

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО
РЪКОВОДСТВО ПО НУКЛЕАРНА
МЕДИЦИНА

I. Радиофармацевтици за терапевтични цели

¹³¹I-НАТРИЕВ ЙОДИД

1. МЕТАБОЛИТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ДИФЕРЕНЦИРАНИ КАРЦИНОМИ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

Най-често карциномът на щитовидната жлеза е първичен тумор и много рядко – вторичен. За първи път е описан от Cortum в 1793 г. Той е сравнително рядко заболяване, но с повсеместно разпространение и обхваща до около 1% от онкологично болните. За социалната значимост на заболяването говори и фактът, че се наблюдава предимно в млада и работоспособна възраст, най-често от 20 до 60 години. Етиологията на тиреоидния карцином е неизяснена, но той по-често се развива на базата на предшестваща струма, радиационни облъчвания в шийната област, на някои възпалителни процеси. От друга страна, йоддефицитни състояния, хормонални нарушения, и някои генетични фактори се явяват също предпоставка за туморна дегенерация. През последното десетилетие в цял свят се наблюдава нарастване на честотата на диференцираните карциноми поради повишаване прецизността на диагностиката и повишаване на хирургичната активност при ранните карциноми (т.н инциденталом).

Диференцирани карциноми на щитовидната жлеза са папиларен и фоликуларен.

Това е най-често срещания хистологичен подвид – около 70% от всички случаи на тиреоиден карцином. Засяга предимно хора в млада възраст – до 40 години са 60-70% от заболялите. Туморът обикновено се открива след тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) на възел в щитовидната жлеза или ТАБ на променен шиен лимфен възел (метастаза). Симптоматиката при тиреоидния карцином се определя от степента на измененията в щитовидната жлеза и от локализацията на метастазите. Началните форми протичат безсимптомно и се характеризират от наличието само на възел (нодул) в щитовидната жлеза. По-късно се наблюдават увеличени шийни лимфни възли, компресия в шийната област, промяна в гласа, дразнеща кашлица, дисфония или дисфагия като късни симптоми. Тиреоидният карцином протича най-често с еутиреоидно общо състояние, където симптомите от общ характер са нехарактерни. Рядко се наблюдава хипотиреоидно състояние на щитовидната жлеза.

Лечението на карцинома на щитовидната жлеза е комплексно. То включва провеждане на оперативна намеса, по индикации-метаболитна радионуклидна терапия с ¹³¹йод и супресивна, а при контрол на заболяването доживотна заместителна хормонална терапия.

Лечението с ¹³¹I-натриев йодид се провежда като:

- Радиойодалация (унищожаване) на тиреоиден остатък след тотална тиреоидектомия.

- Радиойодтерапия/лечение на рецидиви и метастази от диференциран карцином на щитовидната жлеза (фоликуларен, папиларен, Хъртъл целуларен карцином), които натрупват (¹³¹)I.

Специфичните индикации за приложение или неприложение на ¹³¹I се базират на стратификация на риска (нисък, умерен, висок), съобразно хистология, специфика в ангажирането на налични метастази в регионалните лимфните възли, стадия, серумни нива на тиреоглобулин и анти тиреоглобулинови антитела и са обект на динамична преоценка.

Абсолютна контраиндикация за неговото провеждане е бременността. Ако пациентката кърми – кърменето се спира дефинитивно.

Рядко се явяват странични ефекти от лечението, които включват отпадналост, сухота в устата и др. Специфични странични ефекти са лъчевия тиреоидит и лъчевия сиалоаденит. Рядко се наблюдава миелосупресия при рутинно прилаганите активности, но тя следва да се има предвид при пациенти с ексцесивно костно засягане. След прилагане на многократни и високи активности при множествени белодробни метастази може да се развие радиационна пулмофиброза. В тези случаи

може да се обсъди определяне на лечебната активност чрез дозиметрично планиране. Приложението на ^{131}I във високи дози има стохастичен канцерогенен ефект, свързан най-вече с повишена честота на хематологични неоплазми. Абсолютният риск обаче е много малък, особено при аблативни дозови режими и не е категорично доказан за високите терапевтични активности.

Подготовката на пациента включва:

- Осигуряване на серумно ниво на TSH > 30 U/l посредством спиране на субституиращата терапия с LT4 за 4 - 6 седмици или замяната на LT4 с LT3 за минимум две седмици и спиране на последния за 2 седмици или след приложение на рекомбинантен TSH. При прилагане на рекомбинантен TSH не се налага прекъсване на субституиращото лечение. При абсолютна невъзможност за осигуряване на таргетни нива на TSH (например наличие на голям тироиден остатък при пациент с контраиндикации за оперативно лечение или иноперабилност) йод-лечение може да се приложи и под тези нива.
- Минимум 30 дни преди лечението да не са прилагани йодсъдържащи рентген-контрастни материали.
- Изключване на седативни и сънотворни или съдържащи йод лекарства.
- Изключване на йодсъдържащи храни
- Предтерапевтично определяне на серумни нива на TSH, Tg (тиреоглобулин) и AntiTG (антитиреоглобулинови антитела)

Препоръчаната активност на ^{131}I за радиойодаблация е 1850 - 3700 MBq еднократна активност, до обща активност от 11,1 - 25,9 GBq (per os в капсула или течна форма на гладно). Изчаква се 4 - 6 седмици след оперативната интервенция за осигуряване на подходящ TSH > 30 U/L. Не се препоръчва предлечебна сцинтиграфия, освен в специфични клинични ситуации.

Пациентите се настаняват в стационар - изолационна стая (активен блок) със самостоятелен санитарен възел. Пациентите се подлагат на дозо-редуциращ режим за намаляване натрупването на радиойода в нормалните тъкани и органи. Първите 24 - 48 часа следва да се приемат по-големи количества течности, увеличаване честотата на микцията 10-12 пъти дневно, очистителни медикаменти, увеличаване на слюноотделянето чрез различни сиалогогни средства. Профилактиката на радиационния сиалоаденит за недопускане на радиационна ксеростомия се препоръчва да започне още в първите 24 часа от приема на радиойода.

Болните трябва да останат в стационар до спадане на активността под 800 MBq, което се определя чрез дозиметриране на 1 м от тялото до мощност на дозата под 40 mSv/h

Сцинтиграфската оценка и стадиране се извършва чрез натрупаната терапевтичната активност ^{131}I до 5 - 8 ден след приема и е особено важно за допълнително стадиране и реално определяне на мишената на радиойодаблацията. Това може да стане чрез целотелесно скениране и СПЕКТ/СТ.

Проследяването се извършва по алгоритъм за контролиране на дозата. Левотироксин се предписва до постигане на лека супресия на TSH. 10-12 м след лечението се извършва отчитане на ефекта от лечението чрез целотелесно скениране и/или СПЕКТ/СТ с 74-370 MBq ^{131}I , при ендогенно или медикаментозно стимулиран TSH > 30 U/l заедно с серумен тиреоглобулин и тиреоглобулинови антитела. След лечението пациентът се рекласифицира в ниска, умерена или висока рискови групи за терапевтично поведение или наблюдение.

2. МЕТАБОЛИТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Тиреотоксикозата включва група заболявания - най-често Базедова болест, токсичен аденом и токсична полинодозна струма, които се характеризират с повишена секреция на тиреоидни хормони. Жените боледуват 7 пъти по-често от мъжете. Засяга най-често хора на възраст между 20 и 40г. Понастоящем се приема автоимунна генеза на заболяването, с фамилно предразположение.

Повишеното производство на тироидни хормони води до повишен тъканен метаболизъм и кислородна консумация. При 70-90% от пациентите има увеличена щитовидна жлеза (гуша), ендокринни очни симптоми (екзофталм), болните са неспокойни, често с тахикардия. Диагнозата се поставя с помощта на хормонални изследвания на серумните нива на TSH, fT4, fT3.

Съществуват три основни лечения на тиреотоксикозата-медикаментозно (с тиреостатици), хирургично и чрез метаболитна радионуклидна терапия.

Метаболитната радионуклидна терапия с ^{131}I се прилага във всички случаи, при които медикаментозното/оперативното лечение не е ефективно или болния/лекуващият лекар се отказват от него. Контраиндикации за прилагането му са бременността и кърменето. Има някои данни за увеличение на честотата на раковите заболявания, левкемия и мутации при хора, което налага това лечение да се прилага много внимателно при деца над 10 г. и млади хора, имайки предвид по-голямата чувствителност на детските тъкани и по-голямата продължителност на живот. Непосредствените страничните ефекти от терапията са редки и могат да включват лека отпадналост и сухота в устата. По-съществени са страничните ефекти, предизвикани от отделянето на тироидни хормони при деструкцията на жлезата в хода на лечението, поради което лечение се предприема при еутиреоидно или леко хипертиреоидно състояние или след претретиране с други медикаменти.

Обичайната подготовката на пациента за метаболитната терапия е следната:

- Спиране на тиреостатичната терапия 2 - 7 дена преди лечението, в зависимост от използвания тиреостатик.
- Минимум 30 дни преди лечението да не са прилагани йодсъдържащи контрастни рентгенови материали.
- Изключване на седативни и сънотворни или съдържащи йод лекарства.
- Да се изключат йодсъдържащи храни.
- Приемът на йода се провежда на гладно
- В някои случаи се налага предварително провеждане на сцинтиграфско изследване на щитовидната жлеза за обективизиране на причината за хипертиреоидното състояние (не е необходимо при дифузна хипертиреоидна струма-Базедова болест).

Усложненията от терапията могат да са: хипотиреоидизъм, тиреотоксична криза, преходна левкопения и рядко - радиационен гастрит, паротит, алергични реакции, екзацербация на екзофталма. Хипотиреоидизмът сам по себе си може да се разглежда и като крайна цел на лечението.

Прилаганата терапевтична радиоактивност от ^{131}I -натриев йодид се приема през устата като течност или в капсули, най-често е от 185 до 740 MBq и се определя от тежестта на заболяването. При регистриране на мощност на дозата над 40 mSv/h на 1 метър разстояние от пациента същият се хоспитализира. Лечението се счита за ефективно, когато се постигне елиминиране на хипертиреоидизма (до степен на еутиреоидизъм или хипотиреоидизъм), Проследяването включва периодично определяне на серумните нива на TSH, fT4, fT3, както и при нужда-сцинтиграфия на щитовидната жлеза.

^{89}Sr -хлорид или ^{153}Sm -EDTMP

МЕТАБОЛИТНА ТЕРАПИЯ ПРИ БОЛКОВ СИНДРОМ ОТ КОСТНИ МЕТАСТАЗИ

Това лечение се прилага при множествени костни метастази с болков синдром от рак на простатата, гърдата, белия дроб и др., неповлияващ се от аналгетици, бифосфонати и лъчелечение. Препоръчват се радиофармацевтици, които са чисти бета-лъчители, които не облъчват костния мозък с големи дози и рядко имат миелосупресиращ ефект.

Основното показание за това лечение е рефрактерна на лечение болка от костни метастази, с постигане на симптоматичен болкоуспокояващ ефект. Контраиндикации за неговото приложение са:

- детската възраст
- пациенти с данни за сериозен риск за костния мозък и при брой на левкоцитите под 2400 и тромбоцитите под 60 000.
- компресия от метастаза на гръбначния мозък.
- пациенти, не повлияни от предходна метаболитна терапия с ^{89}Sr -хлорид или $^{153}\text{Sm-EDTMP}$.

Странични ефекти на тази терапия могат да бъдат: засилване на болката в първите дни и хематологична токсичност - тромбоцитопения и левкопения.

Подготовката на пациента включва :

- предварително проведена костна сцинтиграфия.
- спиране на терапията с калциеви продукти /бифосфонати / поне две седмици преди апликацията
- тромбоцитен брой по-голям от 60 000, левкоцитен брой > 2400 и хемоглобин >100 g/L

Радиоактивността, която се прилага е 150 MBq (2MBq/kg) за ^{89}Sr -хлорид или 2,5 - 3 GBq (37 MBq/kg) за $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ чрез бавно венозно инжектиране.

При прилагане на $^{153}\text{Sm EDTMP}$ наличната гама-емисия позволява визуализиране на натрупването чрез скелетна сцинтиграфия с оглед визуализиране разпределението на радиофармацевтика в скелета (наличие и на гама-емисия). Ефективността на лечението се оценява по степента на повлияване на костната болка, както и серийни провеждани костни сцинтиграфии ако е необходимо.

Radium (Ra^{223}) dichloride

Това е първият радиофармацевтик, излъчващ α -лъчи, разрешен за терапевтични цели в онкологията, одобрен от FDA (15.05.2013) и EMA (13.11.2013)

За разлика от всички предходни радиофармацевтици, които се използват за палиативно лечение, основното показание на Ra-223 е клинично приложение за дефинитивна радионуклидна терапия на костна метастатична болест поради доказан антитуморен ефект. Радий-223 се използва–като монотерапия или в комбинация с LHRH (luteinising hormone releasing hormone) аналози, локално лъчелечение или радиохирургия. Прилага се за лечение на метастатичен рефракторен рак на простатата, симптоматични костни метастази, които са в прогресия след най-малко 2 проведени линии на хормонална терапия. Не трябва да се използва Ra-223 в комбинация с друга системна

терапия, различна от LHRH аналози, или в рамките на 5 дни от прекратяване на абиратерон ацетат и преднизон / преднизолон.

Контраиндикации:

- Наличие на висцерални метастази
- Не трябва да се използва Ra-223 в комбинация с/или в рамките на 5 дни от прекратяване на лечение с абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон
- Не трябва да се използва Ra-223 в комбинация с други системни терапии, различни от LHRH аналози.
- Влошен хематологичен статус на болните. Преди първото приложение абсолютният брой на неутрофилите трябва да бъде $> 1.5 \times 10^9/l$, на тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$ и хемоглобин $> 10,0 \text{ g/dL}$. Преди поредното прилагане стойностите на неутрофилите трябва да бъдат $> 1.0 \times 10^9/l$, на тромбоцитите $> 50 \times 10^9/l$. Ако въпреки полагането на стандартите грижи, стойностите на тези показатели не се възстановят до нормалните в рамките на 6 седмици след последното приложение на $^{(223)}\text{Ra}$ -дихлорид, по-нататъшното лечение с този радионуклид трябва да се провежда само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.
- Хематологична токсичност след предходна цитотоксична химиотерапия и/или лъчелечение.
- Нарушен костномозъчен резерв при болни с напреднала дифузна вторична инфилтрация на костната система, т.нар. “superscan”.
- Болест на Крон и улцерозен колит.
- Нелекувана компресия на гръбначния мозък.
- Нелекувани костни фрактури.
- Остеонекроза на челюстта след предшестващо лечение с бифосфонати (напр. золедренова киселина).
- Този радиофармацевтик може да съдържа до 2.35 mmol (54 mg) натрий в една доза, което трябва да се има пред вид при болни, подложени на диета с контролиран прием на натрий.

Странични ефекти:

- Най-чести странични ефекти- диария, гадене, повръщане
- Най-сериозни странични ефекти- хематологична токсичност, предизвикваща тромбоцитопения и неутропения.

Подготовка на пациента:

- Провеждане на костна сцинтиграфия, за да се определи степента на разпространение на костната метастатична болест в скелета, необходима за преценка ефективността на метаболитната радионуклидна терапия при проследяване на болния
- Прекратяване на терапията с препарати, съдържащи калций, фосфор или витамин D една седмица преди терапия с (^{223}Ra) -дихлорид.

- Определяне хематологичния статус на болния: преди първата апликация на радиофармацевтика абсолютният брой на неутрофилите трябва да бъде $> 1.5 \times 10^9/l$, на тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$, хемоглобин $> 10,0 \text{ g/dL}$.

Радиофармацевтик: Radium (Ra^{223}) dichloride

Индикаторна активност: 55kBq/kg телесно тегло.

Процедура (начин на приложение): бавна, венозна апликация (до 1 минута). Венозният катетър или канюла трябва да се промиват с изотоничен разтвор на натриен хлорид 9mg/ml (0.9%) преди и след инжектиране на радионуклида. Целият курс на лечение включва 6 венозни инжекции, които се аплицират през интервал от 4 седмици. Не се налага хоспитализация. Необходимо е спазване на мерките за радиационна безопасност и лична хигиена.

II. Радиофармацевтици за диагностични цели

Techetium (^{99m}Tc) се използва за костно мозъчно сканиране, скениране на възпаления в области извън корема, лимфно скениране, белодробна перфузионна сцинтиграфия, веносцинтиграфия, миокардно изображение, изображение на тумори в гърдата.

Fludeoxyglucose (^{18}F) се използва при томографии с позитронни емисии при възрастни и педиатрични пациенти; онкологични диагностични процедури, при които диагностичната цел е повишен приток на глюкоза в определени тъкани.

Sodium iodine (^{123}I) се използва за откриване на загуба на функционални краища на допаминергични неврони в стриатума при възрастни пациенти с клинично неясен Паркинсонов синдром.

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и поред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставкане на лекарствени продукти от списък по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствени продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.