

История медицины

История появления терапии радиоактивным йодом

Румянцев П.О.¹, Корнев С.В.²¹ ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва² Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград

В статье освещается история изобретения и клинического использования терапии радиоактивным йодом для лечения больных диффузным токсическим зобом и дифференцированным раком щитовидной железы. В 1923 г. Henry Plummer настоятельно рекомендовал назначать стабильный йод после операции больным диффузным токсическим зобом в целях предотвращения развития тиреотоксического криза. Радиоактивные изотопы йода впервые были получены Enrico Fermi в 1934 г. в лабораторных условиях. Клиническое применение радиоактивного йода началось с 40-х гг. прошлого столетия. В 1940 г. было экспериментально показано, что щитовидная железа при болезни Грейвса может захватывать до 80% введенной активности радиоioda. Первым врачом, применившим в январе 1941 г. радиоактивный йод для лечения пациентов с болезнью Грейвса, был Saul Hertz. Впервые для лечения больного с метастазами дифференцированного рака щитовидной железы радиоактивный йод был применен Samuel Seidlin в марте 1943 г. В России радиоiodотерапию больным диффузным токсическим зобом и дифференцированным раком щитовидной железы начали применять с 1982 г. в Медицинском радиологическом научном центре, г. Обнинск (тогда — Институт медицинской радиологии АМН СССР).

Ключевые слова: радиоiodотерапия, история, диффузный токсический зоб, дифференцированный рак щитовидной железы.

The history of radioiodine therapy beginnings

Rumiantsev P.O.¹, Korenev S.V.²¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation² Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

This report contains historical review of radioiodine therapy invention and clinical implementation for the treatment of patients with diffuse toxic goiter and differentiated thyroid cancer. In 1923 Henry Plummer has strongly recommended to prescribe stable iodine in patients with Grave's diseases after surgery in order to prevent thyrotoxic storm. Radioactive isotopes of iodine for the first time were obtained by Enrico Fermi in 1934 in laboratory. Clinical implementation of radioiodine was started in 40th years of past century. In 1940 experimentally have been shown that thyroid gland with Grave's disease accumulated as much as 80% of radioiodine administered activity. Saul Hertz was the first physician who used radioactive iodine in January, 1941 with purpose to treat diffuse toxic goiter patients. Samuel Seidlin was first who used radioiodine in March, 1943 to treat patient with functioned differentiated thyroid cancer metastases. In Russia radioiodine treatment of patients started since 1982 in Medical Radiological Research Centre (former Institute of Medical Radiology), Obninsk.

Key words: radioiodine therapy, Grave's disease, differentiated thyroid cancer, history.

Список сокращений:

ЩЖ — щитовидная железа

ДРЩЖ — дифференцированный рак щитовидной железы

МИТ — Массачусетский технологический институт

ММГ — Массачусетский многопрофильный госпиталь

NIH — National Institutes of Health

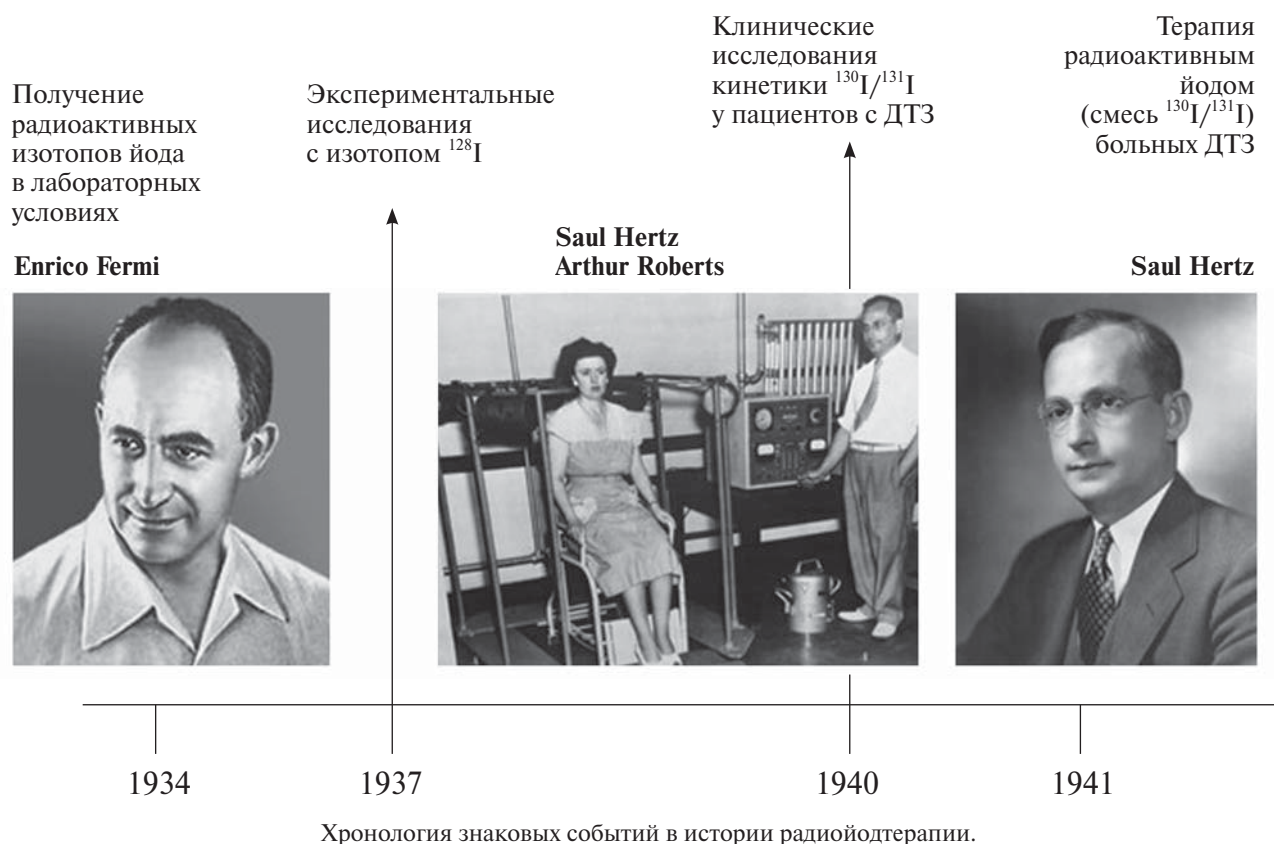
JAMA — Journal of American Medical Association

FDA — Food and Drug Administration

В 1895 г. 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 Е. 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. МИТ делегировал в рабочую группу молодого физика Arthur Roberts, а со стороны ММГ включился вышеупомянутый врач-эндокринолог S. Hertz. Первый эксперимент (на кроликах) с использованием изотопа ^{128}I был выполнен в конце 1937 г. Исследования выполнялись небольшой активностью ^{128}I , период полураспада которого составляет 25 мин. Несмотря на это, результаты исследования позволили экспериментально подтвер-

дить, что ЩЖ активно захватывает йод. Для дальнейших исследований требовались долгоживущие изотопы йода, получаемые с помощью циклотрона. Это отчасти послужило обоснованием строительства на базе МИТ нового циклотрона исключительно для медицинских целей, который начал работать с 1940 г. А. Roberts и S. Hertz изучали захват длительноживущих изотопов йода (^{130}I и ^{131}I) у пациентки с гипертиреозом и обнаружили, что ЩЖ накопила около 80% введенной активности. На циклотроне можно было нарабатывать лишь смесь радиоактивных изотопов йода: ^{130}I (период полураспада 12 ч) и примерно 10% ^{131}I (период полураспада 8 дней). Изначальной задачей коллектива было лишь изучение физиологии ЩЖ, но уже к 1941 г. появилось желание лечить радиоактивным йодом пациентов с гипертиреозом.

К началу 40-х гг. прошлого столетия благодаря накопленному хирургическому опыту смертность после операций на ЩЖ была около 2% в специализированных клиниках, но никого не удивляла частота смертельных исходов 6–8%. Поэтому столь востребован был поиск альтернативных и более безопасных способов лечения тиреотоксикоза.



Обоснованием потенциальной эффективности ^{130}I и ^{131}I служило то, что распад этих изотопов сопровождается β -излучением довольно высокой энергии (300–600 кЭв), а при наличии высокого захвата (до 80%) йода тиреоидными клетками при гипертиреозе можно ожидать высокой дозы облучения уже на 1–2-й день после введения.

S. Hertz первым в мире назначил радиоактивный йод (смесь изотопов ^{130}I и ^{131}I) пациентке с болезнью Грейвса в январе 1941 г. и продолжил лечить по одному пациенту в месяц. До конца 1941 г. им было пролечено 8 человек. Используемые активности варьировали от 55 до 230 МБк, в среднем составляли 144 МБк. Смещающим фактором было то, что S. Hertz назначал каждому пациенту большие дозы стабильного йода начиная с 1–3-го дня после радиойодтерапии. Он делал это по настоянию своего непосредственного руководителя профессора Means с целью защитить пациентов от тиреотоксикоза на тот случай, если лечение радиоактивным йодом не будет эффективным. Однако не было известно, могли ли влиять стабильный йод на деструктивный эффект йода радиоактивного. В мае 1942 г. S. Hertz представил результаты лечения 8 пациентов через как мини-

мум 3 мес наблюдения, которые оказались “как неудачными, так и успешными”. В это же время группа исследователей из Калифорнии (США) опубликовала свои результаты лечения радиоактивным йодом 3 пациентов. Нельзя сказать, что это вызвало какой-либо интерес, но это были первые публично представленные результаты успешного лечения гипертиреоза радиоактивным йодом. S. Hertz с коллегами продолжили лечить больных гипертиреозом ^{130}I до конца 1942 г. В январе 1943 г. S. Hertz был призван в армию и попросил Earle Chapman проследить за 24 пролеченными к тому времени пациентами. Когда E. Chapman принялся за дело, он понял, что в наблюдаемой группе пациентов невозможно разграничить эффект от ^{130}I и назначенного в последующем стабильного йода. Несмотря на изначальное сопротивление профессора Means, ему удалось настоять на том, чтобы пациенты получали ^{130}I без последующего назначения стабильного йода. В конце 1945 г. он опубликовал результаты исследования по 22 пациентам, пролеченным в 1943–1945 гг., в высокорейтинговом журнале JAMA. Вернувшись с войны, S. Hertz был очень разочарован, подумав, что E. Chapman пренебрег его поручением и присвоил себе результаты на-

блюдения за его пациентами. Это навсегда разрушило их дружеские отношения. S. Hertz быстро заканчивает обработку результатов наблюдения за группой своих пациентов, леченных в период 1941–1943 гг., и отправляет рукопись в тот же самый журнал (JAMA). В исследовании S. Hertz у 21 из 29 пациентов в исходе лечения развился эутиреоз. Сопоставимые результаты продемонстрировал E. Chapman в своей группе 22 пациентов, леченных также смесью радиоизотопов йода ($^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$), но без последующего приема стабильного йода. Терапевтические активности ^{130}I здесь были выше, и при том что период наблюдения был короче, у 4 пациентов развился гипотиреоз. Главный редактор журнала Morris Fishbein был озадачен тем, что оба манускрипта на одну и ту же тему были представлены одновременно из одного учреждения (ММГ). Но директор ММГ профессор Means заверил редакцию, что речь в них идет о разных группах пациентов. В итоге было принято положительное решение и обе работы опубликованы в одном номере журнала (JAMA, 11 мая 1946 г.) [1].

С 1946 г. для радионуклидной терапии стало возможно получение чистого ^{131}I , приемлемого по стоимости и удобного для клинического использования.

Первое клиническое применение радиоактивного йода для диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) связано с именем Samuel Seidlin, заведующего отделом эндокринологии в Montefiore Hospital (Нью-Йорк, США) [2]. В 1942 г. его попросили проконсультировать пациента (В.), который перенес тиреоидэктомию в 1923 г. по поводу “злокачественной аденомы”. После операции у пациента длительное время не было симптомов гипотиреоза. Во время осмотра пациента S. Seidlin обратил внимание на классические симптомы тиреотоксикоза, кроме того, пациент предъявлял жалобы на боли в пояснице. Из анамнеза он обратил внимание на то, что в 1939 г. пациенту была удалена пульсирующая опухоль в области 12-го грудного позвонка. При пересмотре препаратов совместно с патологом был подтвержден метастаз высокодифференцированной аденокарциномы ЩЖ.

К этому моменту (1942 г.) имелись лишь две публикации об опыте лечения радиоактивным йодом метастазов ДРЩЖ. С одной стороны, Hamilton и соавт. (1940) сообщили об отсутствии накопления радиойода ($^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$) в очагах опухоли (ДРЩЖ, 2 пациента) по сравнению с окружающей тиреоидной тканью. Применялся метод прямой (контактной) ауторадиографии путем изучения “засветки” фотопленки. Авторы пришли к выводу о нецелесообразности применения радиойода в терапевтических целях у больных ДРЩЖ. С другой стороны, в 1942 г. A. Keston и соавт. аналогичным методом обнаружили

накопление радиоактивного йода в метастатическом очаге ДРЩЖ у одного из пациентов, которому было предварительно назначено 10 мКи $^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$ [3].

Состояние пациента В. ухудшалось, появились признаки прогрессирования с метастатическим поражением легких и костей (череп, ребра, подвздошная кость). Заручившись поддержкой директора Montefiore Hospital M. Leiter и в сотрудничестве с медицинским физиком L.D. Marinelli из соседнего медицинского центра (позднее — Sloan-Kettering Memorial Centre) доктор Seidlin заказал наработку терапевтической активности 102 мКи смеси $^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$ в МТИ у профессора R.D. Evans за баснословные по тем временам 1 800 долларов США, которые он планировал покрыть в рамках своего научного гранта (NIH). В марте 1943 г. пациент В. получил первую лечебную активность радиойода ($^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$). Используя счетчик Гейгера, S. Seidlin и его коллеги смогли доказать накопление радиойода в проекции костных метастатических очагов. Предпринятые ими попытки поднять уровень тиреотропного гормона путем внутримышечного введения тиреотропина животного происхождения (экстракта бычьего гипофиза) не увенчались успехом. Однако гипертиреоз, вызванный функционирующими множественными метастазами, вскоре удалось подавить тироурацилом. В апреле и октябре 1945 г. проводятся еще два сеанса терапии смесью $^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$ с положительным клиническим эффектом: боли уменьшились, увеличилась масса тела, нарастал гипотиреоз. Рентгенологические исследования подтвердили регрессию опухолевых очагов [4]. Дозиметрические расчеты показали, что суммарная очаговая доза, которая пришлось на каждый из опухолевых очагов, в процессе лечения составила около 37 000 рад (370 Гр). В 1949 г. S. Seidlin и его коллеги сообщили, что по прошествии 6 лет после первой радиойодтерапии пациента В. у последнего полностью исчезли боли и восстановились опорные функции [5]. На рентгенограммах продемонстрировано полное исчезновение метастазов в легких, остаточные “тени” в проекции массивных костных метастазов. Лечение радиоактивным йодом пациенту В. было продолжено, но спустя 9 лет от начала радиойодтерапии (в 1952 г.) пациент скончался. При вскрытии был установлен анапластический рак.

В 1951 г. ^{131}I получил одобрение FDA для лечения заболеваний ЩЖ, и с этого момента началась “клиническая” история (рисунок). С середины 1950-х гг. терапия ^{131}I широко применяется как самостоятельный метод лечения ДТЗ и в комбинированной схеме (наряду с хирургией и супрессивной терапией левотироксином) лечения ДРЩЖ [6].

В эти же годы в СССР разработкой и внедрением радиоизотопных методов диагностики и лечения ДТЗ

активно занимались В.Г. Спесивцева и А.А. Атабек. С 1950 по 1954 г. радиоизотопное исследование йод-накопительной функции ЩЖ в клинике 1-го Московского медицинского института проведено более чем у 200 человек. К 1967 г. В.Г. Спесивцевой проанализирован опыт терапии радиоактивным йодом около 500 больных с тяжелыми формами тиреотоксикоза на фоне тяжелой сопутствующей патологии и/или рецидива тиреотоксикоза после оперативного лечения, что в конце 50-х — начале 60-х гг. рассценивалось как противопоказание к хирургическому лечению, имеющих высокий интра- и послеоперационный риск летальности. Несмотря на это, благодаря применению радиоактивного йода в этой прогностически неблагоприятной группе угрожающий жизни тиреотоксикоз удалось ликвидировать у 93,2% больных.

На терапию ^{131}I больных ДРЩЖ в СССР начали систематически приглашать с 1982 г. в специализированное отделение радиохирургического лечения открытыми радионуклидами на базе Института медицинской радиологии АМН СССР (сейчас — Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, г. Обнинск). До 2010 г. это подразделение, занимавшееся в основном радиойодтерапией больных ДТЗ и ДРЩЖ, было единственным на всю страну. К счастью, за последние пять лет в РФ появилось сразу несколько подразделений, где проводится терапия радиоактивным йодом (Москва, Архангельск, Красноярск, Челябинск, Тюмень и др.), что повысило доступность радиойодтерапии при лечении больных тиреотоксикозом и ДРЩЖ. С 2015 г. в ФГБУ ЭНЦ (ул. Дм. Ульянова, д. 11, корп. 2) начал функционировать отдел ядерной медицины, в котором имеется отделение радионуклидной терапии на 10 коек.

В заключение хотелось бы отметить возрастающую в ядерной медицине роль взаимодействия спе-

циалистов различных специальностей (врачи, биологи, медицинские физики, радиохимики), позволяющей повышать ее эффективность и безопасность путем внедрения инновационных технологий и персонализированных алгоритмов лечения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Поисково-аналитическая работа проведена в рамках реализации плановой научно-исследовательской деятельности учреждений, аффилированных авторам.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012;33(6):920-980. doi: 10.1210/er.2012-1030.
2. Siegel E. The beginnings of radioiodine therapy of metastatic thyroid carcinoma: a memoir of Samuel M. Seidlin, M.D. (1985–1955) and his celebrated patient. *Cancer Biother Radiopharm.* 1999;14(2):71-79. doi: 10.1089/cbr.1999.14.71.
3. Keston AS, Ball RP, Frantz VK, Palmer WW. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. *Science.* 1942;95(2466):362-363. doi: 10.1126/science.95.2466.362.
4. Leiter L, Seidlin SM, Marinelli LD, Baumann EJ. Adenocarcinoma of the thyroid with hyperthyroidism and functional metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1946;6(3):247-261. doi: 10.1210/jcem-6-3-247.
5. Seidlin SM, Rossman I, Oshry E, Siegel E. Radioiodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid: A six-year progress report. *J Clin Endocrinol Metab.* 1949;9(11):1122-1137. doi: 10.1210/jcem-9-11-1122.
6. Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: The beginning. *Seminars in Nuclear Medicine.* 1996;36(3):1955-1964. doi: 10.1016/S0001-2998(96)80020-1.

Румянцев Павел Олегович — д.м.н., заместитель директора по инновационному развитию, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии (ядерной медицины), ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия. **Корнев Сергей Владимирович** — д.м.н., директор Медицинского института на базе Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта, г. Калининград, Россия.

Для корреспонденции: Румянцев Павел Олегович — pavelrum@gmail.com