovaným vyšetřením se může také pomocí takového zařízení zachytit časový

průběh koncentrace kontrastního prostředku a vyhodnotit jej.

Dalším předmětem vynálezu je proto zařízení k projekční mamografii, vyznačující se nejméně jedním zařízením k ukládání dat snímku při energii záření ϵ_1 , ϵ_2 nejméně jedním zařízením k ukládání dat snímku při energii záření ϵ_2 , nejméně jednou výpočetní jednotku ke korelaci různých snímků a vydávací zařízení pro vypočtený mamogram.

Při klasické projekční mamografii se vyšetřuje vždy jen jedna mamma. K omezení nutného množství kontrastního prostředku je při způsobu podle vynálezu výhodné vyšetřovat simultánně obě mammy. Zařízení, která by umožňovala takové vyšetření nejsou dosud známá. Předmětem vynálezu jsou proto také zařízení, vyznačující se tím, že umožňují simultánní vyšetření obou mammae.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží k vysvětlení předmětu vynálezu, aniž by jej však na ně omezovaly.

P ř í k l a d 1

Studie na fantomu

Vyrobí se roztoky kontrastních látek obsahující vismut, jod a brom a kyselinu ((4S)-4-(ethoxybenzyl)3,6,9-tris-(karboxylatomethyl)-3,6,9-triazaundekanovou, komplexy vismutu, dvojsodnou sůl, Iotrolan (INN) případně N-cetyl-N,N,N-trimethylamoniumbromid o koncentraci 9,8 mg Bi/ml, 6 mg jodu/ml, případně 3,8 mg bromu/ml ve 2 % agaru. Agarový gel

se nařeže na tloušťky vrstvy 3 mm, 5 mm nebo 10 mm. Gely obsahující kontrastní prostředek, jakož i kontrolní gel se 2,8 mg NaCl/ml se integrují do agarového bloku o síle 5 cm. Tato fantom se při 28 kV a 63 mA podle mammogramu rentgenuje, přičemž rentgenové záření prochází asi 4 až 5 cm agaru bez kontrastního prostředku a 3 až 10 mm agaru s kontrastním prostředkem.

Výsledek : Dokonce i jen 3 mm silné kousky agaru obsahující kontrastní prostředek jsou dobře rozpoznatelné. Brom je při ekvimolární koncentraci překvapivě asi dvakrát tak účinný než jod; vismut více jak třikrát tak účinný než jod (obrázek 1).

Obrázek 1 ukazuje rentgenový snímek při 28 kV, 63 mA agarového fantomu při vložených agarových blocích obsahujících kontrastní prostředek : levá řada síla 5 mm, střední řada síla 10 mm, pravá řada síla 3 mm. Bloky horní řady obsahují 3,8 mg bromu/ml, bloky střední řady 6 mg jodu/ml a bloky spodní řady 9,8 mg Bi/ml.

Blok s NaCl není viditelný.

P ř í k l a d 2

Intravenosní mamografie s kontrastním prostředkem

U pacientky byl mamograficky prokázán karcinom prsu velikosti 1,5 cm x 0,8 cm na základě struktury, mikrokalku a biopsie. Properativně se ověřuje multifokalita; k tomu byla pacientce zavedena první trvalá kanyla do levé pažní veny (V. cubitalis). Před podáním kontrastního prostředku se opakuje projekční mamografie. Bezprostředně po přiroze-

ném snímku se započně s infuzí 3 ml/kg Ultravist^R-300 (Schering AG, Berlin; účinná látka Iopromid (INN) s rychlostí 3 ml/sekunda pomocí automatického injektoru. První snímek po podání kontrastního prostředku se provede 1 minutu po ukončení infuse. Pozice pacientky i snímací přístroj zůstaly během této doby naprosto nezměněny, rovněž tak podmínky snímání s 28 kV napětí trubice a 63 mAs.

Snímky po injekci kontrastního prostředku vykazují podstatně zvětšenou oblast snímku s kontrastním prostředkem oproti tkáni definované jako oblast tumoru před podáním kontrastního prostředku, avšak žádné další separátní obohacené výskyty v prsu.

OPRAVA
12000 PRAHA 2, PRAHA 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zařízení k projekční mamografii,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že je tvořeno nejméně
jedním zařízením k ukládání dat prekontrastního snímku,
nejméně jedním zařízením k ukládání dat postkontrastního
snímku, nejméně jednou výpočetní jednotku ke korelaci
různých snímků a vydávacím zařízením.
2. Zařízení k projekční mamografii,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že je tvořeno nejméně
jedním zařízením k ukládání dat snímku při energii záření
 ϵ_1 , ϵ_2 nejméně jedním zařízením k ukládání dat snímku při
energii záření ϵ_2 , nejméně jednou výpočetní jednotku ke
korelaci různých snímků a vydávacím zařízením.
3. Zařízení podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že projekční mamografie
se provádí při méně než 50 kV.
4. Zařízení podle nároku 2,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že nejméně jedno
z použitých záření s energií ϵ_1 a ϵ_2 má energii méně než 50 kV.
5. Zařízení podle nároku 1 nebo 2,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že umožňuje simultání
vyšetření obou mammae.
6. Zařízení podle nároku 1 nebo 2,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zachycuje časový
průběh absorpce záření podmíněné kontrastním prostředkem.

PV4610-99
17.12.99

obr. 1

