

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лечебный факультет

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Реферат

**ОСНОВЫ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ.
РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ВЫПОЛНИЛ _____
ДАТА, ПОДПИСЬ

Клинический ординатор СТОЯН Д.А.
ФАМИЛИЯ, ИНИЦИАЛЫ

ПРОВЕРИЛ _____
ДАТА, ПОДПИСЬ

ФАМИЛИЯ, ИНИЦИАЛЫ

Красноярск, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	4
2 РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	8
2.1. Абсолютные и относительные противопоказания к проведению радиойодтерапии.....	10
2.2. Подготовка к радиойодтерапии	12
3 РАДИОЙОДАБЛЯЦИЯ.....	16
4 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, ПРОГНОЗ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	18
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	24

ВВЕДЕНИЕ

Радионуклидная терапия (РНТ) – метод лучевой терапии с использованием открытых источников ионизирующего излучения, вводимых непосредственно в организм пациентов. Также используют термины «терапия открытыми источниками излучения», «системная лучевая терапия», «радиометаболическая терапия», «радиотаргетная терапия».

Радионуклидная терапия фактически является собой лучевую терапию на молекулярном уровне.

Радиоактивные источники вводят в организм в виде радиофармпрепаратов (РФП). При этом доставка в патологические очаги может осуществляться различными путями, как за счет биохимической тропности, так и путем непосредственного введения. Это позволяет достигать высоких терапевтических поглощенных доз в очагах-мишенях при минимальном повреждении здоровых тканей.

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Радиоактивные источники (радионуклиды), используемые при проведении РНТ, являются источниками открытого типа. Они могут выводиться из организма пациента как в результате метаболизма РФП, так и ввиду особенных путей их введения, что отражено в термине «терапия открытыми источниками излучения».

По способу введения РФП различаются три основных вида РНТ:

Системная РНТ (системная лучевая терапия) – наиболее представительная группа, включающая радиойодтерапию, радионуклидную терапию остеотропными РФП, пептидно-рецепторную терапию и другие направления. Препараты вводят, как правило, внутривенно и прерорально, распределяются они в организме путем гематогенного транспорта, активно накапливаются и фиксируются в патологических очагах за счет молекулярно-биохимических механизмов, определяющих тропность к определенным «мишеням». При этом из здоровых тканей они быстро выводятся. Таким образом, в очагах-мишенях удается получить высокие поглощенные дозы при относительной интактности здоровых тканей. Кроме того, лучевое воздействие производится одновременно на все метаболически активные очаги сразу.

Регионарная РНТ, или радиоэмболизация, - селективное поведение частиц, содержащих радиоактивные источники, в сосуды, кровоснабжающие опухоль или ее метастазы. В данном случае избирательность лучевого воздействия осуществляется за счет механической задержки радиоактивных частиц в сосудах опухоли, а не за счет биохимической тропности. Чаще всего метод радиоэмболизации используют при лечении опухолей печени. ■

Локальная РНТ - введение РФП непосредственно в очаг, в орган-мишень или внутрь полости. Наибольшее распространение получили

внутрисуставные введения радиоколлоидов, микросфер или макроагрегатов при резистентных синовитах, сопровождающих ревматические заболевания, или при гемофилических артропатиях. По механизму метаболизации радиоактивных агентов можно выделить несколько групп РФП.

- Естественные тканеспецифические РФП
 - ^{131}I , ^{123}I и другие изотопы йода в виде йодида натрия фактически выступают природными таргетными агентами, специфичными к клеткам щитовидной железы (здоровым или опухолевым).
 - дихлорид стронция, ^{89}Sr , и дихлорида радия, ^{223}Ra , - конкурентные аналоги кальция, которые активно накапливаются в костных очагах с патологически усиленным минеральным метаболизмом.
 - ^{32}P в виде фосфата натрия – препарат, активно накапливающийся в быстро пролиферирующих клетках, что используется при лечении злокачественных миелопролиферативных заболеваний.
- Искусственные тканеспецифичные РФП:
 - Аналоги гуанидина – метайодбен-зилгуанидин, меченный ^{131}I (MIBG, I-131) – применяются при феохромоцитомах, парагангиомах, карциноидах, нейробластомах, метастатическом или рецидивирующем медуллярном раке щитовидной железы.
 - Меченые моноклональные антитела, специфичные к опухолевым клеткам. Агонисты и антагонисты соматостатиновых рецепторов (октреотид и его производные, меченные терапевтическими радионуклидами ^{90}Y , ^{177}Lu и др.), применяемые для лечения опухолей с

высокой экспрессией соматостатиновых рецепторов (опухоли симпатoadреналовой системы – феохромоцитомы, нейробластомы, ганглионевромы и параганглиомы; гастроэнтеро-панкреатические опухоли – карциноиды, гастриномы, глюкагономы, виомы; медуллярный рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак легкого и др.).

- РФП для радиолигандной терапии (Lu-177 PSMA, Ac-225 PSMA для лечения рака простаты).
- Меченые фосфонаты (тетрафосфонаты – Re-186 HEDP, Re-188 HEDP, Sm-153 EDTMP, бисфосфонаты – Re-188 золедроновая кислота) для РНТ при метастазах в кости. Условно неметаболизируемые препараты: микросферы, макроагрегаты, радиоколлоиды на основе различных изотопов (^{198}Au , ^{90}Y , ^{32}P , ^{169}Er , ^{166}Ho , ^{186}Re , ^{188}Re и др.), применяемые для регионарных, локальных, внутритканевых и внутрисполостных введений.

В качестве источников лучевого воздействия на органы и ткани-мишени выступают различные радиоактивные изотопы (радионуклиды), входящие в состав РФП. Известно большое количество радионуклидов, пригодных для терапевтического использования.

На фоне интенсивного технологического развития ядерной медицины активно разрабатываются новые методы, которые проходят клиническую и доклиническую апробацию. Многие технологии РНТ включены в широкую клиническую практику, что позволяет существенно повысить результативность лечения большого спектра заболеваний.

В странах Европы применяются следующие методы РНТ, одобренные Европейским обществом ядерной медицины (EAMN).

РНТ при онкологических заболеваниях: радиойодтерапия при дифференцированном раке щитовидной железы; радионуклидная терапия при метастазах в кости; лечение рака печени и метастазов в печень путем интраартериального введения радиоактивных компонентов; пептидно-рецепторная терапия нейроэндокринных опухолей⁴ терапия ¹³¹I-метайодбензилгуанидином; радиоиммунотерапия при В-клеточных лимфомах 90Y ибритумомабом тиуксетаном; лечение миелопролиферативных заболеваний ³²P.

РНТ при неонкологических заболеваниях: радиойодтерапия доброкачественных заболеваний щитовидной железы; радионуклидная синовэктомия (радиосиновиортез).

Такие методы как, как радиойодтерапия при дифференцированном раке щитовидной железы и при ее доброкачественных заболеваниях, а также радионуклидная терапия при метастазах в кости успешно применяют в России. Остальные методы РНТ в настоящее время в нашей стране применяются ограниченно в рамках клинических исследований.

2 РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Метод радиойодтерапии основан на уникальном природном механизме избирательного накопления йода в фолликулярных клетках щитовидной железы, а также в опухолевой ткани дифференцированного рака щитовидной железы, исходящей из этих клеток. Цитотоксическое действие осуществляется за счет β -частиц, образуемых при распаде ^{131}I , при этом наличие γ -излучения позволяет легко визуализировать место нахождения изотопа в организме. Впервые радиойод был использован в 1936 г. (Herts S.), а первый опыт успешного лечения рака щитовидной железы описан в 1946 г. (Leiter L., et al.). На сегодняшний день радиойодтерапия – наиболее часто применяемый метод радионуклидной терапии, как в России, так и во всем мире.

Комплексное лечение дифференцированного рака щитовидной железы, согласно современным международным стандартам, состоит из следующих этапов:

- Хирургическое вмешательство – тиреоидэктомия и удаление пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов;
- Радиойодабляция остаточной тиреоидной или опухолевой ткани, радиойодтерапия при отдаленных метастазах;
- Супрессивная терапия левотироксином натрия.

Радиойодтерапия – эффективный метод лечения высокодифференцированных и умеренно дифференцированных форм папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. При таких гистологических вариантах, как низкодифференцированный рак или рак клеток Гюртле, а также при потере дифференцировки клетками

рака щитовидной железы эффективность метода резко падает в связи со снижением экспрессии Na/I-симпортера, поэтому они не накапливают йод, и для их лечения радиоiodтерапию не применяют.

Радиоiodтерапию используют для абляции остаточной тиреоидной ткани у пациентов с локализованным дифференцированным раком щитовидной железы из групп высокого и промежуточного риска, что в значительной мере снижает вероятность прогрессирования и местного рецидива, а так же позволяет проводить динамическое наблюдение при помощи биомаркеров, таких как тиреоглобулин и антитела к нему. При наличии отдаленных метастазов радиоiodтерапия приобретает особенное значение и играет ключевую роль в комплексном лечении таких больных. Применение метода позволяет многим больным достичь стойкой полной ремиссии даже при наличии множественных отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы. Наиболее эффективно это лечение на самых ранних этапах метастазирования (до 70% полных ремиссий при микрометастазах в легких).

Основные цели радиоiodтерапии при дифференцированном раке щитовидной железы:

- Абляция (разрушение, девитализация) остаточной опухолевой и/или тиреоидной ткани после радикального хирургического лечения;
- Обеспечение условий для адекватного динамического наблюдения с использованием тиреоглобулина и антител к нему, а также для получения информативных результатов диагностических исследований с ^{123}I или ^{131}I ;

Уничтожение или подавление роста опухолевых клеток при наличии остаточной опухоли и/или отдаленных метастазов.

2.1. Абсолютные и относительные противопоказания к проведению радиойодтерапии

Показания к проведению радиойодтерапии можно разделить на две большие группы. К первой группе относят случаи локализованного дифференцированного рака щитовидной железы после радикального хирургического лечения. В этих ситуациях следует говорить о радиойодабляции. Ко второй группе относятся случаи, когда выявлены отдаленные метастазы или невозможно провести радикальное хирургическое лечение местнораспространенного дифференцированного рака щитовидной железы, а также при рецидивах дифференцированного рака щитовидной железы (в том числе биомаркерных).

Радиойодабляция показана всем больным дифференцированным раком щитовидной железы после радикального хирургического лечения, кроме группы низкого риска (pT1aN0M0). Вопрос о проведении радиойодабляции в группе промежуточного риска (pT1mN0M0 и pT2N0M0) рассматривают индивидуально с учётом других факторов риска, таких как пол, возраст, семейный анамнез, наличие сопутствующих заболеваний.

При местнораспространённом раке щитовидной железы (pT4 по классификации AJCC, 2010), нерадикальном хирургическом лечении, при наличии отдалённых метастазов целью радиойодтерапии становится уничтожение остаточной опухолевой ткани и метастатических очагов.

Абсолютным противопоказанием к проведению всех видов диагностических и лечебных процедур с использованием ^{131}I и ^{123}I являются беременность и лактация. При этом лактации должна быть прекращена за 4 недели до процедуры, так как йод не только выделяется с молоком, но и активно накапливается в молочной железе,

что может приводить к ее избыточному облучению. Радиойодтерапия также не показана при тяжелом состоянии больного (менее 50% по шкале Карновского), неспособности к самообслуживанию в пределах специализированной палаты, нарушение функции тазовых органов, отсутствие комплаентности с неспособностью или отказом от выполнения требований радиационной безопасности.

Относительные противопоказания включают:

- Выраженное угнетение функции костного мозга (уменьшение числа тромбоцитов $<100 \times 10^9$ /л лейкоцитов $<2,5 \times 10^9$ /л, гемоглобина <90 г/л);
- Поражение центральной нервной системы с наличием неврологической симптоматики:
- Наличие большого объема остаточной опухолевой ткани, сопряженное с повышенным риском асфиксии или сдавления жизненно важных органов при радиоиндуцированном отёке.
- Наличие распространённого метастатического процесса с множественным поражением различных органов и систем, быстрое прогрессирование и неблагоприятный прогноз на излечение пациента, когда риск отмены супрессивной гормонотерапии превышает ожидаемую пользу от радиойодтерапии;
- Выраженное нарушение функции лёгких, особенно при наличии в них метастатических очагов;
- Любые острые или хронические заболевания фазе обострения, требующие медицинского вмешательства и контроля;
- Любые острые и хронические состояния, сопряженные с высоким риском значительного ухудшения состояния больного в связи с гипотиреозом при отмене гормонотерапии;
- Выраженное нарушение функции слюнных желёз;

- Многократные курсы радиойодтерапии с высокой кумулятивной активностью (>22 ГБк) в анамнезе.

Пациентам с почечной недостаточностью в течение 24 ч после радиойодтерапии должен быть проведён гемодиализ.

2.2. Подготовка к радиойодтерапии

При подготовке к радиойодтерапии на первом этапе проводится хирургическое лечение с максимально возможным удалением опухолевой ткани. Тотальная тиреоидэктомия необходима для того, чтобы полностью удалить ткань щитовидной железы, которая более активно, чем опухолевая ткань, захватывает йод и может оттягивать на себя существенную часть ^{131}I , необходимого для элиминации опухолевых клеток. Максимально возможное удаление опухолевой ткани позволяет с большей вероятностью и в более короткие сроки достичь ремиссии заболевания.

Высокий уровень тиреотропного гормона (ТТГ), (более 30 мМЕ/мл) стимулирует пролиферацию тиреоидных клеток и работу Na/I-симпортера и, соответственно, повышает активный захват йода фолликулярными клетками щитовидной железы и опухоли, исходящей из этих клеток. Необходимый уровень ТТГ может быть достигнут после тиреоидэктомии через 4 недели, а также отменой гормонов щитовидной железы, или использованием рекомбинантного тиреотропного гормона. Препараты левотироксина натрия (Тироксин*) должны быть отменены за 3-4 нед до планируемой радиойодтерапии, лиотиронина (Трийодтиронина*) за 10-14 дней до процедуры. Если после тиреоидэктомии гормонотерапия не назначалась, то радиойодтерапию возможно провести через 4 нед после операции.

Состояние гипотиреоза, которого достигает пациент перед радиойодтерапией, сопровождается характерными симптомами

(слабость, отеки, замедленность реакций, снижение когнитивных функций, иногда кожный зуд и др.), что требует добавления или коррекции сопроводительной терапии. Использование рекомбинантного ТТГ позволяет быстро подготовить пациента к радиоiodтерапии и избежать состояния гипотиреоза, которое в некоторых случаях сопряжено с неоправданно повышенным риском развития осложнений. Однако в настоящее время в России нет зарегистрированных препаратов рекомбинантного ТТГ. Методика в нашей стране применяется ограниченно.

В редких случаях при наличии множества крупных метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы не только не удается добиться требуемого уровня ТТГ, но и приходится использовать тиреостатики для подавления тиреотоксикоза, вызванного активной продукцией тиреоидных гормонов в опухолевой ткани. В этих случаях опухолевая ткань активно захватывает йод независимо от уровня ТТГ и проведение радиоiodтерапии возможно и целесообразно даже при низком уровне ТТГ. Вопрос возможности отмены тиреостатиков решают индивидуально в зависимости от тяжести индуцированного опухолью тиреотоксикоза.

^{131}I накапливается в фолликулярных клетках щитовидной железы (и/или исходящей из них опухоли) конкурентно со стабильным изотопом.

Для достижения максимальной эффективности терапии необходимо обеспечить низкий уровень стабильного йода в организме больного перед процедурой радиоiodтерапии, так как ^{131}I накапливается в фолликулярных клетках щитовидной железы и исходящей из них опухоли конкурентно со стабильным изотопом. С учетом этого применяют следующие меры:

- диета с низким содержанием йода в пище в течение 10-14 дней;

- отмена топических и лекарственных средств, содержащих йод (раствор Люголя, спиртовой раствор йода и др.) за 2-3 нед до процедуры;
- исключение приема амиодарона, кордарона за 6 мес до процедуры;
- водорастворимые рентгеноконтрастные вещества не следует применять за 1 мес до радиойодтерапии, а липофильные за 1-3 мес.

Кроме того, не рекомендовано проводить радиойодтерапию позже двух суток после диагностических процедур с использованием более 5 мКи (185 МБк) ^{131}I , поскольку в этих случаях высока вероятность возникновения эффекта блокирования.

При подготовке к радиойодтерапии пациент должен быть информирован не только о сути, целях и рисках проводимой радиойодтерапии, но и о правилах радиационной безопасности, о необходимости соблюдения определенных правил поведения как во время лечения, так и после процедуры.

С целью уменьшения лучевой нагрузки на стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, усиливающейся при смешивании пищевых масс с радиоактивным йодом, перед процедурой радиойодтерапии за 1-2 ч необходимо исключить прием твердой пищи. Непосредственно перед приемом йода назначают антацид (Алмагель А*, Фосфалюгель* и др.). Для профилактики тошноты наиболее эффективен препарат ондансетрон (взрослым 4 мг; детям 0,1 мг/кг внутримышечно однократно).

Радиоактивный йод в виде изотонического водного раствора натрия йодида (Na^{131}I) или в капсулах принимают внутрь в специально оборудованном помещении под контролем обученного медицинского персонала. После приема РФП пациента помещают в

специализированную палату. В такой палате необходимо обеспечить постоянную связь с пациентом с помощью дистанционного общения. Ежедневно следует проводить радиометрию тела. После процедуры радиойодтерапии больному рекомендуют пить повышенное количество жидкости, чаще посещать туалет, при необходимости назначают слабительные средства. В целях снижения лучевой нагрузки на слюнные железы рекомендовано, начиная со вторых суток, использовать кислые леденцы, витамин С или жевательную резинку. Начиная со вторых суток возобновляют гормонотерапию левотироксином натрия. При снижении мощности дозы до уровня, установленного текущими нормами радиационной безопасности (<20 мкЗв/ч), проводят дезактивацию: больной принимает душ и переодевается в чистую одежду. Через 3-7 сут после радиойодтерапии проводят сцинтиграфию всего тела, позволяющую оценить распределение ^{131}I и выявить очаги его физиологического или патологического накопления. При необходимости проводят ОФЭКТ-КТ и другие уточняющие диагностические процедуры.

3 РАДИОЙОДАБЛЯЦИЯ

Радиойодабляция не рекомендована всем больным дифференцированным раком щитовидной железы, в группе низкого риска. В группах промежуточного риска этот вопрос рассматривают индивидуально с учетом других факторов риска, таких как пол, возраст, семейный анамнез, наличие сопутствующих заболеваний. Радиойодабляцию проводят только после выполнения радикального хирургического лечения, обязательно включающего тиреоидэктомию с удалением пораженных метастазами лимфатических узлов шеи. Выполнение радиойодабляции позволяет полностью элиминировать остаточную тиреоидную ткань на клеточном уровне, делая возможным последующий динамический контроль заболевания с использованием биомаркеров (тиреоглобулин и антитела к нему) и диагностической сцинтиграфии с ^{123}I или ^{131}I . Предполагают также, что при проведении радиойодабляции возможно уничтожение микрометастазов дифференцированного рака щитовидной железы и отдельных опухолевых клеток, что и приводит к снижению риска прогрессирования и рецидива заболевания. Помимо этого, при сцинтиграфии всего тела после введения лечебной активности могут быть выявлены метастазы, о которых ранее не было известно.

Причина рассмотрения радиойодабляции как отдельной разновидности радиойодтерапии заключается в возможности использования более низких активностей ^{131}I . Исторически для радиойодабляции у взрослых пациентов применяли стандартную активность 3,7 ГБк (100 мКи). Однако в дальнейшем было показано, что эта активность может быть снижена до 1,9 ГБк (50 мКи). В международном мультицентровом исследовании (HiLo) было продемонстрировано, что использование стандартной активности 1,1 ГБк (30 мКи) ^{131}I не менее эффективно, чем 3,7 ГБк (100 мКи), для всех

ситуаций, включая pT1-3N0-1bM0. На территории России подобных исследований не проводилось, и стандартная доза ^{131}I , необходимая для проведения радиойодабляции, не установлена. На практике активность определяют индивидуально в зависимости от таких параметров, как предполагаемый объем остаточной тиреоидной ткани, гистологический подтип опухоли, вес, возраст, пол пациента и наличие различных факторов риска. Она может варьировать в пределах от 1,1 до 3,7 ГБк (30-100 мКи).

По поводу радиойодабляции у детей также нет единого мнения. Одна из методик предполагает предварительную радиометрию с диагностическим ^{123}I . Если по данным радиометрии накопление РФП в проекции ложа щитовидной железы через 24 ч менее 5%, проводят абляцию с использованием ^{131}I активностью 50 МБк/кг; при накоплении от 5 до 10% 25 МБк/кг, при накоплении от 10 до 20% - 15 МБк/кг. Возможно назначение фиксированной дозы 37 МБк (1 мКи)/кг.

В случаях, когда есть подозрение на наличие отдаленных метастазов или нерадикальность хирургического лечения, а также при местнораспространенных формах дифференцированного рака щитовидной железы (pT4) используют более высокие активности ^{131}I , необходимые для элиминации остаточной и метастатической опухолевой ткани.

4 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, ПРОГНОЗ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При метастатическом и местораспространенном дифференцированном раке щитовидной железы, а также при локорегиональных рецидивах на первом этапе проводят хирургическое лечение. Цель хирургического лечения заключается в удалении всей тиреоидной ткани, без которого радиойодтерапия не сможет оказаться эффективной.

В случаях наличия остаточной опухолевой ткани или метастазов дифференцированного рака щитовидной железы первый курс радиойодтерапии желательно провести в короткие сроки после хирургического лечения (до 6 мес). Для радиойодтерапии у взрослых используют фиксированные дозы ^{131}I от 3,7 до 7,4 ГБк (100-200 мКи) в зависимости от объема опухолевого поражения, веса, возраста, накопленной за предыдущие курсы активности и других факторов. В некоторых случаях при низкой массе тела пациента (менее 50 кг), выраженной сопутствующей патологии, нарушении функций костного мозга вводимая активность может быть снижена до 3 ГБк (80 мКи), а иногда и ниже. Радиойодтерапию у детей проводят из расчета 37-54 МБк на 1 кг массы тела (1-2 мКи/кг). Возможно проведение радиойодтерапии с использованием индивидуального дозиметрического планирования. В этом случае необходимо производить расчет максимально переносимой активности ^{131}I , принимая во внимание то, что доза облучения на кровь не должна превышать 2 Гр. При этом для обеспечения эффективности в отношении метастатических очагов необходимо добиться поглощенной дозы не менее 80 Гр, а для остаточной тиреоидной ткани - не менее 300 Гр. Сцинтиграфия, выполненная после радиойодтерапии, а также содержание биомаркеров (тиреоглобулин и антитела к нему) позволяют

судить о динамике заболевания. Чаще всего необходимо проведение многократных курсов радиойодтерапии с интервалом 3-8 мес (чаще всего 5-6 мес). Интервал в 3 мес возможен в тех случаях, когда при проведении радиойодабляции с использованием низкой активности по данным сцинтиграфии выявлены очаги патологического накопления РФП. Увеличение интервала свыше 6 мес возможно в случаях применения высокой разовой или значительной накопленной активности (более 600 мКи).

Продолжение радиойодтерапии обсуждается индивидуально:

- при достижении полной ремиссии;
- при наличии клинически значимых метастатических очагов или остаточной опухолевой ткани, не накапливающих ^{131}I ;
- при прогрессировании заболевания и накопленной активности более 22 ГБк(600 мКи);
- в случаях, когда полная ремиссия не достигнута, но накопленная активность превышает 50 ГБк;
- при возникновении абсолютных или относительных противопоказаний к радиойодтерапии.

Через 6-12 мес после завершения радиойодтерапии необходимо провести контрольное обследование пациента, которое включает УЗИ ложа щитовидной железы и зоны регионарного метастазирования и контроль биомаркеров (тиреоглобулин и антитела к нему). Если при УЗИ данные подозрительны на местный рецидив или на метастазы в лимфатические узлы, выполняют ТИАБ для цитологического подтверждения и определение содержания тиреоглобулина в смыве с иглы (для лимфатических узлов). При подтверждении опухолевого поражения рекомендовано хирургическое лечение с последующей радиойодтерапией. Если при УЗИ патологические образования не

выявляют, следует провести контроль содержания биомаркеров (без отмены левотироксина натрия). В зависимости от результатов определяют дальнейшую тактику ведения больного:

При содержании тиреоглобулина <1 нг/мл, но повышенной концентрации антител к нему рекомендовано периодически повторять обследование с оценкой динамики.

При содержании тиреоглобулина >1 нг/мл рекомендована отмена левотироксина натрия (для эндогенной стимуляции ТТГ >30 мМЕ/мл) с повторным исследованием биомаркеров и сцинтиграфией с диагностической активностью ^{131}I или с ^{123}I .

При содержании тиреоглобулина <1 нг/мл и нормальном содержании антител проводят контрольное исследование биомаркеров на фоне отмены левотироксина натрия.

Если на фоне повышенного содержания ТТГ сохраняется низкая концентрация тиреоглобулина (<1 нг/мл), то вероятность наличия остаточной опухолевой или тиреоидной ткани минимальна. В этом случае рекомендуют длительное наблюдение (в течение 5 лет) на фоне супрессивной гормонотерапии.

Если содержание тиреоглобулина составляет 1-2 нг/мл, необходимо повторить исследование на фоне отмены гормонотерапии через 1 год; если содержание тиреоглобулина превышает 2 нг/мл, рекомендовано выполнить сцинтиграфию всего тела с диагностической активностью ^{131}I или ^{123}I .

В зависимости от результатов диагностической сцинтиграфии и содержания стимулированного тиреоглобулина рекомендуют соответствующие действия.

При отсутствии очагов патологического накопления по данным сцинтиграфии и повышенном содержании тиреоглобулина ($>5-10$ нг/мл) рекомендовано выполнить дополнительное обследование: КТ шеи и грудной клетки, ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ).

При положительных результатах ПЭТ с ^{18}F ФДГ или при выявлении опухолевой ткани другими методами визуализации продолжение радиойодтерапии не показано, рекомендовано использование других методов лечения (хирургического, таргетной терапии, экспериментальных методов).

При отрицательных результатах ПЭТ с ^{18}F ФДГ и повышенном содержании тиреоглобулина ситуацию расценивают как биомаркерный рецидив, что служит показанием для продолжения радиойодтерапии.

При отсутствии очагов гиперфиксации по данным сцинтиграфии и содержании тиреоглобулина менее 5-10 нг/мл рекомендовано наблюдение с контролем концентрации тиреоглобулина в динамике. При увеличении концентрации биомаркера желательно дополнительное обследование, возможно проведение радиойодтерапии.

При наличии очагов патологического накопления по данным сцинтиграфии рекомендована радиойодтерапия.

В ближайшие 24-48 ч от введения лечебной активности ^{131}I возможно развитие: острого лучевого тиреоидита (чаще встречается при остатках тиреоидной ткани более 2 мл); лучевого сиалоаденита (частота до 5%).

Профилактика этих осложнений заключается в индивидуальном дозиметрическом планировании при наличии остаточной тиреоидной ткани более 2 мл, использовании стимуляторов секреции слюнных желез в 1-2-е сутки (лимонный сок, жевательная резинка).

Лечение предусматривает прием нестероидных противовоспалительных препаратов в комбинации с антигистаминными. Особое внимание следует уделять пациентам с односторонним параличом и двусторонним парезом возвратно-гортанных нервов, так как при наличии большого тиреоидного остатка на фоне гипотиреоза и лучевого воздействия ^{131}I возможно усиление

симптоматики (ввиду отека остаточной тиреоидной ткани). Данное осложнение требует назначения парентеральной терапии глюкокортикоидами (преднизолон до 1 мкг/кг или дексаметазон 4 мг внутримышечно). В экстренных случаях при угрозе асфиксии показано наложения трахеостомы.

На вторые сутки от момента введения радиоiodа назначают леотироксин натрия (L-тироксин", Эутирокс*, Баготирокс* и др.) в средней дозе 2-2,5 мкг/кг (у детей - до 3 мкг/кг). Целевой уровень супрессии ТТГ у пациентов с экстратиреоидной инвазией и/или наличием регионарных метастазов в лимфатические узлы должен составлять $\leq 0,1$ мЕд/л в течение 5 лет. У больных с отдаленными метастазами супрессивный режим гормонотерапии должен сохраняться постоянно. Допустимо назначение терапии левотироксином натрия в заместительном режиме при ремиссии заболевания, при распространенности опухолевого процесса T1-2N0M0 и доказанном отсутствии отдаленных метастатических очагов. В процессе супрессивной терапии левотироксином натрия рекомендован профилактический прием препаратов кальция с целью снижения риска остеопороза, особенно у женщин в период постменопаузы, а также пациентов старшей возрастной группы.

При наличии отдаленных метастазов радиоiodотерапию выполняют повторно. Используют высокие активности ^{131}I - от 3,0 до 7,4 ГБк (81-200 мКи) для взрослых, 50-74 МБк/кг - для детей. Лечение проводят с интервалом 3-6 мес до исчезновения накопления изотопа в патологических очагах и снижении содержания тиреоглобулина (≤ 2 нг/мл) и антител к нему (≤ 100 ЕД/мл) в сыворотке крови. При достижении суммарной введенной активности ^{131}I > 22 ГБк (600 мКи) и сохраняющемся накоплении в метастатических очагах и/или патологических уровнях онкомаркеров требуется индивидуальный подход. Возможно динамическое наблюдение на фоне постоянной

супрессивной гормонотерапии. Активная тактика при прогрессировании клинически значимых очагов опухоли подразумевает либо продолжение радиойодтерапии, либо назначение ингибиторов тирозинкиназ (сорафениб или ленватиниб), либо комбинацию этих методов.

Наблюдение за пациентами с местнораспространенными формами дифференцированного рака щитовидной железы в период клинико-лабораторной ремиссии осуществляют пожизненно. Каждые 6 мес выполняют контрольное исследование содержания ТТГ, тиреоглобулина и антител к нему в сыворотке крови, УЗИ шеи: рентгенографию грудной клетки в двух проекциях проводят ежегодно, остеосцинтиграфию - по показаниям.

Контрольную сцинтиграфию с ^{131}I / ^{123}I после проведения абляции или по завершении радиойодтерапии отдаленных метастазов проводят через 6 мес. В эти же сроки выполняют контрольные анализы крови на ТТГ, тиреоглобулин и антитела к нему, а также УЗИ шеи.

Полное излечение оценивают не ранее чем через 6 мес после радиойодабляции или ближайшего курса радиойодтерапии по следующим критериям:

- отсутствие очагового накопления ^{131}I / ^{123}I при сцинтиграфии всего тела;
- содержание тиреоглобулина в сыворотке крови ≤ 2 нг/мл при нормальном содержании антител к нему (менее 100 ЕД/мл);
- отсутствие признаков местного рецидива опухоли, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Злокачественные опухоли головы и шеи. Под ред. М.А. Кропотова, С.О. Подвязникова, С.Б. Алиевой, А.М. Мудунова. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США). М.: АБВ-пресс, 2011 5.
- 2 Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А. и др. Рак гортани. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. С. 209–212 6.
- 3 Jones T.M., De M., Foran B. et al. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. J Laryngol Otol 2016;130 (Suppl S2):S75–82 7.
- 4 Fleming A.J. Jr, Smith S.P. Jr, Paul C.M. et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. Laryngoscope 2007;117:1173–9 8.
- 5 Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018
- 6 Болотина Л. В., Владимирова Л. Ю., Деньгина Н. В., Новик А. В., Романов И. С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 71–82