

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

РЕФЕРАТ

Применение радиойодтерапии в лечении рака щитовидной железы

Работу выполнила:

Клинический ординатор

Атаманова Евгения Алексеевна

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение
2. Физические и биологические эффекты
3. Радиационная безопасность при проведении радиойодтерапии.
4. Рак щитовидной железы
5. Заключение
6. Список литературы

ВВЕДЕНИЕ

Зарождение радиойодтерапии началось в 1895 г., когда было обнаружено, что щитовидная железа (ЩЖ) содержит большое количество йода, а двадцатью годами позже было продемонстрировано экспериментально, что ЩЖ активно захватывает йод из циркулирующей крови. В 1923 г. Henry Plummer (Клиника Мейо, США) доказал эффективность назначения йода больным тиреотоксикозом после операции в целях предотвращения тиреотоксического криза. В том же 1923 г. György Hevesy разработал принципы использования радиоактивных субстанций (“трассеров”) для изучения биологических процессов, но прикладные исследования в то время были ограничены лишь природными радиоактивными изотопами. Прорыв в этой области состоялся в 1934 г., когда Enrico Fermi путем облучения α -частицами алюминиевой фольги получил 22 новых радиоактивных изотопа, среди которых были радиоактивные изотопы йода. Идея использования радиоактивного йода для изучения ЩЖ прозвучала в докладе “Что физики могут сделать для биологии и медицины”, который представил 12 ноября 1936 г. в Гарвардской медицинской школе президент Массачусетского технологического института (МИТ) профессор Karl Compton. В числе авторов доклада были врачи-эндокринологи: профессора Howard Means и Saul Hertz из Массачусетского многопрофильного госпиталя (ММГ). В конце лекции медики задали профессору Комптону вопрос о возможности использования радиоактивных изотопов йода в клинической медицине. Он сообщил им о работе E. Fermi, о которой медики ничего не слышали. В результате физический (МИТ) и медицинский (ММГ) институты решили объединить усилия в целях производства и применения радиоактивных изотопов йода для прикладных медицинских целей [1].

2. Физические и биологические эффекты

Радиойодтерапия (радиоактивным йодом-131) является основным методом лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами, позволяя у 90% больных достичь 10-летней выживаемости без прогрессирования. Однако у 25–66% больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдаленными метастазами имеется первичная или развившаяся в процессе лечения частичная или полная резистентность к терапии радиоактивным йодом-131, 10-летняя выживаемость этой подгруппе составляет около 10%.

Под дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к терапии радиоактивным йодом, понимается присутствие опухолевого очага, который не накапливает радиоактивный йод при радиоактивном сканировании, выполненном на фоне обедненной йодом диеты и адекватного уровня ТТГ либо на фоне стимуляции рекомбинантным человеческим ТТГ. В настоящее время в Российской Федерации приняты следующие критерии рефрактерности к радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы, которые совпадают с рекомендациями Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций:

- наличие ≥ 1 очага дифференцированного рака щитовидной железы, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого на КТ/МРТ/18ФДГ-ПЭТ, не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательна с использованием однофотонной эмиссионной КТ/КТ;
- доказанное согласно системе RECIST 1.1 прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес. на фоне радиойодтерапии активностями не менее 3,7 ГБк при условии полноценной абляции остатка щитовидной железы;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи).

Дополнительно важно выделить группу пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом, которым по каким-либо причинам невозможно выполнить тиреоидэктомию, при этом проведение радиойодабляции также противопоказано. Тактику лечения таких больных нужно выбирать по тем же принципам, что и у пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы [2].

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, три радиоизотопа йода наиболее востребованы и используются в медицине: I-123 для *in vivo* и I-125 для *in vitro* диагностических процедур и I-131 для терапевтических целей [3]. 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 $8,1 \times 10^{-9}$ мг йода. Очевидно, что общее одержание этого элемента в организме после введения радиоактивного йода практически не изменится [1,3].

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 избирательно поглощать йод, концентрация I-131 в щитовидной железе оказывается во много раз больше концентрации в крови.

Разрушающее действие I-131 на ткань щитовидной железы вызывают бетачастицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях. 90% энергии распада бета-частиц в тиреоидной ткани поглощается в пределах 1-2 мм. Таким образом, разрушающее действие радиоактивного йода ограничивается тканью щитовидной железы. 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 щитовидной железы, 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. В зависимости от введенной дозы достигается цель лечения – уменьшение продукции гормонов щитовидной железы и/или разрушение ткани щитовидной железы [3,5,6].

3. Радиационная безопасность при проведении радиойодтерапии.

По сравнению с внешним облучением, внутреннее облучение радионуклидами менее радиотоксично в расчете на грей (рад), потому что их излучение происходит медленно в течение определенного времени. Единица СИ для поглощенной дозы – Грей (Гр); 1 Грей=100 рад. Эквивалент дозы, используемый для оценки биологических последствий радиации в различных тканях – зиверт (Зв); 1 Зв=100 бэр. Количество радиоактивности выражается в мегабеккерелях (МБк); 1 милликюри (мКи) равняется 37 МБк. При применении I-131 лучевая доза на все тело складывается из гамма-излучения, испускаемого от накопленного радионуклида в щитовидной железе, крови и мочевом пузыре. [1,3]. Радиойодтерпия не повышает риски канцерогенеза или опасных генетических дефектов. Доза на гонады при радиойодтерапии не превышает 2 сГр, что намного ниже, чем при выполнении рентгенографии поясничного отдела позвоночника, внутривенной урографии или ирригоскопии с барием. Многие люди боятся радиоактивности. В психологическом отношении существует больше опасений выпить стакан воды, содержащей радиойод, чем пройти рентгенологическое исследование. Так, простое рентгеновское

исследование и компьютерная томография часто имеют большую эффективную эквивалентную дозу, чем многие обычно используемые радионуклиды [3,4].

Риск развития опухоли намного ниже при применении I-131, по сравнению с рентгеном. Это подтверждают отдаленные результаты 6 многолетнего опыта лечения I-131 сотен тысяч больных с гипертиреозом. Риски развития рака щитовидной железы и лейкемии, любого другого рака и генетических или эмбриональных дефектов не существенны после применения радиоiodа. Лейкемия при лечении I-131 больного тиреотоксикозом развивается не чаще, чем при использовании тиреостатиков и/или операции.

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 [2,3]. 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 [3].

4.Рак 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

радиойода 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 [3].

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 [3,6].

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 [3].

Основными целями радиойодтерапии являются:

- Разрушение остаточной тиреоидной ткани и опухоли, при невозможности удалить их оперативным путем.
- Удаление субстрата, синтезирующего тиреоглобулин, определение которого в дальнейшем наблюдении позволяет корректно использовать его содержание в сыворотке крови в качестве опухолевого маркера.
- Обнаружение и последующая терапия метастазов дифференцированного рака щитовидной железы, в том числе не выявляемых при рентгенографии [3].

Полное излечение оценивается по следующим критериям:

- отсутствие очагового накопления радиойода при скинтиграфии всего тела;

- уровень ТГ в сыворотки крови с интервалом 3-6 месяцев <2 нг/мл;
- отсутствие ультразвуковых и/или рентгенологических признаков

рецидива опухоли и метастазов РЩЖ [3].

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% [5,6].

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 момент анализа находятся в процессе лечения. Суммарные активности за период лечения составили от 140 до 2390 мКи 131I.

Показатели 5- и 10-летней выживаемости больных – 97,6% и 88,8% соответственно [5,6].

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- и 10-летней выживаемости до 59,6% и 44,8% соответственно. [4,5,6]

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 [3,5,6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, радиоiodтерапия играет ключевую роль в комбинированном лечении дифференцированного рака щитовидной железы, она показана пациентам с отдаленными метастазами и потенциально высоким риском рецидива опухоли. Применение радиоiodтерапии 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 радиоiodа обеспечивается правильной подготовкой и позволяет разрушить остаточную тиреоидную ткань, очаги опухоли и метастазы, не удаленные оперативным путем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. История появления терапии радиоактивным йодом. П.О. Румянцев, С.В. Коренев // КЭТ. 2015. №4.

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-poyavleniya-terapii-radioaktivnym-yodom>

2. Вестник рентгенологии и радиологии. Том X. - М.: Государственное издательство медицинской литературы, 2018. - 592 с.
<https://elibrary.ru/contents.asp?id=34066196>

3. Основы медицинской радиобиологии /Под ред. И.Б. Ушакова. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2016. – 225 с.
<http://kingmed.info/media/book/4/3929.pdf>

4. Медицинская радиология. – Л.Д. Линденбратен, Ф.М. Лясс – Москва, «Медицина», переиздание 2017г. – 368 с. : ил. <https://drivems.by/new/wp-content/uploads/Lindenbraten-KorolyukMeditsinskayaradiologiya-i-rentgenologiya.pdf>

5. Терапевтическая радиология. Национальное руководство. – А.Д. Каприн, Ю.С. Мардынский - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 704 с.
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446584.html>

6. Клиническая радиология. — Под редакцией А.Е. Сосюкина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 224 с.
<https://www.mmbook.ru/catalog/rentgenologija/103137-detail>