

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. Кафедрой д.м.н., проф. Зуков Р.А.

РЕФЕРАТ

*Тема: «Радиойодтерапия в лечении
рака щитовидной железы»*

Проверил:

Руководитель ординатуры, к.м.н., доцент
ГАВРИЛОК ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

Выполнила:

Клинический ординатор 1 года обучения
по специальности онкология
КОБЕР КРИСТИНА ВЛАДИМИРОВНА

Красноярск 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. Актуальность
2. Радиационная физика и биологические эффекты радиойода
3. Радиойодтерапия
4. Осложнения радиойодтерапии
5. Список литературы

1. Актуальность

За последние два десятилетия отмечено повышение заболеваемости раком щитовидной железы почти на 28% при одновременном снижении смертности более чем на 23%. Это связано с распознаванием заболевания на ранних стадиях, при которых наиболее благоприятный прогноз реализуется после хирургического лечения в комплексе с терапией радиоактивным йодом. Тщательное тотальное хирургическое удаление щитовидной железы, выполняемое квалифицированным хирургом, – необходимый первый шаг в лечении рака щитовидной железы.

Вопрос о применении радиойодтерапии при раке щитовидной железы решается в зависимости степени послеоперационного риска рецидива заболевания. Радиоактивный йод рекомендуется в случае промежуточного или высокого риска рецидива рака щитовидной железы после радикальной тиреоидэктомии, что уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость. Целью радиойодтерапии является абляция оставшейся после тиреоидэктомии ткани щитовидной железы и метастазов, накапливающих радиоактивный йод.

2. Радиационная физика и биологические эффекты радиойода

История применения радиойода в тиреоидологии начинается в ноябре 1935 года с совместного исследования Массачусетского Технологического Института (MIT) и отделения тиреоидологии больницы штата Массачусетс (MGH) в Бостоне. С 1937 года для изучения щитовидной железы использовался I-128. В 1938 году при бомбардировке теллура дейтронами были получены новые изотопы йода: I-130 ($T_{1/2}=12,6$ часа) и I-131 – (8,14 суток). В настоящее время известен ряд изотопов йода с массовыми числами от 120 до 139 и периодами полураспада от 2,7 с (I139) до 60 дней (I125). Фактически, наиболее востребованы три радиоизотопа йода и используются в медицине: I123 для *in vivo* и I125 для *in vitro* диагностических процедур и I131 для терапевтических целей.

I131 по физическим свойствам оказался наиболее удобным как для теоретических исследований, так и для диагностики и терапии и получил в медицине широкое распространение. Использование радиоактивных изотопов йода в качестве меченых атомов основано на том, что, отличаясь по физическим свойствам от природного элемента, они полностью соответствуют ему по химическим свойствам и участвуют в обменных процессах так же, как стабильный йод. Испускаемые I131 гамма-кванты и бета-частицы позволяют с помощью радиометрических приборов точно проследить путь радиоактивного йода в организме и определить его содержание в различных органах и системах, а также моче, слюне и других выделениях. С 1946 года I131 стал применяться при лечении карцином щитовидной железы. Для диагностических целей радиоактивный йод вводится в организм человека в небольших количествах, носящих название индикаторных доз (обычно 0,55,0 мкКи). По весу I131 вводится в столь небольшом количестве, что это не отражается на обменных процессах стабильного йода. Так, в 1 мкКи I131 содержится $8,1 \cdot 10^9$ мг йода. Общее содержание этого элемента в организме после введения радиоактивного йода практически не изменяется.

Радиойодтерапия заболеваний щитовидной железы основана на механизме активного транспорта I131 из крови посредством Na-I-симпортер в фолликулярный эпителий щитовидной железы, накоплении его в фолликулах в связанном с тиреоглобулином виде и секреции с эффективным периодом полувыведения в несколько дней. Благодаря способности клеток щитовидной железы и высокодифференцированных опухолей и их метастазов избирательно поглощать йод, концентрация I131 в этих тканях оказывается во много раз больше концентрации в крови. Разрушающее действие I131 вызывают бета-частицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях. 90% энергии распада бета-частиц в ткани поглощается в пределах 12 мм. Таким образом, разрушающее действие радиоактивного йода ограничивается тканью, которая активно его накапливает. Близлежащие ткани остаются практически не поврежденными. Гамма-кванты, испускаемые I131, не оказывают заметного биологического действия (из-за своей высокой проникающей способности), но позволяют следить за местопребыванием и количеством радиойода в организме. Накопившийся в тканях I131 вызывает ионизацию молекул клеток, продукцию большого количества свободных радикалов или короткоживущих токсических ядов, способных повредить жизненно важные биологические структуры, такие как ДНК и ферменты. Все эти события приводят к задержке деления или гибели клеток щитовидной железы и/или опухоли.

3. Радиойодтерапия

Больным с дифференцированным раком щитовидной железы (папиллярным и фолликулярным) из групп среднего и высокого риска после удаления щитовидной железы показано проведение радиойодтерапии. Целью данного лечения являются удаление остаточных тканей щитовидной железы, диагностика отдаленных метастазов и непосредственно лечение отдаленных метастазов. По международным стандартам радиойодтерапия должна быть проведена в течение полугода после выполнения операции.

Показания к проведению радиойодтерапии (в том числе радиойодаблации)

Показания к проведению радиойодтерапии можно разделить на 2 группы.

К первой группе относятся случаи локализованного рака щитовидной железы после радикального хирургического лечения. В этих случаях следует говорить о радиойодаблации.

Радиойодабляция (РЙА) - использование йод-131 с целью разрушить нормальную функционирующую ткань щитовидной железы, оставшуюся после операции. Дает возможность определения уровня тиреоглобулина (ТГ) в последующем наблюдении в качестве маркера заболевания, позволяет идентифицировать скрытые очаги опухоли, в т.ч. отдаленные. Цель РЙА профилактика и диагностика.

Ко второй группе относятся случаи, когда выявлены отдаленные метастазы или невозможно провести радикальное хирургическое лечение местнораспространенного рака щитовидной железы, а также при рецидивах рака щитовидной железы (в том числе биомаркерных).

Радиойодтерапия (РЙТ) - более широкий термин, подразумевающий применение йод-131 как для аблации остаточной ткани железы, так и с целью дополнительной терапии неустановленных микроочагов опухоли, лечения известных местных региональных рецидивов и региональных метастазов при их неоперабельности и/или высоком операционном риске, лечение множественных отдаленных метастазов. Цель РЙТ - увеличение продолжительности и качества жизни больного.

С учетом гистологической картины, полученной после выполнения хирургического этапа лечения, всех пациентов можно разделить на три группы.

Группа низкого риска:

- Пациенты с солитарной опухолью (≤ 1 см) без признаков экстратиреоидного распространения N0M0 не агрессивный гистологический вариант
- Отсутствие сосудистой инвазии
- pN1a – микрометастазы (менее 0,2 см), при поражении не более 5 лимфатических узлов
- Интратиреоидная папиллярная микрокарцинома, унифокальная или мультифокальная
- Высокодифференцированный фолликулярный рак щитовидной железы с капсулярной

инвазией

Группа промежуточного риска:

- Опухоли < 4 см T1 (>1 см) в том числе мультифокальный или T2, при N0M0.
- Агрессивный гистологический вариант (ПРЦЖ - опухоль из высоких или колонновидных клеток, инсулярный или диффузный склеротический вариант
- Экстратиреоидная инвазия (ТЗв)
- N1 – макрометастазы (менее 3 см), при поражении более 5 лимфатических узлов
- Папиллярный рак с сосудистой инвазией
- Интратиреоидный папиллярный рак (менее 4 см) при наличии мутации BRAF V600E

Группа высокого риска:

- Обширный выход опухоли за пределы капсулы ЩЖ (Т4)
- Размер опухоли более 4 см (Т3)
- pN1 с любым лимфатическим узлом более 3 см
- Широко инвазивный фолликулярный рак (более 4 очагов инвазии), наличие снижения дифференцировки
- Наличие отдаленных метастазов M1
- Резидуальная опухоль (R1)
- Опухоль при наличии индуцирующих агрессивное течение мутаций (TERT+BRAF) •

Абсолютными показаниями к проведению радиойодтерапии являются: группа высокого риска и высокий уровень тиреоглобулина или АТ к ТГ.

Относительным показанием является группа среднего риска.

Дополнительные факторы, определяющие агрессивное течение заболевания и неблагоприятный прогноз:

- возраст больного > 55 лет и возраст больного ≤18 лет
- Наличие индуцирующих агрессивное течение опухолевого процесса мутаций BRAF V600E

Отсутствие показаний к радиойодтерапии

Больные с низким риском рецидива и смертности от рака щитовидной железы в случае уверенности в радикальности проведенного хирургического лечения и наличии благоприятной формы гистологического строения опухоли:

- у больных при размерах опухоли <1 см, карцинома представлена единичным фокусом (pT1N0M0)*
- у больных с мультицентричным ростом опухоли, когда все фокусы <1 (pT1mN0M0) и при условии отсутствия других факторов повышенного риска*.

*при ТГ менее 1 нг/мл через 3 мес после тиреоидэктомии и нормальном уровне АТкТГ.

Противопоказания к проведению радиойодтерапии

- почечная и печеночная недостаточность;
- многоузловой зоб, объемом более 40 мл;
- гиперчувствительность к препарату;
- тиреодит, возникший после беременности;
- острая стадия язв ЖКТ;
- сахарный диабет декомпенсированной стадии;
- психические заболевания;
- апластическая анемия;
- нарушение кроветворения в костном мозге;
- ВИЧ, иммунодефицитные состояния.
- детский возраст, так как щитовидная железа детей поглощает избыточную дозу радиации, что приводит к серьезным осложнениям.
- беременные и кормящие женщины.

Как проводится радиойодтерапия (РИТ)?

Успешное лечение радиойодтерапией зависит от накопления радиойода в метастазах. Для этого после тиреоидэктомии необходимо создать условия дефицита йода в организме, исключая употребление лекарственных препаратов, содержащих йод, бром, а также условия для эндогенной стимуляции тиреотропного гормона (концентрация в сыворотке > 30нЕ/мл), отменяя тиреоидные гормоны за 3 недели при приеме тироксина, или за 2 недели – трийодтиронина.

Подготовительный процесс к радиойодтерапии обязательно включает использование в течение 2-3 недель низкойодной диеты. На этот период требуется исключить из употребления:

- морепродукты;
- морские водоросли, в том числе капусту;
- любые продукты из молока;
- продукты с использованием желтков яиц;
- соевые продукты;
- бобовые, окрашенные красным цветом;
- некоторые фрукты: хурма, яблоки, виноград;
- рыба морская;
- каша геркулесовая.

Перед лечением радиоактивным йодом проводится обследование, включающее:

1. диагностическое сканирование с ^{131}I для определения расположения, объема и функциональной активности оставшейся ткани щитовидной железы (при накоплении в остатках ткани щитовидной железы более 20% от введенной диагностической активности через 24 часа необходимо решать вопрос о повторной операции);
2. ультразвуковое исследование области шеи (брюшной полости и других органов по показаниям);
3. общий и биохимический анализ крови, определение ТТГ, свободного Т₄, тиреоглобулина (ТГ), антител к ТГ;
4. рентгенография или компьютерная томография легких (костей скелета по показаниям).

Для проведения РИТ обязательна госпитализация пациента. Пациент от 3 до 8 дней проводит в специализированной палате с последующим дозиметрическим контролем. Радиойод в виде водного раствора натрия йодида (NaI^{131}I) или в капсуле принимается внутрь, после чего пациента помещают на «закрытый режим», воздух и канализационные стоки в специализированной палате подвергаются дезактивации. Ежедневно проводится радиометрия тела. При снижении мощности дозы до уровня, установленного нормами радиационной безопасности, больной принимает душ и переодевается в чистую одежду. Затем проводится сцинтиграфия всего тела, что позволяет получить информацию о распределении радиоактивного йода в организме пациента и определить тактику дальнейшего лечения и наблюдения. При выписке все пациенты получают справку о прохождении РИТ и список рекомендаций с правилами поведения и продолжительностью ограничений.

Эффективность радиойодтерапии зависит от величины поглощенной дозы в очагах накопления. Абляция остаточной тиреоидной ткани достигается при поглощенной дозе около 300 Гр. Успешное разрушение метастазов дифференцированного рака щитовидной железы отмечается при дозах 80-140 Гр. Не наблюдается эффекта при поглощенной дозе менее 35 Гр. Повторное введение NaI^{131}I с интервалом 36 месяцев проводится при выявлении очагов гиперфиксации радиойода до их полного исчезновения.

Послеоперационное ведение пациента подразумевает динамическую стратификацию риска, согласно которой выделяют четыре основные группы в зависимости от результатов лечения.

1. Биохимическая ремиссия:

- УЗИ, СВТ, КТ не выявляют патологических очагов;
- нестимулированный ТГ — менее 0,2 нг/мл; S стимулированный ТГ — менее 1,0 нг/мл.

В этой группе пациентов вероятность рецидива составляет 1-4%.

II. Биохимический рецидив:

- УЗИ, СВТ, КТ не выявляют патологических очагов;
- нестимулированный ТГ — более 1,0 нг/мл; S стимулированный ТГ — более 10 нг/мл; S вираж антител к ТГ (АТ-ТГ).

Примерно в 30% случаев у больных этой группы биохимические показатели спонтанно снижаются, в 20 — наблюдается ремиссия после дополнительной РИТ, в 20% — структурный рецидив. В связи с этим сохранение стабильной концентрации ТГ или ее снижение позволяет в большинстве случаев ограничиваться наблюдением. При росте ТГ или вираже АТ-ТГ рекомендуется активное обследование и дополнительная РИТ. Смертность от рака ЩЖ не превышает 1%.

III. Неопределенный опухолевый статус:

- УЗИ, СВТ, КТ не выявляют патологических очагов или результаты являются неспецифичными;
- нестимулированный ТГ — от 0,2 до 1,0 нг/мл;
- стимулированный ТГ — от 1,0 до 10,0 нг/мл;
- титр АТ-ТГ стабильный или снижается.

Вероятность структурного рецидива в этой группе несколько ниже, чем в предыдущей — 15-20% (неспецифические изменения могут быть стабильными или исчезнуть). В большинстве случаев проводится наблюдение (визуализация, ТГ) и биопсия при подозрительных изменениях. Смертность от рака ЩЖ не превышает 1%.

IV. Структурный рецидив:

- структурные или функциональные признаки опухоли при любом уровне ТГ или АТ-ТГ.

Примерно у 50-60% пациентов этой группы опухоль персистирует, несмотря на дополнительное лечение. Смертность от рака ЩЖ при регионарных метастазах составляет 11%, при отдаленных — 50%.

Сроки выполнения радиойодтерапии

Выделены приоритетные группы пациентов, для которых проведение радиойодтерапии таким пациентам показано в период до 6 месяцев после операции при условии соблюдения всех правил подготовки к процедуре радиойодтерапии.

К таким группам повышенного риска относят: детей; пациентов с отдаленными метастазами; пациентов с местно-распространенными формами.

Остальным больным раком щитовидной железы провести лечение радиоактивным йодом допустимо в более поздние сроки на фоне адекватной гормонотерапии, которая может позволить в течение длительного времени подавлять активность всех оставшихся тиреоидных клеток.

Диспансерное наблюдение

Наблюдение за пациентом в динамике нацелено на раннее выявление рецидива или прогрессирования заболевания (метастазирования). Через 2-3 месяца после первичного лечения анализируется тиреоидный статус (ТТГ, свободные фракции тироксина и трийодтиронина) для оценки адекватности заместительной терапии левотироксином натрия. Спустя 6-12 месяцев для подтверждения ремиссии проводится осмотр, УЗИ, компьютерная томография (КТ) по показаниям, свТ, анализ крови на ТГ на фоне стимуляции (отмена левотироксина за 4 недели до анализа или введение рчТТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Наблюдение за пациентами с РЩЖ (в том числе после радикального лечения) проводится в онкологическом диспансере в течение всей жизни пациента. Пациенты проходят периодический осмотр, который включает в себя: осмотр, УЗИ области шеи, рентгенографию легких, определение ТТГ, Т3, Т4, АТкТГ. При необходимости перечень обследований увеличивается.

Иногда после лечения происходит рецидив, и болезнь возвращается даже через несколько десятков лет. Рецидивы бывают местные – в оставшейся ткани щитовидной железы, регионарные – в лимфатические узлы шеи и отдаленные – в легкие, кости, мозг. Наиболее часто рецидивы выявляются в течении первых 3-5 лет после лечения, однако, они могут возникать и через 20-30 лет.

Гормонзаместительная терапия

Терапия тиреоидными гормонами направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза и подавление ТТГ-зависимого роста опухолевых клеток.

Препаратом выбора является левотироксин (L-T4). Применение лиотиронина (L-T3) ограничено короткими периодами при подготовке больных к радиоiodтерапии или скинтиграфии с I 131.

1. Супрессивная гормональная терапия (ТТГ менее 0,1 мЕд/л, при этом свободный Т4 не превышает верхнюю границу нормы) назначается пациентам из группы промежуточного и высокого риска, при биохимическом или структурном рецидиве, неопределенном опухолевом статусе.

2. Мягкая супрессия (значения ТТГ 0,1-0,5 мЕд/л):

- назначается больным в группе низкого риска первоначально после хирургического лечения;

в группе промежуточного риска при наличии у пациента тахикардии и менопаузы у женщин

- больным из группы высокого риска, а также, при наличии биохимического или структурного рецидива в случае возникновения у них фибрилляции предсердий;

- больным из групп промежуточного и высокого риска, через 5 лет после хирургического лечения, при наличии полной биохимической ремиссии;

3. Заместительная терапия: (значения ТТГ 0,5-2 мЕд/л) проводится:

- пациентам из группы низкого риска в случае достижения биохимической ремиссии;

- пациентам в группе промежуточного риска старше 60 лет, при наличии кардиальной патологии (фибриляция предсердий) или остеопороза.

4. Осложнения и побочные эффекты радиойодтерапии

Рекомендуемая активность препарата для проведения радиоабляции составляет, как отмечалось выше, в группе промежуточного риска — 30 мКи, в группе высокого риска — от 30 до 150 мКи, при этом суммарные дозы и кратность курсов широко варьируют.

К острым побочным эффектам радиойодтерапии, вероятность которых повышается при дозе радиойода более 100 мКи, относятся аллергические реакции на йод, постлучевые паротит и сиалоаденит, гастрит, цистит, пульмонит (при метастазах в легкие), костномозговая депрессия, транзиторные аменорея и гипоспермия. Перечисленные нарушения носят преходящий характер и длятся от нескольких дней до нескольких месяцев.

Местные и распространенные побочные эффекты кратковременного характера:

боль в горле; тошнота, рвота; дискомфорт в шее; повышенная усталость; внезапные приливы крови; воспалительный процесс в слюнных железах на фоне которого пациент жалуется на выраженную болезненность щек и сухость во рту.

Отдаленными последствиями применения радиойода являются раки других локализаций, риск которых возрастает при дозах препарата свыше 600-700 мКи.

5. Список литературы

1. П.И. Гарбузов, Б.Я. Дроздовский, А.А.Родичев, О.В. Тимохина, Н.В.Подольхова. ПРАКТИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ • Т. 8, № 1 – 2015
2. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism // *Endocr Pract.* 2012. Vol.8, No 6, P.457-469.
3. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice: Manadgement of Thyroid Carcinoma // *Endocr. practice.* 2010. Vol.7, No 3. www.aace.com
4. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Dralle H., Elisei R., Smit J. WA, Wiersinga W. The European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *European Journal of Endocrinology.* 2016. Vol.154, P.787-803.
5. Л.М. Фархутдинова. Радиойодтерапия папиллярного рака щитовидной железы, осложненная лучевым миелитом. *Архивъ внутренней медицины.* 2018. №3. С. 223-230
6. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокринная хирургия.* 2017; 11(1): 6-27.
7. Ребеко В.Я., Ребеко И.В. Осложнения и отдаленные последствия радиойодтерапии рака щитовидной железы. *Медицинские новости.* 2010; 6: 17-19.