

# Радиоактивный йод против рака щитовидной железы

С. И. Рыбаков

К началу 40-х годов XX ст. диагноз рака любой локализации, в том числе щитовидной железы, почти всегда означал смертный приговор для больного. В то время отсутствовали эффективные методы ранней диагностики, а оперативные вмешательства не всегда позволяли обеспечить радикальное удаление первичного очага опухоли, тем более метастазов, наличие которых, особенно отдаленных, делало лечение вообще бесперспективным. Применение наружного рентгеновского облучения в качестве самостоятельной или адъювантной терапии оказывалось почти всегда безрезультатным. В полной мере сказанное относилось к злокачественным опухолям щитовидной железы. Определенные перспективы наметились после открытия эффекта искусственной радиоактивности и получения радиоактивных изотопов ряда элементов, в том числе йода, которые пытались использовать для диагностики и лечения некоторых заболеваний, в том числе рака щитовидной железы.

Первым попыткам лечения тиреоидного рака изотопами радиоактивного йода предшествовали исследования возможностей использования радионуклидов для диагностики и лечения патологии щитовидной железы, выполненные в двух авторитетных медицинских центрах США: Massachusetts General Hospital (MGH) в Бостоне и University of California в Беркли. В первом группа исследователей, возглавляемая эндокринологом S. Hertz и физиком A. Roberts, начиная с 1937 г. провела тщательное экспериментальное и клиническое исследование функционального состояния щитовидной железы с помощью изотопов радиоактивного йода и обосновала возможность применения их для лечения больных с гипертиреозом. В течение 1941 г. они провели лечение первых 8 больных, получив хорошие результаты. В дальнейшем количество пролеченных больных увеличивалось и к 1946 г. достигло 29 [1—4]. Параллельно клиницист J. Hamilton

и физик J. Lawrence в Беркли осуществили лечение трех пациентов также с хорошими результатами [5, 6].

S. Hertz в последнее десятилетие своей жизни, продолжая интенсивное изучение и разработку метода лечения гипертиреоза радиоактивным йодом, большое внимание уделял исследованиям возможностей применения радиоактивного йода для лечения рака щитовидной железы. В 1942 г. S. Hertz предложил Murkle Foundation, который финансировал выполнение исследований по гипертиреозу, перспективный план возможного применения радиоактивного йода при раке щитовидной железы. В последующие годы он опубликовал несколько работ по этой тематике и в 1946 г. в Бостоне организовал Radioisotope Research Institute с клиникой, лабораториями и филиалом в Нью-Йорке [7—10].

Клинические подходы к лечению рака щитовидной железы датируются началом 40-х годов прошлого столетия. J. Hamilton et al. [5, 6] впервые исследовали накопление йода-130/131 в щитовидной железе у двух, а потом еще у двух больных, оперированных по поводу рака. Больным перед операцией вводили радиоактивный йод в диагностической дозе и после тиреоидэктомии в удаленной железе с помощью метода контактной автордиографии проверяли накопление изотопа. Было обнаружено его накопление в здоровой ткани и крайне незначительное — в опухоли. Авторы сделали вывод о нецелесообразности применения радиоактивного йода в лечении рака щитовидной железы. В апреле 1942 г. A. Keston et al. [11] сообщили более обнадеживающие данные. У больного со множественными костными метастазами тиреоидной карциномы после резекции щитовидной железы с помощью счетчика Гейгера было обнаружено накопление изотопа только в одном узле. Впоследствии при аутопсии исследователи [12] установили, что все метастатические узлы имели характер недифференцированного рака, за исключением



*Dr. S. Seidlin*

вышеупомянутого, который оказался дифференцированным. Здесь наблюдается некоторое расхождение полученных данных с материалами, опубликованными позднее. R. Rawson et al. [13], ссылаясь на данные A. Keston, сообщили, что под их наблюдением находились трое больных: двое — с недифференцированным раком и один — с дифференцированным. Накопление изотопа было обнаружено только у больного с дифференцированной карциномой. Полученные данные свидетельствовали о возможности лечебного применения радиоактивного йода при определенных формах рака щитовидной железы. Интересные данные были получены L. Leiter et al. [14], которые наблюдали двух больных с функционирующими метастазами тиреоидного рака. У этих пациентов были выявлены изменения основного обмена, уровня холестерина, йода в плазме крови и экскреции радиоактивного йода, идентичные таковым при лечении тиреотоксического зоба тиаурацилом. Был сделан вывод, что поскольку нормальные и опухолевые клетки щитовидной железы одинаково реагируют на стабильный

(инертный) и радиоактивный йод, последний можно использовать для селективного облучения определенных типов рака щитовидной железы. У одного из наблюдаемых больных исследователи отметили трехлетний клинический эффект. Авторы исследования пришли к выводу, что захват изотопа метастазами бывает более интенсивным в случае удаления щитовидной железы.

В описываемых случаях для лечения применяли смесь йода-130 (период полураспада — 12,6 ч) и йода-131 (период полураспада — 8 сут) в различных соотношениях, полученную в циклотроне в результате бомбардировки теллурия ядрами дейтерия (дейтерон). Оба изотопа химически идентичны стабильному йоду и не могут быть разделены при использовании обычных химических или физиологических методов. Они обладают  $\beta$ -излучением (высокоскоростные электроны), которое вызывает интенсивную ионизацию тканей на глубину до нескольких миллиметров, и  $\gamma$ -излучением, обладающим большей проникаемостью, но малой ионизирующей активностью, но, тем не менее, достаточной, чтобы ее можно было определить с помощью счетчика Гейгера.

Несмотря на небольшой опыт изучения метаболизма и диагностических возможностей использования радиоактивного йода при раке щитовидной железы, была предпринята первая попытка лечения этой тяжелой тиреоидной патологии. Инициатором данного прорыва стал д-р Samuel Martin Seidlin, руководитель эндокринологической клиники в Montefiore Hospital (Нью-Йорк). S. Seidlin родился 1 мая 1895 г. в небольшом местечке в Днепропетровской области в небогатой семье S. Martin и S. Sima Seidlin, то есть в определенной степени его можно считать нашим соотечественником. Когда ему исполнилось 5 лет, семья в поисках лучшей жизни эмигрировала в Америку и обосновалась в Нью-Йорке. Здесь Samuel окончил среднюю школу и поступил в Columbia University College of Physicians and Surgeons. По завершении учебы и получении степени доктора медицины (MD) некоторое время практиковал в Johns Hopkins Hospital в Балтиморе, а затем вернулся в Нью-Йорк и начал работать в Montefiore Hospital, который считался одним из престижных лечебных и научных учреждений. В частности, госпиталь был известен своими исследованиями в области физиологии и патологии щитовидной железы благодаря тому, что в нем работал выдающийся тиреолог D. Marine (1880—1976).

Через некоторое время S. Seidlin занял пост руководителя эндокринологического отделения. Выполняя большой объем лечебной работы, он активно занимался научными исследованиями и организовал Medical Physics Research Laboratory, где разрабатывались вопросы радиойодной терапии заболеваний щитовидной железы. S. Seidlin, по отзывам его многочисленных коллег и сотрудников, был талантливым исследователем, высокопрофессиональным клиницистом, энергичным организатором, интеллигентным и доброжелательным в общении человеком. В Montefiore Hospital S. Seidlin работал до конца жизни. Он скончался от сердечного приступа 2 января 1955 г. [15, 16].

20 апреля 1942 г. в эндокринологическую клинику Montefiore Hospital поступил больной В. В., 48 лет [16, 17]. В 1923 г. его прооперировали по поводу загрудинного эутиреоидного зоба с компрессионным синдромом. Патогистологическое заключение гласило: «злокачественная аденома». После операции больной в течение 15 лет чувствовал себя хорошо; симптомы гипотиреоза отсутствовали, признаков рецидива опухоли не было. Затем, примерно в начале 1938 г., возникли дрожание, учащение сердцебиения, повышенная нервозность, уменьшение массы тела и снижение зрения, то есть типичная картина гипертиреоза. Дополнительно появилась сильная боль в нижней части спины с иррадиацией в ноги. При обследовании в другом госпитале в октябре 1939 г. была обнаружена небольшая пульсирующая опухоль на спине, на уровне XII грудного позвонка. По данным контрастной рентгенографии установлено, что опухоль была экстрадуральной. Других костных поражений не было. Основной обмен — +40. Тогда же было произведено удаление опухоли и ламинэктомия; патогистологическое заключение: «метастаз рака щитовидной железы с элементами костной ткани (спикулы)». После операции возник тиреотоксический криз, который был купирован. Спустя несколько недель была произведена эксплоративная операция в зоне щитовидной железы; железистая ткань не была обнаружена. В последующие два года клиника гипертиреоза усилилась. В декабре 1941 г. основной обмен был +45 %. По данным рентгенографического исследования обнаружили «множественные округлые образования в нижней доле левого легкого и в кардиопеченочном углу правого, похожие на метастазы». Кроме того, выявили очаги деструкции костной ткани в верхней части правого бедра (1 x 2 см), второго ребра слева,

в левой подвздошной кости. С декабря 1941 г. по февраль 1942 г. проведен курс рентгенотерапии: 4060 рад на поясничную область и 3189 рад на правое бедро. Улучшения не наступило.

При поступлении больного в эндокринологическую клинику Montefiore Hospital у него сохранялись клиника гипертиреоза (основной обмен + 36 %) и боль в пояснице. Больной был истощен, беспокоен. Масса его тела составляла 38 кг, рост — 146 см, артериальное давление — 128/50 мм рт. ст., частота пульса — 100—110 в 1 мин. По данным исследования крови, мочи, биохимических показателей особых отклонений от нормы не выявлено. Данные рентгенологического исследования существенно не отличались от результатов исследования в декабре 1941 г. Для купирования гипертиреоза назначили раствор Люголя; отмечено некоторое улучшение. По поводу метастазов был проведен повторный, безрезультатный курс рентгенотерапии.

S. Seidlin консультировался с S. Hertz, автором нового метода лечения гипертиреоза радиоактивным йодом, и принял решение использовать эту методику при тиреоидном раке [10, 18]. После почти 9-месячной малоэффективной консервативной терапии в марте 1943 г. больному дали радиоактивный йод в диагностической дозе. Накопление изотопа обнаружено во всех отмеченных выше очагах, а также в двух дополнительных — в черепе и подвздошной кости. Интересно, что исследование черепа было выполнено по просьбе больного, который жаловался на неприятные ощущения, «которые не являются обычной головной болью». Обнаружен очаг rareфикации костной ткани размером 3,7 x 3,5 см в правой височной области. Экскреция йода с мочой после повторных приемов диагностических доз была сравнительно невысокой — 30—40 % в течение 72—96 ч.

Первый курс лечения радиоактивным йодом был проведен в течение мая — августа 1943 г. Суммарно больной получил 102 mCi йода-130 и 20,5 mCi йода-131. В процессе лечения исследовали динамику размеров опухолевых очагов, определяли эквивалентные дозы облучения в рентгенах, влияние изотопов йода на показатели крови и ряд других параметров. В течение последующих нескольких месяцев к ноябрю 1943 г. у больного наблюдали положительную динамику течения заболевания: показатель основного обмена снизился с + 35 до + 20 %, масса тела увеличилась на 7 кг, исчезла боль. По данным рентгенологического исследования

роста размеров метастазов не выявлено. 6.11.1943 г. удалена опухоль (метастаз) в области второго ребра. Гистологическое заключение было идентичным первичному, полученному во время тиреоидэктомии в 1923 г.: «дифференцированный рак щитовидной железы». Параллельно исследовали ряд морфологических характеристик опухоли. С помощью метода ауторадиографии определяли степень накопления и распределения изотопа в опухолевой ткани (за 8 дней до операции больной получил диагностическую дозу 5 mCi йода-131).

23.01—21.02.1944 больному был проведен курс лечения тироурацилом с целью определить функциональную активность метастазов после лечения йодом. Гипертиреоз у больного сохранялся. Под влиянием препарата наступила отчетливая клиническая ремиссия, которая сменилась рецидивом после его отмены. К концу апреля состояние больного существенно не изменилось: масса тела была прежней (48 кг), основной обмен + 10 %, биохимические показатели — в норме, рентгенологическая картина — без изменений. 28.04. больной получил вторую дозу йода-131, 55,4 mCi. Начиная с третьей недели состояние больного начало постепенно улучшаться. Основной обмен снизился до 0. К январю 1945 г. масса тела увеличилась до 53 кг, боль исчезла. Отмечено кратковременное снижение содержания лейкоцитов и появление циркулярной аллопеции на голове в зоне опеределяемых метастазов. Рентгенологическая картина оставалась неизменной. Двухнедельный курс инъекций тиреотропного гормона в феврале не вызвал изменений ни состояния больного, ни биохимических показателей. 3 марта 1945 г. пациент получил третью дозу йода-131, 41,6 mCi. Состояние его оценивали как вполне удовлетворительное.

Таким образом, больной в течение трех лет прошел три курса лечения радиоактивным йодом со значительным клиническим улучшением. Однако полной уверенности, что все метастатические очаги разрушены, не было. Назначение радионуклида в индикаторных дозах показало достаточно высокий уровень экскреции йода с мочой и сохраняющееся незначительное накопление его в описанных костных метастатических очагах, но их прогрессирующего роста не отмечено; метастазы в легких отсутствовали. Планировалось продолжить лечение. Параллельно с анализом клинических результатов лечения были приведены данные дозиметрических, морфологических, лабораторных исследований, выполненных в процессе наблюдения за больным.

Ободренные результатами лечения радиоактивным йодом первого больного с метастатическим раком щитовидной железы, S. Seidlin и его команда занялись углубленным изучением и накоплением опыта применения этого нового перспективного метода лечения. В мае 1949 г. они сообщили о результатах лечения 12 больных [19]. В эту группу были включены 9 женщин в возрасте 20—69 лет и 3 мужчин — 56—60 лет. Дозы радиоактивного йода-131, полученные каждым пациентом, колебались в пределах 200—1000 mCi. Длительность наблюдения составляла от 2 мес до 6 лет: до 1 года — 4 больных, 1—3,5 года — 6, 5—6 лет — 2. Ко времени опубликования работы 7 из 12 больных были живы. По оценкам авторов, у трех пациентов после лечения отмечено значительное улучшение состояния к моменту наблюдения (6 лет, 27 и 18 мес), у двух — умеренное (3,5 и 2 года), двое находились в стабильном состоянии (5 лет, 9 мес). Из 5 умерших двое поступили в клинику в терминальном состоянии и прием йода-131 не оказал эффекта. Они прожили 2 и 6 мес соответственно. Остальные трое, несмотря на улучшение к моменту осмотра через 3,5, 2 и 1 год, впоследствии умерли, один из них — от токсического гепатита.

Анализ полученных результатов лечения позволил сделать некоторые выводы. В частности уровень радиоактивности, поступающей в опухоль, не всегда соответствовал количеству mCi йода-131, получаемого больным, а зависел от концентрации и характера распространения изотопа в опухоли. Не было четкой корреляции между клиническим эффектом и количеством полученных доз mCi. Однако было отмечено, что благодаря эффективности лечения признаки улучшения наступали рано. В случаях, когда метастазы не накапливают радиоактивный йод, рекомендовано выполнение тиреоидэктомии или введение тиреотропного гормона, что может дать положительный эффект.

Особое внимание было уделено больному В. В., которому 6 лет тому назад первым в клинической практике провели курс лечения радиоактивным йодом. К моменту осмотра состояние пациента вполне удовлетворительное. Жалоб не предъявлял, был активен. По поводу развившегося гипотиреоза принимал тиреоидин. Тени метастазов в легких не определялись. Размеры костных очагов оставались без изменений. Исследование с диагностической дозой йода-131 показало отсутствие накопления изотопа. Таким образом, подобное состояние следу-

ет рассматривать как долгосрочную шестилетнюю ремиссию после лечения метастатического рака щитовидной железы радиоактивным йодом. Подобное состояние сохранялось до конца 1951 г., то есть почти 9 лет. Больной скончался от рецидива множественных метастазов рака щитовидной железы [20]. При аутопсии был диагностирован анапластический рак. Возможную причину подобной трансформации расценивали как результат дедифференцировки первичной опухоли под влиянием высоких доз радиоактивного йода.

S. Seidlin и его сотрудники не ограничились описанием и анализом результатов лечения радиоактивным йодом метастатического рака щитовидной железы у больного В. В. и следующей группы пациентов. Фактически это был первый шаг на пути внедрения нового перспективного и эффективного метода лечения, который со временем получил распространение во всем мире. Проблема изучения и применения радиоактивного йода при тиреоидном раке заняла ведущее место в научно-практической деятельности эндокринологической клиники Montefiore Hospital, руководимой S. Seidlin. Следует отметить, что только в период 1940—1956 гг. S. Seidlin с сотрудниками опубликовали 18 работ, посвященных различным аспектам лечения рака щитовидной железы радиоактивным йодом [16]. В частности одним из главных вопросов явилась разработка режимов и схем применения радиоактивного йода при раке, оценка ближайших и отдаленных клинико-инструментальных результатов терапии [17—20]. Изучали влияние некоторых лекарственных средств и гормонов на захват и эффективность I-131 [18, 21, 22]. Значительное внимание уделяли оценке возможных побочных эффектов радионуклидной терапии [23—25]. Было опубликовано несколько обзорных работ. После смерти S. Seidlin клиника в течение многих лет продолжала изучать эту проблему.

Параллельно с группой S. Seidlin в Нью-Йорке изучение и разработку методов диагностики и лечения рака щитовидной железы радиоактивным йодом активно проводили в Бостоне, в MGH, где впервые под руководством S. Hertz еще в 30-е годы было начато изучение возможностей использования изотопов радиоактивного йода при тиреоидной патологии с диагностической и лечебной целью. В 1949 г. R. Rawson [13], который занял пост руководителя эндокринной клиники в MGH после ухода в начале 1946 г. S. Hertz, вместе со своими сотрудни-



*Больной В. В. до и после лечения*

ками опубликовали данные исследования функционального состояния щитовидной железы с помощью радиоактивного йода-131 у 23 больных с доброкачественными и у 21 — со злокачественными опухолями. Изучением возможностей применения радиоактивного йода при раке щитовидной железы также интенсивно занимались в Калифорнии J. Hamilton и его группа [5, 6]. Полученные обеими группами результаты существенно не различались и впоследствии многие положения стали основополагающими при выработке тактики лечения рака щитовидной железы. В частности было единодушно признано, что исследование с радиоактивным йодом является ценным и объективным методом оценки функционального состояния щитовидной железы. Было установлено, что накопление изотопа происходит как нормальной, так и гиперплазированной тканью, последней в большей степени, а также при гипертиреозе. Эта способность подавляется при лечении антитиреоидным препаратом тиоурацилом. Доброкачественные опухоли также накапливают йод-131, но в меньшей степени, чем нормальная или гиперплазированная железа. Интенсивность накопления зависит от степени дифференцировки клеток доброкачественных опухолей. Радиоактивный йод-131 является новым перспективным средством лечения метастатического рака щитовидной железы. Установлено, что большинство злокачественных опухолей нечувствительны или слабочувствительны к радиоактивному йоду, но он накапливается в метастазах после тиреоидэктомии. Эти и ряд других положений в дальнейшем легли в основу формирования концепции применения радиоактивного йода для лечения рака щитовидной железы.

Успехи американских исследователей не остались незамеченными, и диагностические и лечебные методики применения радиоактивного йода при тиреотоксикозе и раке щитовидной железы начали внедрять в европейских странах. В частности в Англии появилось сообщение о первом случае лечения рака щитовидной железы радиоактивным йодом. D. Smitters [26] в 1951 г. описал женщину 20 лет, которая в апреле 1949 г. поступила в Royal Cancer Hospital в Лондоне по поводу распространенного рака щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи и в легких. За 2 мес до поступления ей была произведена частичная резекция опухоли и наложена трахеостома в связи с выраженным компрессионным синдромом. В течение 7 мес больная получила 50, 88, 100 mCi йода-131. В течение следующих 15 мес отмечена ремиссия заболевания с последующим практическим выздоровлением. Метастазы не определяли. Трахеостому закрыли. Больная прожила еще много лет, дождалась внуков. В течение последующих 2 лет в Госпитале по поводу рака щитовидной железы лечили радиоактивным йодом еще 14 больных. Еще в одном лондонском госпитале — Royal Marsden Hospital — с 1949 г. начато лечение рака щитовидной железы радиоактивным йодом. К 1962 г. из общего количества 196 случаев рака щитовидной железы у 59 больных для лечения применяли йод-131 [27]. С 1951 г. началось лечение тиреоидного рака радиоактивным йодом во Франции. К 1968 г. M. Tubiana et al. представили результаты лечения 147 больных со сроками наблюдения свыше 5 лет [28, 29]. Аналогичные работы были опубликованы в Германии, Швеции, Японии и ряде других стран.

Зарождение метода лечения рака щитовидной железы радиоактивным йодом, как и тиреотоксикоза, в значительной степени связано с именем S. Hertz. Еще в 1937 г. он совместно с A. Roberts, изучая в эксперименте функциональное состояние щитовидной железы и разрабатывая терапевтические подходы к лечению гипертиреоза радиоактивным йодом, высказал предположение о перспективах использования этого изотопа и для лечения рака щитовидной железы [7—10]. Во временном аспекте деятельность S. Hertz может быть разделена на два периода. В 1937—1946 гг. его основные усилия были направлены на изучение функционального состояния щитовидной железы с помощью изотопов радиоактивного йода, результатом которых стало создание принципиально

нового эффективного метода лечения гипертиреоза радиоактивным йодом, впоследствии получившего всемирное признание. После войны и демобилизации из армии с 1946 г. и до своей ранней кончины в 1950 г. S. Hertz, вынужденно покинув MGH, работал в Beth Israel Hospital. В этот период его основные усилия были направлены на изучение возможностей применения радиоактивного йода для лечения рака щитовидной железы. В своем письме Президенту MGH Dr. Paxton от 12 марта 1946 г. он писал: «...Это удачное совпадение, что мой новый исследовательский проект по раку щитовидной железы может, как я считаю, явиться ключевым для проблемы рака в целом». А на следующий день, 13 марта, в письме президенту MIT K. Compton он отметил: «...У меня есть определенные идеи в области (изучения) рака щитовидной железы, которые являются еще более интригующими с медицинской точки зрения, чем лечение болезни Грейвса радиоактивным йодом без операции ..., проблема рака является относительно девственной (интактной) областью как с точки зрения конкретных знаний, так и прогностических подходов». Далее в этом же письме он продолжает: «...Недавно группа английских исследователей сообщила о способе вызывания рака щитовидной железы в эксперименте способами, которые могут быть предметом анализа с помощью радиоактивного йода как маркера. Связь этого проекта с болезнью Грейвса очевидна» [10].

Начав весной 1946 г. работу в Beth Israel Hospital, S. Hertz в качестве основного научно-практического направления избрал вопросы диагностики и лечения рака щитовидной железы, на что были ориентированы и все его сотрудники. Для решения этой проблемы ему удалось получить грант от Военно-Морского флота. Средства расходовались на выполнение основной тематики.

Под руководством S. Hertz был создано универсальное считывающее устройство, которое предоставляло возможность точно определять количество изотопов, поглощаемых тканями в процессе лечения, и планировать назначаемые в будущем дозы. В сентябре 1946 г. по инициативе S. Hertz и частично на его личные средства был открыт Radioisotope Research Institute с клиникой, лабораторией и филиалами в Бостоне и Нью-Йорке, который он возглавил. Директором Нью-Йоркского филиала стал д-р S. Seidlin [4, 10, 30]. Следует отметить, что S. Hertz еще с 1943 г. поддерживал контакты

с S. Seidlin и консультировал его. Очевидно, в лечении первого больного В. В., у которого был рак щитовидной железы, принимал участие и S. Hertz. Вновь созданное научное учреждение S. Hertz посвятил памяти своих родителей Aaron Daniel и Bertha Hertz. К работе в Центре были привлечены его брат, известный онколог Roy Hertz, а также крупный физик Eugen Nelson [4, 10]. Заслуживает внимания работа ученого по обеспечению исследований и проведению лечения больных радиоактивным йодом, которую он частично выполнял через Комиссию по атомной энергии. Благодаря S. Hertz зародилась новая медицинская специальность — «специалист по ядерной медицине». В марте 1946 г. в письме в MIT он предлагал организовать курсы по ядерной физике для врачей, занимающихся лечением изотопами. Он отмечал, что в связи с быстрым развитием ядерной физики и использованием ее достижений в медицинских исследованиях и лечении целесообразно было бы выделить отдельную специальность для врачей, занимающихся этой проблемой; их можно было бы называть «атомист, изотопист, атомный специалист». В 1949 г. незадолго до своей кончины он организовал первое отделение ядерной медицины в Massachusetts's Women Hospital. Таким образом, разносторонняя и плодотворная деятельность, включающая экспериментальное и клиническое изучение влияния радиоактивных изотопов на человеческий организм, создание новых, эффективных методов лечения тиреоидной патологии с использованием радионуклидов, позволяет считать S. Hertz создателем нового раздела медицины — ядерной медицины. Одним из пионеров и основоположников этого направления безусловно является S. Seidlin, который впервые применил радиоактивный йод для лечения рака щитовидной железы и разработал основные принципы использования этого метода.

Минуло 76 лет со времени описания первого случая применения радиоактивного йода для лечения рака щитовидной железы. Этот вид терапии получил повсеместное распространение, тысячи больных получили эффективное лечение. Параллельно в течение этого периода сформировалась научно-практическая концепция радиоизотопного лечения рака щитовидной железы [31—33]. Изучены основные вопросы радиобиологии, биофизические характеристики различных изотопов радиоактивного йода, взаимодействие их с различными тканями организма, в первую очередь тирео-

идной, принципы и методы дозиметрии. Разработаны основные тактико-технические подходы к диагностике и лечению рака щитовидной железы радиоактивным йодом, в частности для абляции остаточной ткани щитовидной железы после тиреоидэктомии (резекции), в качестве адьювантной терапии для устранения возможных микроскопических остаточных очагов опухоли и удаления регионарных и отдаленных метастазов. Была создана специальная аппаратура для оценки чувствительности опухолей к радиоактивному йоду, определения степени накопления его в очагах патологии и динамики выведения, учета результатов (эффективности) проведенной терапии. Разработаны способы увеличения доставки изотопа к очагам патологии, методики проведения терапии, выявлены ближайшие и отдаленные последствия и способы их профилактики и устранения и пр. Следует отметить, что многие эти вопросы еще далеки от окончательного выяснения и решения.

Методы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы с помощью радиоактивного йода, разработанные S. Hertz, легли в основу нового направления клинической медицины — тераностики, которое в настоящее время получило широкое распространение [34—37]. Это понятие включает две основные категории, на которых фактически базируется современная медицина: терапия (англ. — *thera*, греч. — *peia*) — забота, уход, лечение, и диагностика (*diagnosticus*) — способ распознавания болезней. Это интегрированная дисциплина, которая объединяет методы прецизионной диагностики и персонализированного, целенаправленного лечения, что в сумме призвано обеспечить его безопасность и эффективность. Свидетельством бурного развития данного направления является появление огромного количества публикаций, посвященных этой проблеме. Например, поиск в ресурсе PubMed показал, что понятие «тераностика» впервые появилось в 2002 г. К 2017 г. поиск со словом «тераностика» давал свыше 3800 результатов [38]. Наиболее наглядно сущность дисциплины — радионуклидная тераностика — проявляется при рассмотрении сути метода диагностики и лечения гипертиреоза и рака щитовидной железы радиоактивным йодом. Назначение радионуклида в диагностических дозах позволяет с высокой точностью установить диагноз. Уточнение характера накопления и распределения его в организме дает возможность выбрать оптимальную и безопасную тера-

певтическую дозу, провести лечение и в дальнейшем осуществлять контроль эффективности проведенной терапии. Принципы тераностики реализуются при целом ряде других заболеваний, где в качестве основного диагностического и лечебного элемента используют другие изотопы. Например, получил распространение метод диагностики и лечения феохромоцитомы и некоторых нейроэндокринных опухолей с помощью метайодбензилгуанетдина, меченного I-131 ( $^{131}\text{I}$ -MIBG). Базовым элементом метода могут быть не только радионуклиды, но и, например, наночастицы и некоторые химические соединения. Учитывая, что основные принципы тераностики были впервые разработаны и реализованы в виде диагностики и лечения тиреоидной патологии с помощью радиоактивного йода, S. Hertz с полным основанием можно считать основоположником этого направления в клинической медицине. Следовало бы упомянуть еще один интересный факт. В 80-е годы XX столетия, когда о тераностике практически не упоминалось, в Киевском НИИ эндокринологии и обмена веществ сотрудники рентгенологического и хирургического отделений разработали метод чрезкатетерной, чрезвенозной деструкции надпочечников (ЧЧДН) при болезни Иценко—Кушинга, получивший название «диапевтика» (диагностика + терапия). Характер этого вмешательства практически соответствовал принципам тераностики, рассматриваемым в настоящее время, но это, как говорили братья Стругацкие, уже совсем другая история.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hertz S, Roberts A. Application of radioactive iodine in treatment in therapy of Graves' disease. *J Clin Investigation*. 1942;21(1):31-32.
- Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *JAMA*. 1946;131:81-86.
- Becker D, Sawin C. Radioiodine and Thyroid Disease: The Beginning Semin. *Nucl Med*. 1996;28, N 3:155-164.
- Hertz B. A tribute to Dr. Saul Hertz: The discovery of the medical uses of radioiodine. *World J Nucl Med*. 2019;18(1):8-12.
- Hamilton J, Soley M, Eichorn K. Deposition of radioactive iodine in human thyroid tissue. *University California Publ. Pharmacol*. 1940;1(28):339-367.
- Hamilton J. The use of radioactive tracers in biology and medicine. *Radiology*. 1942;39:541-572.
- Hertz S. A plan for analysis of the biologic factors involved in experimental carcinogenesis of the thyroid by means of radioactive isotopes. *Bull New Engl Med Center*. 1946;8:220-224.
- Hertz S. Modifying effect of steroid hormone therapy on human neoplastic disease as judged by radioactive phosphorus (P-32) studies. *J Clin Investigation*. 1950;29:821.
- Hertz S, Rooney J. Metabolic alterations in radioactive isotope concentration by malignant tissues induced by hormone pretreatment. *Fed Proc*. 1950;9:334-338.
- Hertz B Dr. Saul Hertz (1905-1950) Discovers the Medical Uses of Radioactive iodine. The First Targeted Cancer Therapy. In: *Thyroid Cancer. Advances in Diagnosis and Therapy* H. Ahmadzadehfar (ed). Rijeca Croatia, 2016:1-14.
- Keston A, Ball R, Franz V et al. Storage of radioactive iodine in metastasis from thyroid carcinoma. *Science*. 1942;95:362-363.
- Frantz V, Ball R, Keston A et al. Thyroid carcinoma with metastases studied with radioactive iodine. *Ann. Surgery*. 1944;119:668-689.
- Rawson R, Skanse B, Marinelli M et al. Radioactive iodine. Its use in studying certain function of normal and neoplastic thyroid tissue. *Cancer*. 1949;2(2):279-292.
- Leiter L, Seidlin S, Marinelli L et al. Adenocarcinoma of the thyroid with the hyperthyroidism and functional metastases: 1. Studies with thiouracil and radioiodine. *J Clin Endocr Metab*. 1946;6:247-261.
- Benua R. Classics in Oncology: Introduction to «Radioactive Iodine Therapy: Effect on Functioning Metastases of Adenocarcinoma of the Thyroid» by Seidlin, Marinelli and Oshry. *Cancer J for Clinicians*. 1990;49(5):297-298.
- Siegel E. The beginnings of radioiodine therapy of metastatic thyroid carcinoma: a memoir of Samuel Seidlin MD (1895-1995). *Cancer Biother. Radiopharm*. 1999;4(2):71-79.
- Seidlin S, Marinelli M, Oshry B. Radioactive Iodine Therapy Effect on Functioning Metastases of Adenocarcinoma of the Thyroid. *JAMA*. 1946;132(14):838-847.
- Seidlin S. Clinical methods and results of radioiodine therapy in metastatic thyroid cancer. *Brookhaven Conference Report*. 1948. DNL-C5:106-112.
- Seidlin S, Rossman J, Oshry E. Radioiodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid. A six-year progress report. *J Clin Endocrinol Metab*. 1949;9(11):1122-1137.
- Seidlin S. Radioiodine in treatment metastatic thyroid carcinoma. *Symposium on endocrine and metabolic disorders. Med Clin North Am*. 1952;3(36):683-680.
- Leiter L, Seidlin S, Marinelli L et al. The effect of thiouracil on hyperthyroidism and on the uptake of radioactive



- iodine in patients with adenocarcinoma of the thyroid and functioning metastases. *J Clin Investigation*. 1944;23:944-948.
22. Seidlin S, Oshry E, Yalow A. Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma: a preliminary report. *J Clin Endocrinol*. 1948;8:423-432.
  23. Seidlin S, Yalow A, Siegel E. Irradiation produced rise in blood radioiodine concentration following ingested therapeutic dose for metastatic thyroid carcinoma. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1951;76:711-714.
  24. Seidlin S, Yalow A, Siegel E. Blood radiation dose during radioiodine therapy of metastatic thyroid carcinoma. *Radiology*. 1954;63:797-813.
  25. Seidlin S, Siegel E, Yalow A et al. Acute myeloid leukemia following prolonged iodine-131 therapy for metastatic thyroid carcinoma. *Science*. 1955;123:800-801.
  26. Smithers D. Some varied applications of radioactive isotopes for the localisation and treatment of tumors. *Acta Radiol*. 1951;35(1):49-61.
  27. Smithers D, Howard N, Trott N. Treatment of carcinoma of the thyroid with radioiodine. *Br Med J*. 1965; 2(5468):969-974.
  28. Coliez R, Tubiana M, Sung S. Disappearance of pulmonary metastases of thyroid cancer under the action of the radioactive iodine-131. *J Radiol Electrol Arch Electr Med*. 1951;32:396-399.
  29. Tubiana M, Perez R, Parmentier C et al. The survival of patients with thyroid cancers treated with radioactive iodine. Apropos of 147 cases followed up more than 5 years. *Presse. Med*. 1968;761:999-2002.
  30. Fahey F, Grant F, Thrall J, Saul Hertz MD and the birth of radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Im Phys*. 2017;4(1):15 doi 10.1186/s40658-017-01822-7/
  31. Robbins D, Schlumberger M. The evolving role of <sup>131</sup>I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2015;46(1):285-375.
  32. Goldsmith S. Radioactive iodine therapy of differentiated thyroid carcinoma: redressing the paradigm. *Mol Im Radionucl Therapy*. 2017. 1(1):74-79.
  33. Nagarajah J, Janssen M, Hetkamp F et al. Iodine symporter targeting with I-124/131 theranostic. *J Nucl Med*. 2017;58(2):345-385.
  34. Silberstein E. Radioiodine the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med*. 2012;42(3):164-170.
  35. Verburg F, Heinzl A, Hanscheid H et al. Nothing new under the nuclear sun: towards 80 years of theranostics in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Im*. 2014; 41(2):199-201.
  36. Yordanova A, Eppard E, Kurpig S et al. Theranostics in nuclear medicine practice. *Onco Targets. Ther*. 2017; 10:4821-4828.
  37. Jadvar H, Chen X, Cai W et al. Radiotheranostics in cancer diagnosis and management. *Radiology*. 2018; 286(2):388-400.
  38. Herrman K, Larson S, Weber W. Theranostic concepts: more than just a fashion trend-introduction. *J Nucl Med*. 2017;58(2):15-29.

*Дата надходження до редакції 24.10.2019 р.*