

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ



Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

10 2013г.

Регистрационный № 039-0413

МЕТОД РАДИОЙОДТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ
ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
инструкции по применению

Учреждение-разработчик:

Государственное учреждение образования “Белорусская медицинская академия последипломного образования”

Авторы:

д.м.н., профессор Ю.Е. Демидчик, О.А.Барановский

Минск, 2013

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич
04.10.2013
Регистрационный № 039-0413

**МЕТОД РАДИОЙОДТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ
ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

инструкции по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. Ю.Е. Демидчик, О.А. Барановский

Минск 2013

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен комплекс составляющих метода селективной внутритканевой радионуклидной терапии йодом ^{131}I (РЙТ) в лечении диссеминированных форм рака щитовидной железы (РЩЖ) у детей и подростков.

Применение РЙТ позволяет снизить частоту рецидивов, уменьшить количественные и качественные показатели инвалидизации в данной возрастной группе, оптимизировать затраты на лечение, реабилитацию с сокращением сроков инвалидности и соответственно размеры выплат пособий.

Инструкция предназначена для врачей-онкологов, врачей-радиационных онкологов и врачей-хирургов в отделениях клиник, онкологических диспансерах на этапах лечения детей и подростков с отдаленными метастазами дифференцированного РЩЖ (ДРЩЖ).

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Данные амбулаторной карты и истории болезни: особенности диагностики заболевания, тип выполненного хирургического лечения, результаты морфологии (TNM стадирование), рентген-компьютерных снимков зон метастазирования, сцинтиграммы всего тела с ^{131}I (СВТ), мониторинг уровня опухолевого маркера тиреоглобулина (ТГ).

2. Ультразвуковой аппарат с датчиком 7,5–12 МГц.

3. Лабораторное оборудование и реагенты для определения уровня гормонов в сыворотке крови.

4. Защитное оборудование: «активные» койки с спецканализацией, защитные ширмы, экраны, сборники отходов, средства индивидуальной защиты: шапочки, воротники, фартуки.

5. Радиометрическое/графическое оборудование: калибратор активности изотопов, (-радиометр, одно- или двухдетекторный томограф/(-камера).

6. Лекарственное средство: соль натрия йодида, меченная йодом ^{131}I .

7. Дозиметр (-излучения).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применение РЙТ в лечении отдаленных метастазов ДРЩЖ у детей и подростков после оперативного лечения является обязательным и имеет следующие показания:

- завершение абляции остатков тиреоидной ткани, за исключением случаев папиллярной микрокарциномы (T1N0M0);

- радикальная или паллиативная терапия радиойодпозитивных метастазов и/или локорегиональных рецидивов и резидуальных опухолей.

Без обеспечения первого достоверно и эффективно нельзя обеспечить второе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Отсутствие верификации диагноза.

2. Общее тяжелое состояние пациента, обусловленное основным и сопутствующими заболеваниями (индекс Карнофского менее 40).

3. Гипо-, апластическое состояние костного мозга.
4. Заболевания печени, почек (почечная, печеночная недостаточность с нарушением выделительной функции).
5. Острая язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
6. Туберкулез легких в активной фазе при наличии отдаленных метастазов в легких.
7. Беременность и лактация (подростки).
8. Неконтролируемое поведение при психиатрических заболеваниях.
9. Инфекционные заболевания.
10. Распад опухоли с угрозой кровотечения.
11. Снижение уровней: гемоглобина менее 80 г/дл, лейкоцитов $3,0 \times 1000$ и тромбоцитов менее 100×1000 , не купирующиеся медикаментозно.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. Особенности и основы использования йода ^{131}I

Терапевтическое применение ^{131}I обеспечивается его радиофармакокинетикой и физическими свойствами. Изотоп ^{131}I распадается с испусканием сложного спектра β -излучения с максимумом энергии 606 килоэлектронвольт (кэВ) и выходом 89,2%. Спектр (β -излучения ^{131}I имеет пик по энергии в 364 кэВ. Лечебное действие обеспечено β -излучением с пробегом в тканях 0,5–3 мм. Присутствие γ -квантов в большей степени используется для осуществления дозиметрического контроля и получения информации о распределении I в организме при сцинтиграфии всего тела. Период полураспада ^{131}I в 8,04 дня обеспечивает подведение значительной дозы в небольшой временной интервал.

РЙТ основана на избирательной концентрации и длительном удержании ^{131}I опухолевой тканью, сохраняющей гормонообразовательную функцию. Метаболизм йода и интенсивность его накопления в опухоли ниже, чем в нормальной щитовидной железе (ЩЖ). Указанное свойство присуще новообразованиям, в структуре которых имеются коллоид-образующие фолликулы. К ним относятся высокодифференцированные варианты РЩЖ: папиллярный и фолликулярный. Слабым захватом ^{131}I характеризуются Гюртле-клеточные карциномы, низкодифференцированные варианты фолликулярного рака и некоторые варианты папиллярного рака.

2. Радиойодтерапия

Радиойодтерапия является одним из обязательных этапов в комплексном лечении ДРЩЖ в послеоперационном периоде и проводится с целью: уничтожения остатков тиреоидной ткани, поиска и лечения регионарных рецидивов, резидуальных опухолей и радиойодпозитивных метастазов. Уничтожение остаточной тиреоидной ткани ЩЖ повышает как чувствительность последующего СВТ, так и специфичность ТГ для выявления злокачественных очагов во время дальнейшего наблюдения. Облучение микроскопических очагов злокачественной ткани с их последующей деструкцией позволяет снизить частоту рецидивов. Большая вводимая терапевтическая активность I при РЙТ значительно повышает чувствительность СВТ, что обеспечивает визуализацию патологических структур неопределяемых с диагностическими активностями I или другими методами

обследования.

РЙТ имеет значительно больший потенциал в сравнении с наружной дистанционной лучевой терапией, т. к. при последней считается достаточным для радикального лечения подведенной дозы в 70 Грей (Гр). Однако введение 3700–5550 МегаБеккерелей (МБк) ^{131}I создает поглощенную дозу на опухоль-мишень в диапазоне 500–2500 Гр.

Принципиально планирование РЙТ состоит из определения разовых активностей на курс лечения, продолжительности временного интервала между курсами и установления критериев окончания лечения.

С целью эффективного лечения отдаленных метастазов у детей и подростков сначала достигается уничтожение всех радиойодпозитивных включений на шее с расчетом активности на курс РЙТ, исходя из результатов радиойодтеста. После абляционного курса РЙТ для лечения диссеминированного процесса используется следующий расчет активности: 100 МБк на килограмм массы тела ребенка или подростка, но не более 6–7,5 ГигаБеккерелей (ГБк). Интервал между курсами РЙТ подбирается индивидуально для каждого пациента со средними значениями 6–8 мес. Сокращение времени между курсами не рекомендуется, т. к. необходимо время для возвращения функциональной дифференцировки опухолевой ткани, обеспечивающей дальнейшее накопление ^{131}I , а также полного восстановления функции костного мозга и других органов от лучевого воздействия после предшествующей РЙТ.

2.1. Обязательные условия

Предварительной предпосылкой к РЙТ является максимально возможное радикальное хирургическое удаление основной ткани щитовидной железы с опухолевым очагом и морфологическое подтверждение наличия ДРТПЖ.

Развивающийся гипотиреоз приводит к закономерному раздражению передней доли гипофиза и, как следствие, увеличению в сыворотке крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Так, спустя 4 недели последний достигает значений **25–30 mU/L**, чем повышает йоднакопительную/гормонообразовательную функцию как резидуальной ткани ЩЖ, так рецидивов и метастазов. Уровень концентрации ТТГ в сыворотке крови **30 mU/L** и более является обязательным условием выполнения РЙТ.

Прием тиреоидных гормонов, средств с высоким содержанием атомарного йода нарушает механизм РЙТ и снижает ее эффективность. В связи с чем за 10–14 дней до РЙТ и на время лечения пациент переводится на диету с низким содержанием йода. Необходимо также получение информации о предшествующем приеме йодсодержащих лекарственных средств и наличии процедур с йодсодержащими препаратами в анамнезе.

2.2. Предлучевая подготовка к РИТ

Включает в себя комплекс мероприятий, направленных на исключение возможных противопоказаний к РИТ. Основными являются анамнестические, клинические данные и результаты обследования. Выполняется следующее обследование: анализ крови на гормоны (ТТГ, ТГ); общие анализы крови и мочи; биохимический анализ крови с определением уровней белка, мочевины, билирубина, кальция и фосфора; ультразвуковое исследование области шеи и региональных

лимфатических узлов; компьютерная томография органов грудной клетки и зон метастазирования; исследование функции внешнего дыхания; осмотр отоларинголога по показаниям; консультация гинеколога (исключение беременности у подростков) и электрокардиографическое исследование.

В послеоперационном периоде с целью максимально быстрого завершения абляции резидуальной тиреоидной ткани (т. к. без ее достижения невозможно своевременное диагностирование и эффективное лечение метастатического процесса) выполняется радиоiodтестирование, результаты которого обеспечат выбор активности ^{131}I для первого курса РЙТ.

2.2.1. Радиоiodтест

Данное радиометрическое исследование — определение поглощения ^{131}I , дает оценку степени функциональной активности возможной резидуальной ткани в ложе щитовидной железы на шее. Методика основана на регистрации через 24 ч от момента введения ^{131}I процента его накопления в ложе щитовидной железы на шее, вступающего в организме человека в тот же метаболический процесс, что и его стабильный аналог. Измеренные значения сравнивают с величиной введенной активности, измеряемой в фантоме, и рассчитывают количество накопления препарата в процентном отношении. Этот показатель определяет значение активности для первого абляционного курса РЙТ.

Применяемое лекарственное средство — соль натрия йодида, меченная I. Величина вводимой активности составляет от 3 до 10 МБк ^{131}I .

Исследование накопления ^{131}I проводится с помощью гамматирорадиометра/(-радиометра, который представляет собой одноканальную диагностическую установку или аналогичную аппаратуру с пиком по энергии 364 кэВ и окном в 20%.

Методика радиоiodтеста. Вводимая форма I предварительно замеряется в течении 1 мин по количеству набранных импульсов в фантоме шеи на зафиксированном расстоянии от 15 до 24 см. Пациент натошак принимает перорально капсулу ^{131}I (жидкая форма может вводиться внутривенно) с 1–2 стаканами воды. При тех же геометрических условиях и за то же время производят радиометрию фантома с фоновой активностью. Через 24 ч исследование производят в положении пациента сидя с незначительно запрокинутой головой. Датчик центрируется на известном расстоянии от передней поверхности шеи над областью расположения щитовидной железы. Центр детектора (-радиометра соответствует расположению основания перстневидного хряща. Осуществляется замер числа импульсов в течение 1 мин. Затем измеряется счет фонового излучения с фантома шеи при тех же условиях.

Принцип анализа информации. Результаты рассчитывают по формуле:

$$X = ((\text{ИЩЖ} - \Phi) / (\text{ИА} - \Phi) \times 100\%),$$

где ИЩЖ — число импульсов с области щитовидной железы;
Φ — число импульсов естественного радиоактивного фона;
ИА — число импульсов отведенной активности ^{131}I ;
X — искомое значение в процентах.

Возможно выведение результата на дисплей устройства с указанием цифровых значений автоматически по модулю программы.

Возможные ошибки метода. Определение степени поглощения ^{131}I щитовидной железой информативно в 70%. Ошибки возможны в следующих случаях: неточности в укладке пациента и центрировании датчика, несоблюдении одинаковых условий при измерении радиоактивности щитовидной железы и фантома, некачественном вычитании фона.

Интерпретация результатов. Если через 24 ч в области шеи накапливается более 20%, то должен быть обсужден вопрос о повторном хирургическом вмешательстве с максимальным удалением резидуальной тиреоидной ткани. При отсутствии субстрата операции (остаточная ткань ЩЖ не визуализируется ни сонографически, ни клинически, ни сцинтиграфически) размер активности определяется решением консилиума, но выбранное значение должно составлять не более 1 ГБк ^{131}I . При накоплении ^{131}I в остатках тиреоидной ткани выше 1% показаны курсы РЙТ с расчетом терапевтической активности ^{131}I на курс. Данные представлены в таблице.

Таблица — Распределение активности ^{131}I от результата радиойодтеста

Процент накопления ^{131}I через 24 ч	МБк на кг массы тела
<5	≈50
5–10	≈25
10–20	≈15

2.3. Методика введения терапевтических активностей ^{131}I

Подготовка пациента. Введение осуществляется натощак. За 30 мин до приема ^{131}I назначаются лекарственные средства, обволакивающие слизистую оболочку желудка, и антиспазматические препараты в стандартных возрастных дозировках (алюминия фосфат, метоклопрамид, и др.).

Техника введения. Введение лекарственного средства (соли натрия йодида меченного ^{131}I) должно быть осуществлено в условиях специально оборудованных радиологических отделений, имеющих право на работу с ^{131}I с соблюдением национальных требований радиационной безопасности.

Прием соли натрия йодида меченного ^{131}I осуществляется перорально (через рот) путем проглатывания обычного вида и размеров желатиновых капсул, содержащих на внутренней поверхности адсорбированную соль радиоактивного элемента. Капсулы без вкуса и запаха проглатываются натощак, не разжевывая и запиваются 1–2 стаканами воды. В исключительных случаях возможно использование жидкой формы лекарственного средства с аналогичными характеристиками, после чего необходимо хорошо прополоскать полость рта водой, а последнюю сразу проглотить. Прием пищи разрешается через 2–3 ч. Этапы техники приема капсульной формы:

- 1) приглашение пациента в процедурную блока открытых источников ионизирующего излучения;
- 2) подача капсулы в защитном контейнере из хранилища в процедурную;
- 3) вскрытие свинцового контейнера с фиксацией капсулы индивидуальным

аппликатором;

4) измерение активности капсулы в дозкалибраторе и распечатка цифровых значений замера;

5) введение капсулы per os пациенту и прием последним стакана жидкости;

6) сопровождение пациента в активную палату;

7) регистрация процедуры в истории болезни.

Используется дозкалибратор — калибратор активности изотопов с настройкой на энергетический пик по ^{131}I в 364 кэВ и окно 20%.

2.4. Радиационная безопасность при РЙТ

Пациент должен находиться только в активной палате с ограничением передвижения и индивидуальным ежедневным интратерапевтическим контролем с 3-х сут закрытого режима (посещения исключаются). По достижении значений мощности дозы (-излучения в 3 микроЗиверта (мкЗв) в ч на расстоянии 1 м от пациента возможно изменение режима на свободный (п. 48 гл. 10 Норм радиационной безопасности, 2000).

Выведение ^{131}I осуществляется с мочой, калом, слюной, потом и выдыхаемым воздухом. В результате пациент может загрязнить окружающие его предметы ^{131}I : ткань одежды, постель, стены и личные вещи — все, с чем осуществляется контакт, поэтому каждый пациент может брать с собой только строго необходимые личные вещи и должен быть обеспечен госпитальным комплектом белья. С целью обеспечения радиационной безопасности пациент должен придерживаться определенных норм и правил поведения.

2.5. Посттерапевтическое обследование

Цель и принцип методики. СВТ в посттерапевтическом периоде является важным диагностическим инструментом для визуализации: резидуальной тиреоидной ткани и/или опухоли, регионарных и отдаленных функционирующих метастазов. Чувствительность СВТ зависит от введенной активности ^{131}I , предварительной подготовки пациента и качественных настроек оборудования. СВТ является обязательной процедурой и выполняется всем пациентам.

Условия проведения СВТ. Последняя проводится на 3–8-й день после приема радиофармпрепарата или при остаточной активности в теле 40–100 МБк по ^{131}I , что ориентировочно соответствует мощности дозы (-излучения в 2–6 мкЗв/ч на расстоянии 1 м от пациента. Непосредственно перед исследованием освобождается толстый кишечник и мочевого пузырь.

Применяемая аппаратура. Исследование осуществляется на одно- или двухдетекторном томографе/(-камере в автоматическом режиме.

Методика обследования. Стандартным является положение обследуемого лежа на спине с незначительным разгибанием в шейном отделе позвоночника. Детектор аппарата устанавливается на минимально возможном расстоянии от поверхностей тела пациента. Технические параметры исследования на (-камере: высокоразрешающий высокоэнергетический коллиматор, матрицы: 512×512 на статическое исследование и 1024×1024 при обследовании всего тела; стандартный набор импульсов на поле видения в 150000–200000; регистрируют сцинтиграфическое изображение распределения радиойода во всем теле в передней и

задней проекции со скоростью сканирования от 8–16 см/мин; с пиком по энергии в 364 кэВ и окном 20%. Обязательным является выполнение дополнительных статических сцинтиграмм с зон высокого риска метастазирования — области шеи и легких. Приоритетно применение протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии зон метастазирования в стандартном режиме.

Возможные ошибки метода. Определение распределения поглощения ^{131}I во всем теле информативно в 90% не ранее чем через 48 ч от введения последнего. Возникновение ошибок возможно в следующих случаях: неточности в укладке пациента, его неподготовленность к исследованию, контаминации одежды и тела ^{131}I , несоблюдение технических параметров сканирования.

Интерпретация результатов. При СВТ после введения терапевтической активности обнаруживаются недиагностированные рецидивы или метастазы. Чувствительность СВТ составляет 96%, специфичность — 100%, точность — 97%. Корректная интерпретация изображения требует высокой квалификации врача и знаний физиологических законов распределения радиойода и артефактов. Необходимо знать, что ^{131}I может накапливаться в органах и тканях, не пораженных опухолью, т. е. давать ложноположительный результат. К патологическим радиойодпозитивным включениям относятся фокусные и/или диффузные накопления ^{131}I в зонах, не относящихся к физиологической фиксации. Данная картина требует проведения в дальнейшем адьювантных курсов радиойодтерапии для девитализации отдаленных метастазов после завершения абляции резидуальной тиреоидной ткани. Радиойоднегативная СВТ является одним из объективных достоверных признаков излечения — достижения ремиссии. После описательной части СВТ должно быть заключение со сравнительным анализом с предшествующими СВТ и соотношением с сонографическими, рентгенологическими данными.

2.6. Критерии и оценка достижения эффекта РИТ

Оценка эффективности РИТ осуществляется по следующим критериям:

- 1) визуализирующиеся изменения по распределению ^{131}I на СВТ: снижение активности включения и уменьшение количества вплоть до исчезновения радиойодпозитивных патологических включений;
- 2) изменения, выявленные при рентгенологическом исследовании органов и тканей — зон метастатического поражения;
- 3) динамике цифровых значений уровня ТГ в сыворотке крови.

Представленные три основных критерия лежат в основе градации категории ремиссии процесса: полная, частичная и стабилизация. К полной ремиссии относятся пациенты с негативной картиной на СВТ и рентгенограммах, с уровнем ТГ в сыворотке крови в 1 нг/мл и менее. К частичной ремиссии относятся пациенты с негативной картиной на СВТ и рентгенограммах, с уровнем ТГ в сыворотке крови от 1 до 10 нг/мл. К стабилизации процесса относятся пациенты с позитивной и/или негативной картиной на СВТ и рентгенограммах и уровнем ТГ в сыворотке крови более 10 нг/мл.

Наблюдение за детьми и подростками с диссеминированным процессом осуществляется в течение 10 лет после достижения ремиссии с выполнением СВТ с активностью не менее 300–400 МБк ^{131}I через 1 год, затем раз в 2 года и

последующем раз в 3 года.

2.7. Показания к прекращению РЙТ

Абсолютным показанием к прекращению лечения ^{131}I является наличие радиойоднегативной картины на СВТ со снижением в динамике уровня ТГ в сыворотке крови в гипотиреозе (ТГ определяется при предлучевой подготовке). Контроль отсутствия патологических радиойодпозитивных структур в теле должен быть осуществлен через 6–12 мес. после последнего курса РЙТ посредством выполнения СВТ с диагностической активностью 300–400Бк, выполняемой через 48 ч от введения ^{131}I .

После РЙТ повышенная концентрация ТГ в крови может оставаться достаточно длительно, его полное отсутствие наблюдается не всегда. При понижении уровня ТГ в динамике РЙТ не требуется, но при динамическом увеличении ТГ, подозрении рецидива и/или прогрессировании опухоли показано повторное лечение радиойодом с активностью не меньшей, чем при последнем курсе лечения.

Продолжительность лечения отдаленных метастазов и требуемая для этого суммарная активность ^{131}I не являются фиксированными. Радиойодтерапия может растягиваться на годы, а общая активность йода достигать 60 ГБк и более. Однако по достижении суммарной введенной активности по ^{131}I в 18,5 ГБк решение о выполнении дальнейшего лечения радиойодом должно быть принято консилиумом с оценкой показателей: динамики картины включения ^{131}I в метастазах, рентгенологических данных о состоянии очагов поражения и легочной паренхимы, результатов мониторинга уровня ТГ в гипотиреозе и показателей функции внешнего дыхания. Дальнейшие курсы проводятся до получения эффекта или достижения предела суммарной активности в 37 ГБк. Решение о проведении каждого последующего курса должно быть принято также консилиумом с оценкой выше приведенных параметров. Данные мероприятия нацелены на профилактику развития одного из возможных осложнений — фиброза легких.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Возможно развитие лучевого гастрита, эзофагита, сиалоаденита, тиреоидита в остатках ткани; фиброза легких при их поражении ОМ; анемия, лейко- и тромбоцитопения; нарушение менструального цикла и олигоспермия у подростков.

Пути устранения. При развитии лучевого гастрита, эзофагита проводится консервативная терапия по общим подходам к данной патологии.

Проявления тиреоидита в резидуальной ткани щитовидной железы купируются местным применением охлаждающих компрессов (на 10–15 мин с перерывом на 30 мин обернутый тканью хладагент или грелка со льдом) и назначения общей противовоспалительной терапии.

При сиалоадените для снижения опухоли слюнных желез местно используются охлаждающие компрессы (на 10–15 мин с перерывом на 30 мин обернутый тканью хладагент или грелка со льдом), самомассаж желез в течение 10–15 мин после приема пищи, с повторением 4–6 раз/сут (направление массажных движений внутренней поверхностью ладоней осуществляется снизу вверх и от ушной раковины вперед к носу) с постоянной стимуляцией саливации.

Угнетение функции гонад у подростков в первые 2 мес. носят транзиторный характер и не требуют специальной терапии.

При развитии лучевого фиброза легких в следствие их метастатического поражения проводится терапия с использованием препаратов, улучшающих обменные процессы, бронхо- и спазмолитики, а также с ангиопротекторным, антиоксидантным и антигипоксическим действием.

Проявления анемии, лейко- и тромбоцитопении купируются, как правило, самостоятельно, при их выраженности проводится консервативная терапия на общих основаниях.