

ГУ – Медицинский  
радиологический научный  
центр РАМН, Обнинск

## РАДИОЙОДТЕРАПИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.И. Гарбузов, Б.Я. Дроздовский, А.А.Родичев, О.В. Тимохина,  
Н.В.Подольхова

*Радиойодтерапия  
заболеваний щитовидной  
железы основана на  
механизме активного  
транспорта I-131 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*

### Радиационная физика и биологические эффекты радиойода

В настоящее время известен ряд изотопов йода с массовыми числами от 120 до 139 и периодами полураспада от 2,7 с (I-139) до 60 дней (I-125). Фактически, в настоящее время наиболее востребованы три радиоизотопа йода и используются в медицине: I-123 для *in vivo* и I-125 для *in vitro* диагностических процедур и I-131 для терапевтических целей.

I-131 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 I-131 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 I-131 стал применяться при лечении карцином щитовидной железы.

Для диагностических целей радиоактивный йод вводится в организм человека в небольших количествах, носящих название индикаторных доз (обычно 0,5-5,0 мкКи). По весу I-131 вводится в столь небольшом количестве, что это не отражается на обменных процессах стабильного йода. Так, в 1 мкКи I-131 содержится  $8,1 \cdot 10^{-9}$  мг йода. Очевидно, что общее содержание этого элемента в организме после введения радиоактивного йода практически не изменится.

Радиойодтерапия заболеваний щитовидной железы основана на механизме активного транспорта I-131 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 I-131 в этих тканях оказывается во много раз больше концентрации в крови. Разрушающее действие I-131 вызывают бета-частицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях. 90 % энергии распада бета-частиц в ткани поглощается в пределах 1-2 мм. Таким образом, разрушающее действие радиоактивного йода ограничивается тканью, которая активно его накапливает. Близлежащие ткани остаются практически не поврежденными. Гамма-кванты, испускаемые I-131, не оказывают заметного биологического действия (из-за своей высокой проникающей способности), но позволяют следить за местопребыванием и количеством радиойода в организме. Накопившийся в тканях I-131 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.

### Радиационные риски и безопасность радиойодтерапии

По сравнению с внешним облучением, внутреннее облучение радионуклидами менее радиотоксично в расчете на грей (рад), потому что их излучение про-

исходит медленно в течение определенного времени. При применении I-131 лучевая доза на все тело складывается из гамма-излучения, испускаемого от накопленного радионуклида в щитовидной железе, крови и мочевом пузыре. Исключительные случаи лейкемии наблюдаются у пациентов, неоднократно получавших высокие дозы I-131 для лечения рака щитовидной железы, преимущественно в детском возрасте. Нет доказательств генетических дефектов, связанных с радиоiodтерапией у потомства. Однако в течение последнего десятилетия опасности, связанные с загрязнением окружающей среды, стали основной проблемой для беспокойства. Радиационные риски, связанные непосредственно с лечением I-131 больных, включены в потенциальные риски лучевых нагрузок для населения. Мнения относительно радиационных рисков и нормы радиационной безопасности различаются по обеим сторонам Атлантики и даже в пределах Европейского Союза. Однако разумные компромиссы найдены и выражены в нормах, позволяющих регламентировать лучевые нагрузки на население и персонал при проведении радиоiodтерапии пациентам, которые представляют относительно ограниченный риск по сравнению с общей проблемой загрязнения окружающей среды.

### Радиоiodтерапия рака щитовидной железы

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 или околототальное хирургическое удаление щитовидной железы, выполняемое квалифицированным хирургом, – необходимый первый шаг в лечении рака щитовидной железы. Применение радиоiodа показано как для абляции остатков ткани щитовидной железы после субтотального или околототального удаления органа по поводу многофокусного, инвазивного рака, так и для лечения регионарных и отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы.

Ретроспективные исследования показали, что послеоперационная абляция остатков щитовидной железы у больных с дифференцированной карциномой щитовидной железы размером больше 1-1,5 см с метастазами в шейные лимфатические узлы или без них значительно снижает смертность, а также достоверно снижает частоту рецидивов или развития отдаленных метастазов рака щитовидной железы по сравнению с больными, получающими только лечение тиреоидными гормонами.

Применение радиоактивного йода обосновано:

- избирательным накоплением йода клетками щитовидной железы и высокодифференцированных опухолей;

- возможностью достижения высокой поглощенной дозы в очаге накопления при минимальном повреждающем действии на окружающие ткани;
- отсутствием осложнений, обратимостью побочных реакций при введении лечебных активностей.

### Основными целями радиоiodтерапии являются:

1. Разрушение остаточной тиреоидной ткани и опухоли, при невозможности удалить их оперативным путем.

2. Удаление субстрата, синтезирующего тиреоглобулин, определение которого в дальнейшем наблюдении позволяет корректно использовать его содержание в сыворотке крови в качестве опухолевого маркера.

3. Обнаружение и последующая терапия метастазов дифференцированного рака щитовидной железы, в том числе не выявляемых при рентгенографии.

Радиоiodтерапия является методом выбора при лечении отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы. Успешность этого лечения зависит от накопления радиоiodа в метастазах. Для этого после тиреоидэктомии необходимо создать условия дефицита йода в организме, исключая из употребления на 2-3 недели продукты и лекарственные препараты, содержащие йод, бром, а также условия для эндогенной стимуляции тиреотропного гормона (концентрация в сыворотке > 30 нЕ/мл), отменяя тиреоидные гормоны за 3 недели при приеме тироксина, или за 2 недели – триiodтиронина.

*Перед лечением радиоактивным йодом проводится обследование, включающее:*

- диагностическое сканирование с  $^{131}\text{I}$  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);
- ультразвуковое исследование области шеи (брюшной полости и других органов по показаниям);
- общий и биохимический анализ крови, определение ТТГ, свободного Т4, тиреоглобулина (ТГ), антител к ТГ;
- рентгенография или компьютерная томография легких (костей скелета по показаниям).

В последние годы широко используется для диагностических исследований с йодом-131 рекомбинантный ТТГ (pТТГ). Он позволяет проводить это исследование, не прекращая прием тироксина, без длительной подготовки и пребывания в состоянии гипотиреоза. Использование pТТГ также может быть полезно и при радиоiodтерапии у отдельных больных.

Радиоiod в виде водного раствора натрия йодида ( $\text{Na}^{131}\text{I}$ ) или в капсуле принимается внутрь, после чего пациента помещают на «закрытый режим» в специализированную палату, из которой воздух и канализационные стоки подвергаются дезактивации. Ежедневно проводится радиометрия тела. При снижении мощности дозы до уровня, установленного нормами радиационной безопасности больной принимает душ и переодевается

в чистую одежду, после чего проводится компьютерная скintiграфия всего тела, позволяющая определить распределение и выявить очаги патологического накопления. 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  $\text{Na}^{131}\text{I}$  с интервалом 3-6 месяцев проводится при выявлении очагов гиперфиксации радиойода до их полного исчезновения.

Полное излечение оценивается по следующим критериям:

- отсутствие очагового накопления радиойода при скintiграфии всего тела;
- уровень ТТГ в сыворотке крови с интервалом 3-6 месяцев  $< 2$  нг/мл;
- отсутствие ультразвуковых и/или рентгенологических признаков рецидива опухоли и метастазов РЩЖ.

Отдаленные метастазы – основная причина смерти при дифференцированных формах рака щитовидной железы. Почти 10 % пациентов с папиллярным раком и до 25 % – с фолликулярным имеют отдаленные метастазы. Приблизительно половина отдаленных метастазов диагностируется при первичном обращении. Отдаленные метастазы встречаются чаще у пациентов после 40 лет. 5-летняя выживаемость больных, у которых метастазы способны накапливать йод-131 и достигалась полная ремиссия, составляет 96 %, 10-летняя – 93 %. В то время как при отсутствии ремиссии 5-летняя выживаемость не превышает 37 %, 10-летняя – 14 %.

При изучении характера отдаленного метастазирования 914 больных, наблюдаемых в клинике МРНЦ РАМН, в возрасте от 4 до 73 лет, у 331 (27 %) пациента были отдаленные метастазы рака щитовидной железы в легкие. Метастазы рака щитовидной железы в легкие наиболее часто – 179 (55 %) случаев – сочетались с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Метастатическое поражение только легких без регионарных и отдаленных метастазов других локализаций имели 40 (12 %) пациентов. Сочетание метастатического поражения легких и костей скелета наблюдали у 18 (5%) больных. Различные варианты сочетания метастазов рака щитовидной железы в легкие с метастазами других локализаций встречались у 94 (28%) больных. Из редких локализаций метастазирования отмечали метастазы в печень, почки, головной мозг, подкожную жировую клетчатку, парафаренгиальные, подмышечные, забрюшинные лимфатические узлы. В группе больных с метастазами в легкие и средостение полный эффект лечения достигнут у 54,7% пациентов, стабилизация отмечена у 15,9%, которые на мо-

мент анализа находятся в процессе лечения. Суммарные активности за период лечения составили от 140 до 2390 мКи  $^{131}\text{I}$ . Показатели 5-ти и 10-летней выживаемости больных – 97,6 и 88,8 % соответственно.

Метастазы в кости рака щитовидной железы представляют сложную проблему для полного излечения. Проанализированы результаты лечения 103 больных в возрасте от 20 до 73 лет с метастазами в кости рака щитовидной железы при гистологическом подтверждении высокодифференцированного варианта первичной опухоли. Фолликулярный рак был выявлен у 70 (69 %) пациентов при метастатическом поражении только скелета и у 57 (55 %) больных при сочетании метастазов в костях с метастазами в лимфатические узлы шеи, средостение, легкие, печень и другие органы. Срок наблюдения составил от 1 года до 12 лет. Средняя продолжительность жизни больных раком щитовидной железы с изолированным поражением скелета составила 7,9 лет, пациентов с сочетанием метастатического процесса в костях и других органах – 9,4 года. Применение радионуклидной терапии в комплексном лечении этого тяжелого контингента больных улучшает показатели 5-ти и 10-летней выживаемости до 59,6 и 44,8 % соответственно.

Достоверно выше эффективность комбинированного лечения рака щитовидной железы при проведении радиойодтерапии в ранние сроки после хирургического этапа. Как следствие уменьшается вероятность развития рецидива заболевания, повторных оперативных вмешательств, сопровождающихся повышенным риском осложнений в виде травматизации возвратных нервов и паращитовидных желез. Кроме того, радиойодабляция позволяет на ранних этапах выявлять и успешно лечить отдаленные метастазы еще до их рентгенологического выявления. Наиболее эффективно лечение больных с легочными метастазами и одиночными костными метастазами, не выявляемыми при рентгенографии. Радиойодтерапия у пациентов с крупноузловыми метастазами в легкие или множественными метастазами в кости имеет меньшую эффективность.

Таким образом, радиойодтерапия играет ключевую роль в комбинированном лечении дифференцированного рака щитовидной железы, она показана пациентам с отдаленными метастазами и потенциально высоким риском рецидива опухоли. Применение радиойодтерапии возможно только после тотального или околототального удаления щитовидной железы, регионарных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы через 3-4 недели, и/или после отмены тироксина за 3 недели или трийодтиронина – за 2 недели до лечения. Активное накопление радиойода обеспечивается правильной подготовкой и позволяет разрушить остаточную тиреоидную ткань, очаги опухоли и метастазы, не удаленные оперативным путем.

## Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (Ред) Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. – 2005. – С.112-115.

2. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Гарбузов П.И., Фадеев В.В. Рак щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.51, № 4. – С. 43-53.
3. Гарбузов П.И. Алгоритмы диагностики и лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы // Клиническая тиреология. – 2003. – Т. 1, № 3. – С.63-67.
4. Родичев А.А. Радиойодтерапия дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков. – Дисс... канд. мед. наук. – Обнинск, 2003.
5. Тимохина О.В. Радиойодтерапия в комбинированном лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы с метастазами в кости. – Дисс... канд. мед. наук. – Обнинск, 2003.
6. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma // Endocr. practice. – 2001. – Vol.7, №3. <http://www.aace.com/>
7. American Thyroid Association. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / Thyroid. – 2006. – Vol. 16. – № 2.
8. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer / Am. J. Med. 1994. – Vol.97. – P.418-428.
9. Maxon H.R., Englaro E.E., Thomas S.R. et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer—a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients / J. Nucl. Med. – 1992. – Vol.33. – P.1132-1136.
10. Mountford P.J., Temperton D.H. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection 1990 / Eur. J. Nucl. Med. – 1992. – № 9. – P.77-79.
11. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. – Vol.1. – 2001. <http://www.nccn.com/>
12. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Dralle H., Elisei R., Smit J.W.A, 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. – 2006. – Vol.154. – P.787-803.
13. Schlumberger M.J. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status / J. Endocrinol. – Invest. – 1999.22(Suppl. 11). – P.3-7.
14. Sberman S.I., Brierley J.D., Sperling M. et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment—initial analysis of staging and outcome / Cancer. – 1998. – Vol.83. – P.1012-1021.

Поступила в редакцию 03.03.2007 г.