МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Лысак Юлия Витальевна

РАДИАЦИОННО-ФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

03.01.01 – Радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук

Москва – 2020

Работа выполнена в общероссийском союзе общественных организаций "Ассоциации медицинских физиков России"

Научный руководитель	-	***Наркевич Борис Ярославович*** *– доктор технических наук, профессор, президент Ассоциации медицинских физиков России, ведущий научный сотрудник лаборатории радиоизотопной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России*
Официальные оппоненты	-	***Акулиничев Сергей Всеволодович*** *- доктор физико-математических наук, Институт ядерных исследований РАН, заведующий лабораторией медицинской физики* ***Дуфлот Владимир Робертович*** *– доктор химических наук, НИФХИ им. Л.Я. Карпова, директор по инновационной деятельности* ***Хмелёв Александр Васильевич****- доктор физико-математических наук, профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО, профессор кафедры медицинской техники*

Защита диссертации состоится «9» сентября 2020 г. в 17 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.02.11 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: Москва, Ленинские горы 1 стр. 10, ауд 308.

E-mail: severin@radio.chem.msu.ru (учёный секретарь диссертационного совета МГУ.02.11); lysakyulia@yandex.ru(соискатель).

С диссертацией, а также со сведениями о регистрации участия в удаленном интерактивном режиме в защите можно ознакомиться на сайте ИАС «ИСТИНА»: https://istina.msu.ru/dissertations/264634167/

Автореферат разослан «___» ____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат химических наук А.В.Северин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последние годы в мировой клинической практике использование радиофармпрепаратов (РФП) нашло широкое применение для терапии онкологических заболеваний. Исследование новых радионуклидов, разработка коммерчески доступных РФП и повышение их туморотропности обусловливает значительное расширение спектра показаний к проведению радионуклидной терапии (РНТ) [1].

В настоящее время использование радионуклидных генераторов (РГ), позволяющих получать необходимые дочерние радионуклиды путем распада материнских непосредственно в клинике, значительно упрощает процесс реализации диагностических и терапевтических процедур [2]. Очевидными преимуществами РГ является как возможность их транспортировки непосредственно в клинику на большие расстояния, так и простота их эксплуатации при соблюдении норм радиационной безопасности. Повысить эффективность клинического использования возможно на основе оптимизации временных режимов получения элюата [3]. Однако на данном этапе отсутствует общепринятый метод оптимизации эксплуатации радионуклидных генераторов терапевтического назначения. Поэтому особенной актуальностью отличается вопрос разработки методики повышения эффективности эксплуатации РГ путем оптимизации временного режима их элюирования с учетом специфики клинических условий.

Ввиду того, что РНТ предполагает использование открытых источников излучения, осуществление прямого измерения дозы в области интереса становится крайне затруднительным и требует инвазивного вмешательства. Это обусловливает некоторую специфику реализации дозиметрического контроля в РНТ [4, 5]. Наиболее широко применяемый на данный момент аппроксимационный метод оценки величины поглощенной дозы в патологическом очаге на основании анализа результата сопряжения двух снимков необходимого участка тела пациента, сделанных с

противоположных направлений [6] характеризуется значительным упрощением используемого математического аппарата, что отрицательно сказывается на точности расчета накопленной активности РФП в интересующей области [7]. Совокупность этих факторов дает основание для разработки альтернативных методик реализации дозиметрического контроля.

При РНТ заболеваний щитовидной железы с использованием РФП на основе ^{131}I величина вводимой активности препарата достигает 6 ГБк для пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) и 1 ГБк при терапии диффузного токсического зоба (ДТЗ). Наличие таких величин активности РФП в организме пациента дает основание для ограничения его контактов с окружающими представителями населения с целью обеспечения их радиационной безопасности. В этой связи больного необходимо поместить в условия стационара, располагающего наличием «активных» палат, на промежуток времени, необходимый для установления допустимого уровня мощности дозы в теле пациента. Снижение этого уровня происходит как за учет естественного радиоактивного распада радионуклида, так и вследствие физиологического выведения РФП из организма. Для контроля загрязненности сточных вод слив из «активных» палат должен осуществляться в специальные станции очистки жидких радиоактивных отходов (ЖРО), проектируемые при строительстве центров РНТ, к которым предъявляются достаточно жесткие требования в отношении конфигурации радиационной защиты, занимаемой площади и используемым материалам. В связи с этим для обеспечения максимальной экономической и радиационно-гигиенической эффективности строительства станции спецочистки ЖРО необходимо использовать всю доступную информацию о специфике организации работы отделения и характере поступления отходов в баки-накопители.

Другой особенностью данного вида терапии является возможность его реализации как в стационаре отделения РНТ, так и в амбулаторном режиме, преимущества которого очевидны. Основной критерий допустимости

амбулаторного режима радионуклидной терапии - обеспечение радиационной безопасности представителей населения, находящихся в непосредственном контакте с пациентом на протяжении периода времени, необходимого для полного выведения РФП из организма больного. Группа этих лиц состоит из взрослых, осуществляющих уход за пациентом, детей в семье, а также коллег и эпизодически вступающих в контакт людей.

Согласно существующим международным, государственным и региональным нормативным документам критерием выписки пациента после проведенного лечения открытыми источниками излучения является величина мощности дозы излучения, исходящего из тела пациента, на фиксированном заранее определенном расстоянии. Однако строго регламентированные условия амбулаторного режима РНТ описаны только для наиболее широко используемых РФП на основе ^{131}I, несмотря на обширный спектр перспективных и используемых в клинической практике радионуклидов. Необходимость наличия физически обоснованных критериев выписки пациента из стационара отделений РНТ после проведения терапевтического курса с использованием всех известных на данный момент РФП обуславливает актуальность работы.

Таким образом, **целью** настоящей работы **являлось** повышение точности дозиметрического планирования и реализация обоснованного подхода к вопросам обеспечения радиационной безопасности путем разработки практических решений основных радиационно-физических аспектов радионуклидной терапии. Для реализации поставленной цели были сформированы следующие з**адачи:**

– разработка нового подхода к оптимизации режима элюирования радионуклидных генераторов для повышения эффективности их использования.
– разработка методики оценки величины активности РФП, накопленного в патологическом очаге, на основании данных сцинтиграфического исследования тела пациента и расчета методом Монте-Карло

поправочного коэффициента, характеризующего рассеяние и поглощение излучения в системе получения планарных снимков;

- клиническая апробация предложенной методики контроля очаговых доз в РНТ и сравнение результатов расчета с доступными литературными данными;
- реализация дозиметрического моделирования и оценки степени тяжести поражения тканей в области экстравазального введения терапевтических РФП;
- проведение расчетов параметров системы очистки ЖРО на основании моделирования процессов выведения и накопления РФП;
- расчетное исследование критериев реализации курса РНТ радиофармпрепаратами на основе 17 β-γ-излучающих, 4 чистых β-излучателей и 8 α-β-γ-излучающих радионуклидов в амбулаторном режиме.

Научная новизна работы:

1. Впервые предложен программный продукт, благодаря которому возможно на основе клинически реализуемого критерия оптимизировать режим элюирования радионуклидных генераторов терапевтического назначения.
2. Разработана методика повышения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии при помощи Монте-Карло моделирования переноса излучения при двухпроекционной сцинтиграфии тела пациента в области очагового образования.
3. Впервые произведено Монте-Карло моделирование экстравазального введения РФП и предложена методика, позволяющая прогнозировать степень тяжести повреждений мягких тканей при экстравазации.

4. Произведен расчет мощности станции очистки ЖРО в отделениях РНТ с учетом медико-физиологических факторов и специфики потока пациентов.
5. Впервые для всех известных перспективных радионуклидов проведена всесторонняя оценка возможности реализации радионуклидной терапии в амбулаторном режиме с учетом соблюдения норм радиационной безопасности.

Практическая и теоретическая значимость:

Предложенный критерий оптимизации режима элюирования радионуклидных генераторов позволяет повысить экономическую эффективность их клинического использования.

Разработанная методика оценки величины активности РФП в патологическом очаге повышает точность дозиметрического планирования радионуклидной терапии, что в дальнейшем позволит сформировать наиболее достоверный вид кривых доза-эффект для новых радиофармпрепаратов и улучшить качество реализуемого лечения в рамках отечественных клиник. Достоверность полученных результатов исследования подтверждается успешной клинической апробацией предложенной методики в лаборатории радиоизотопной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ.

Описанный подход к расчету мощности станции очистки ЖРО позволит избежать необоснованных затрат при строительстве центров РНТ.

Результаты проведенных расчетов позволяют реализовывать курс РНТ в амбулаторном режиме при использовании всех актуальных на данный момент радионуклидов за исключением ^{131}I и ^{111}In.

Методология исследования

Основные результаты, представленные в работе, получены с помощью алгоритмов математического моделирования, с использованием метода Монте-Карло, реализованного в программной среде MCNP. Клиническая

экспериментальная апробация результатов реализовывалась на основе данных ОФЭКТ-томографии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Повышение эффективности временного режима элюирования РГ путем оценки оптимальной даты госпитализации пациента позволяет исключить потерю фракции РФП для генераторных схем $^{225}Ac/^{213}Bi$ и $^{223}Ra/^{211}Pb$, содержащих короткоживущие дочерние радионуклиды.
2. Моделирование методом Монте-Карло антропоморфного фантома тела человека и системы получения планарных сцинтиграфических снимков обеспечивает повышение точности оценки активности наиболее актуальных терапевтических РФП на основе ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{131}Y и ^{177}Lu.
3. Экстравазальное введение ^{90}Y-ибритумомаб-тиуксетана приводит к образованию некротической язвы в зоне введения РФП вследствие достижения локальной поглощенной дозы на уровне величины 180 Гр.
4. Математическое моделирование процессов наполнения баков-накопителей и выдержки ЖРО на радиоактивный распад с учетом известных физиологических процессов и физико-технических факторов выведения активности РФП из организма позволяет оптимизировать мощность станции очистки ЖРО.
5. Реализация курса радионуклидной терапии с применением радиофармпрепаратов, меченных ^{111}In и ^{131}I, требует госпитализации пациентов с целью обеспечения радиационной безопасности лиц, контактирующих с ними.

Степень достоверности результатов

Достоверность представленных в работе результатов обеспечивается использованием апробированных моделей. Результаты Монте-Карло

моделирования, полученные при помощи программного кода MCNP, находятся в хорошем согласии с экспериментальными данными и проведенными ранее другими авторами расчетными исследованиями.

Личный вклад автора состоит в непосредственной постановке задач, разработке применяемых расчетных методов, планировании и проведении экспериментальных исследований, анализе подобранных литературных источников по теме диссертации; проведении разработки нового подхода к оценке активности радиофармпрепарата в патологическом очаге и критических структурах; разработке математической модели оптимизации станции очистки радиоактивных отходов; оценке радиобиологических последствий экстравазального введения радиофармпрепаратов; участии в подготовке и представлении устных и стендовых докладов на научных конференциях, написании публикаций для российских и международных рецензируемых научных журналов.

Апробация результатов. Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на следующих всероссийских и международных семинарах и конференциях:

- X Юбилейной Российской научной конференции «Радиационная защита и радиационная безопасность в ядерных технологиях», (Обнинск, 2015);
- XIV Международной конференции "Безопасность АЭС и подготовка кадров", (Обнинск, 2015);
- Конгрессе Российского Общества рентгенологов и радиологов, (Москва, 2015-2016);
- I Moscow International Symposium “Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine”, (Москва, 2016);
- 2-й всероссийском съезде по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии с международным участием, (Санкт-Петербург, 2016);
- Международной научно-практической конференции «Ядерная медицина и лучевая терапия: современное состояние и ближайшие перспективы», (Москва, 2017);

- III конференции молодых учёных, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии», (Обнинск, 2017);
- I, II Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия», (Москва, 2017-2018);
- IV, V, VI International conference on radiation and applications in various fields of research (Ниш, Сербия, 2016; Будва, Черногория, 2017; Охрид, Македония, 2018);

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работы в период с 2013 по 2019 гг., в том числе 11 – в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, шести глав, заключения, приложения, списка литературы и благодарностей. Объем работы составляет **114** страниц, включая **19** рисунков и **17** таблиц. Список литературы содержит **128** наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** описана актуальность темы исследования, сформулирована цель и задачи работы, обоснована научная новизна и практическая значимость. Представлены данные о личном вкладе автора и апробации результатов диссертации.

Глава 1 посвящена литературному обзору общих принципов радионуклидной терапии, особенностям дозиметрического планирования. Также освещены основные положения, связанные с подходами к регламентации вопросов радиационной безопасности в ядерной медицине.

Рассмотрены основные РФП, используемые в клинических условиях в ядерной медицине для терапии злокачественных новообразований и ряде неонкологических патологических заболеваний, в частности, нейроэндокринной этимологии.

Анализ большого объема литературных данных показал, что результаты многочисленных исследований приводят к выводу о необходимости существенного увеличения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии, что подтверждает актуальность проведенного исследования.

Глава 2 посвящена разработке метода повышения эффективности клинического использования радионуклидных генераторов терапевтического назначения на основе оптимизации режима элюирования.

Повысить эффективность клинического использования радионуклидных генераторов возможно на основе оптимизации временных режимов получения элюата. В клинической практике наиболее распространен подход к элюированию генератора в момент достижения максимальной величины активности дочернего радионуклида A_2 [8]. В этом случае:

$$t_{max} = \frac{\ln(\lambda_2/\lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1}, \quad (1)$$

где λ_2, λ_1 – постоянные распада дочернего и материнского радионуклидов соответственно.

Существующий альтернативный подход связан с расчетом времени элюирования дочернего радионуклида на основании значения удельной активности РФП.

Однако представленные выше подходы к оптимизации режимов элюирования радионуклидных генераторов на основе различных предложенных критериев неприменимы в отделениях РНТ. Это связано с необходимостью организации непрерывного потока поступающих пациентов для осуществления процедур. При этом диагностические отделения достаточно больших клиник еще могут обеспечить выполнение этого условия, но отделения РНТ всегда ограничены пропускной способностью, определяемой количеством «активных» палат и длительностью пребывания пациентов в них.

Целесообразный метод организации физико-технического и радиофармацевтического обеспечения курса РНТ – расчет предварительной даты госпитализации пациента и длительности его пребывания в клинике на основе предписанной врачом-радиологом требуемой величины активности вводимого РФП.

Для этого с помощью языка программирования C Sharp (C#) была разработана программа, позволяющая обозначить дату госпитализации пациента в отделение РНТ на основании накопления в радионуклидном генераторе предписанного значения активности дочернего элемента. В базис программы включены 11 терапевтических радионуклидных генераторов, уже использующихся на данный момент в клинической практике.

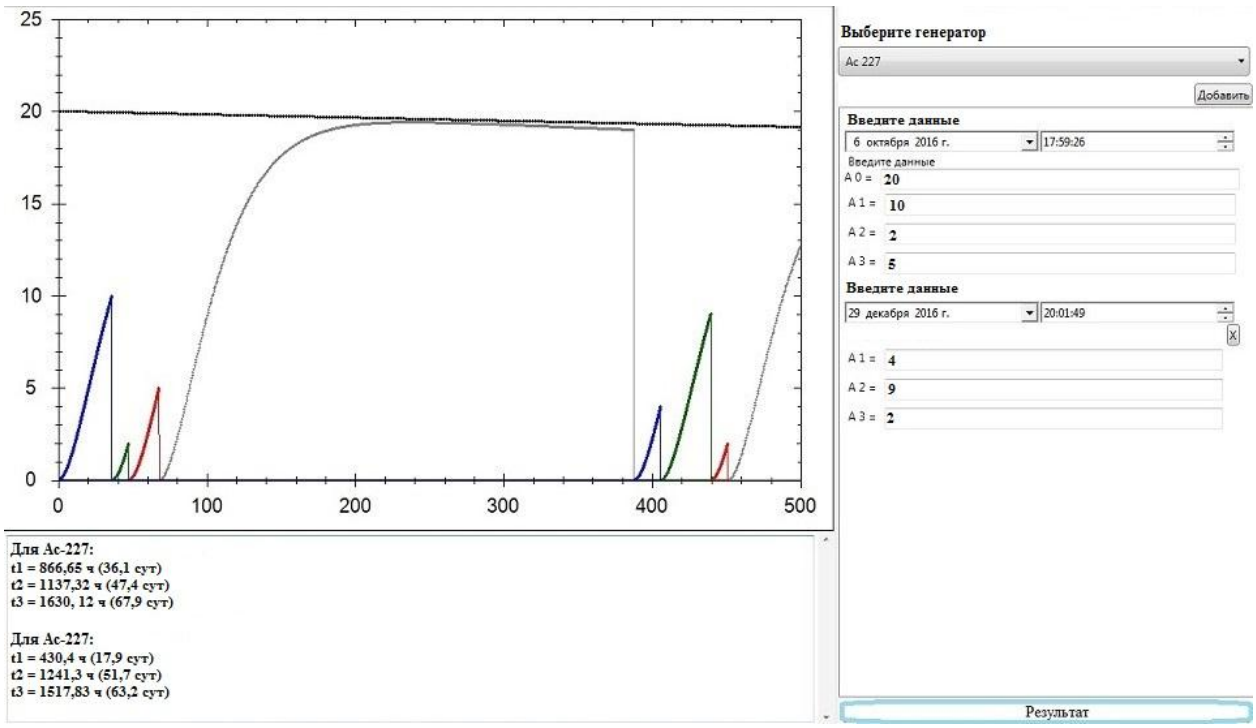

Рис. 1. Вид окна программы.

Предложенная методика организации эксплуатации радионуклидного генератора в отделениях РНТ позволяет избежать нецелесообразного получения излишней активности дочернего радионуклида, а также исключить случаи потери фракции РФП при реализации ежедневного элюирования генераторной системы.

Глава 3 посвящена разработке метода дозиметрического планирования РНТ на основании сцинтиграфических снимков пациента и моделирования методом Монте-Карло переноса излучения в системе получения изображений.

Несмотря на то, что дозиметрическое обеспечение радионуклидной терапии в настоящее время находится в стадии развития и не всегда соответствует клиническим требованиям, имеется огромная потребность в оценке поглощенных в патологическом очаге доз и лучевой нагрузке на здоровые органы и ткани с достаточным уровнем точности. Наиболее перспективным методом получения требуемой информации о накоплении и распределении РФП в организме является регистрация планарных

изображений тела пациента при помощи гамма-камеры. Методика получения изображений при помощи гамма-камеры имеет некоторую специфику, связанную с пространственным и энергетическим разрешениями гамма-камеры. Подобные ограничения обосновывают потребность в разработке новой альтернативной методики контроля очаговых доз в радионуклидной терапии.

Моделирование методом Монте-Карло переноса ионизирующего излучения непосредственно в организме пациента, воздушном зазоре над поверхностью тела больного и в коллимационной системе гамма-камеры позволяет значительно повысить уровень точности определения величины накопленной в опухоли активности РФП по данным сцинтиграфических снимков пациента.

Предложенная в диссертационной работе методика оценки накопленной величины активности РФП при реализации курса РНТ предполагает последовательное выполнение ряда действий:

1. На фиксированном заранее обозначенном расстоянии источник-коллиматор производится сцинтиграфия емкости (шприца), содержащей предписанную врачом-радиологом активность РФП A_0, на основании полученных изображений оценивается скорость счета k_0 гамма-камеры в области интереса.
2. РФП заданной активности A_0 вводится пациенту. Спустя некоторый промежуток времени, характеризующий уникальный для каждого терапевтического РФП период времени, по окончанию которого накопление препарата в опухоли достигает своего максимального значения, реализуется сцинтиграфия пациента, в соответствии с результатами которой оценивается скорость счета в области расположения патологического очага k_{tum} и тканевого фона k_{bg}.
3. Производится оценка накопленной величины активности РФП в патологическом очаге:

$$A = A_0 \cdot (k_{tum} - k_{bg})/(k_0 \cdot p), \quad (2)$$

где p – характеризующий рассеяние и поглощение излучения поправочный коэффициент, расчет которого проводится при условии обеспечения идентичности геометрии получения сцинтиграфических снимков пациента и шприца с вводимым РФП.

Величина накопленной в патологическом очаге активности РФП позволяет оценить поглощенную в опухоли дозу при помощи одного из функционалов MCNP.

Для расчета методом Монте-Карло описанного выше коэффициента p в среде MCNP-4C2 был смоделирован фантом Фишера-Снайдера [9], характеристики которого соответствуют показателям тела взрослого человека. Рассматренные патологические очаги аппроксимировались сферами радиусом от 1 до 5 см и располагались на разных глубинах залегания в теле пациента с шагом 1 см.

Кроме того, в MCNP была смоделирована система получения сцинтиграфических снимков шприца и пациента с введенным РФП. Параметры коллимационной системы (геометрические размеры и количество гексагональных отверстий плоскопараллельного коллиматора) были сформированы в соответствии с характеристиками имеющегося в отделении РОНЦ им. Блохина сканера, детектор которого представляет собой кристалл NaI, стенки коллиматора выполнены из вольфрама. Вид коллиматора при расчете в MCNP выбирался в соответствии с рассматриваемым радионуклидом и его энергетическими характеристиками.

Геометрия смоделированного для расчёта эксперимента идентична клиническим условиям получения планарных снимков с помощью гамма-камеры. Рисунок 2 отображает схему получения снимков шприца объемом 5 мл, содержащего активность РФП A_0.

На рисунке 3 – схема получения планарных снимков пациента с введенным РФП активностью A_0.

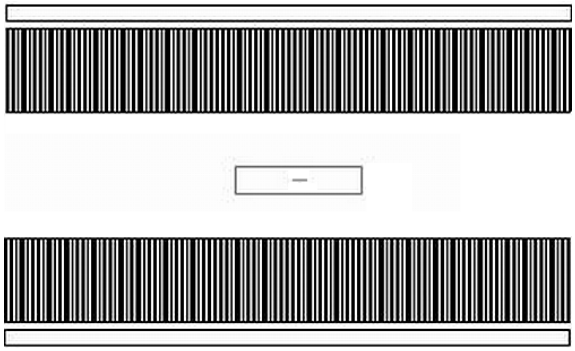

Рис. 2. *Модель системы получения сцинтиграфических изображений шприца с активностью A_0*

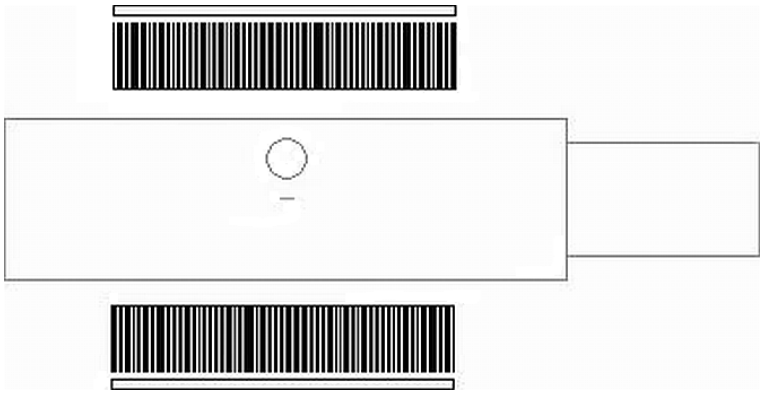

Рис. 3. *Модель системы получения сцинтиграфического изображения патологического очага пациента с введенной активностью РФП A_0*

По предложенной автором работы методике был рассчитан коэффициент p для рассмотренных смешанных β-γ-излучателей ^{131}I и ^{177}Lu и чистых β-излучателей ^{89}Sr и ^{90}Y, расчетное исследование которых проводилось с учетом регистрация тормозного излучения, образованного в биологических тканях пациента. Результаты расчета поправочного на рассеяние и поглощение излучения коэффициента в геометрии описанной выше задачи при помощи метода Монте-Карло для ^{177}Lu представлены в табл. 1

Таблица 1.

Расчетные значения поправочного коэффициента *p* для патологических очагов, содержащих РФП на основе ^{177}Lu.

Расстояние от центральной продольной оси фантома, см (радиус мишени 1 см)									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,216	0,219	0,222	0,228	0,232	0,236	0,243	0,252	0,273	0,294

Радиус мишени, см (расстояние от оси 0 см)				
1	2	3	4	5
0,216	0,224	0,233	0,239	0,243

Рассчитанные для РФП на основе ^{131}I, ^{177}Lu, ^{90}Y, ^{89}Sr и представленные в исследовании коэффициенты, характеризующих рассеяние и поглощение ионизирующего излучения в теле пациента и элементах системы получения планарных изображений, в клинической практике позволяют на основании данных сцинтиграфических исследований больного с достаточной точностью оценить поглощенные дозы в патологических очагах и здоровых тканях организма.

Кроме того, в данной главе описана клиническая апробация предложенной методики и сравнение результатов расчета с имеющимися на настоящий момент литературными данными. Апробация проводилась для пациентки К., поступившей в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, после внутривенного введения 30 МБк ^{123}I-MIBG, планарный снимок которой представлен на рис.4.

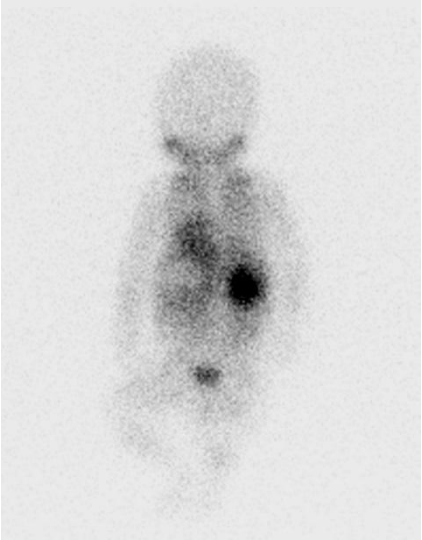

Рис. 4. Планарное сцинтиграфическое изображение в задне-передней проекции тела пациентки К.

Была реализована методика оценки величины накопленной в патологическом очаге активности ^{123}I-MIBG на основании планарных снимков шприца, содержащего 30 МБк указанного РФП, и пациентки после введения ей препарата с применением рассчитанного методом Монте-Карло коэффициента, позволяющего учесть перенос излучения в теле больной и системе получения изображения с соответствующими аппроксимациями геометрических размеров опухоли и пациентки. Показано, что расчет на основании аналитической формулы необоснованно завышает на 30% значение величины накопленной в опухолевом очаге активности РФП по сравнению с предложенной методикой, включающей моделирование переноса излучения методом Монте-Карло, и показывающей хорошее согласие с имеющимися литературными данными.

Глава 4 описывает радиобиологические последствия повышения дозовой нагрузки при экстравазальном введении терапевтических радиофармпрепаратов. Экстравазация РФП в области внутривенной инъекции является потенциальным источником как травматических, так и радиационно-индуцированных повреждений мягких тканей [10]. Несмотря на то, что рекомендаций относительно порядка действий в подобных случаях практически не существует, исследование реакции кожи и возможных

радиационных последствий чрезвычайно необходимо для адекватной оценки клинического проявления результатов экстравазации.

Для этой цели в программе MCNP4c2 был сформирован распределенный источник излучения, который располагался в эпидермальном слое и был аппроксимирован цилиндром высотой 1 мм и радиусом основания - 4 см, что соответствует объему 5 мл. Распределение РФП в цилиндре предполагалось равномерным. Расчет величины поглощенной дозы производился в дермальном слое радиусом 15 см. В соответствии с имеющимися данными, представленными в литературе, толщина дермы составляет 1100 мкм в области локтевого сгиба, а эпидермиса - 50 мкм.

На основании данных МКРЕ был сгенерирован элементный состав дермального слоя, требуемый для реализации оценки методом Монте-Карло.

В таблице 2 отображены результаты расчета поглощенной дозы в дермальном слое клеток, реализованные в программе MCNP4c2 для нескольких РФП, используемых в клинической практике.

Таблица 2.

Исходные данные и результаты Монте-Карло моделирования экстравазального введения терапевтических радиофармпрепаратов.

РФП	Активность, ГБк	Эффективное время резорбции	Поглощенная доза, Гр
^{90}Y-ибритумомаб-тиуксетан	1,0	36 ч	182
^{131}I-МИБГ, ^{131}I-йодид натрия	12,0	120 мин	21,5
^{89}Y-хлорид	0,2	30 мин	0,5

Согласно данным таблицы 2 экстравазация РФП на основе ^{131}I может повлечь за собой развитие влажной десквамации кожи в области очага. Максимальная выраженность кожных лучевых реакций реализуется при экстравазальном введении ^{90}Y-ибритумомаб-тиуксетана. В соответствии с

результатами оценки в области очага поражения величина поглощенной локальной дозы превысит 180 Гр, что повлечет за собой развитие некротической язвы в области инфильтрации. Такая внушительная дозовая нагрузка вызвана низкой скоростью резорбции очага ЭВВ вследствие достаточно крупных молекул этого РФП. При этом чрезвычайно необходимо контролировать состояние пациента и реализовывать меры по снижению лучевой нагрузки.

Результаты расчетов демонстрируют чрезвычайную необходимость формирования рекомендаций, позволяющих максимально снизить дозовую нагрузку в пораженном очаге в случае экстравазального введения терапевтических РФП.

В **главе 5** рассмотрен вопрос оптимизации мощности станции очистки ЖРО путем математического моделирования особенностей поступления ЖРО в систему спецочистки, их выдержки на распад и учета медико-технических особенностей организации структуры потока больных в отделении.

Показана оценка количества баков-накопителей системы спецочистки и их объема при реализации нескольких подходов:

1. Эмпирический метод.

Наиболее простая система сбора ЖРО практически полностью имитирует хозяйственно-бытовую канализацию. Баки-накопители последовательно заполняются радиоактивными отходами, поступающими со сливными водами унитазов, расположенных в «активных» палатах и не имеющих системы вакуумного слива и в отсутствии герметизации канализационных труб. По прошествии необходимого времени, требуемого для достижения предписанной удельной концентрации активности РФП в сливных водах, допускающих их сброс в хозяйственно-бытовую

канализацию, баки последовательно опустошаются с определенным интервалом, обычно составляющим несколько недель.

2. Оптимизация с учетом кинетики накопления и распада ^{131}I.

При учете кинетики накопления ЖРО в баках и физического распада используемого радионуклида нивелируются недостатки эмпирического метода, предполагающего моментальное поступление ЖРО в накопители, и консервативно игнорирующего распад находящихся в баке отходов на протяжении всего времени его заполнения.

3. Моделирование процессов выведения и накопления РФП.

Кроме уже рассмотренных факторов данный метод принимает во внимание медико-физиологические особенности лечения пациентов в отделении радионуклидной терапии на основании клинического опыта организации структуры потока больных. Также в оценке учитывается неравномерность скорости выведения РФП из организмов пациентов различных категорий с течением времени. Такой подход максимально реалистично отображает процессы заполнения станции спецочистки ЖРО.

Необходимо отметить, что при строительстве и разработке проектов новых центров РНТ, математическое моделирование особенностей поступления ЖРО в систему спецочистки, их выдержки на распад и учет медико-технических особенностей организации структуры потока больных в отделении позволяет оптимизировать конфигурацию системы очистки ЖРО и избежать значительных необоснованных растрат.

Глава 6 направлена на определение возможности лечения пациентов в амбулаторном режиме. Реализация терапевтического облучения пациентов возможна как в режиме стационара, так и в амбулаторном. Преимущества амбулаторного лечения в сравнении с лечением в стационаре довольно очевидны [11]. Однако в связи с тем, что после сеанса РНТ пациент становится мобильным источником излучения, возможность реализации

курса РНТ в амбулаторном режиме связана с необходимостью обеспечения радиационной безопасности лиц, контактирующих с пациентом после введения в его организм РФП.

Принятие положительного решения о реализации амбулаторного режима допустимо в случае выполнения следующего условия: полученная в расчетном исследовании величина максимально допустимой активности РФП, вводимой пациенту при осуществлении радионуклидного лечения, должна быть выше клинически предписываемой врачом-радиологом активности радиофармпрепарата для соответствующего радионуклида.

В данной работе расчет допустимой активности РФП был проведен по консервативному сценарию для трех геометрий облучения лиц, контактирующих с пациентом, а именно при аппроксимации тела пациента:

1. Точечным изотропным источником фотонного излучения без поглощения, находящимся на расстоянии 1 м до точки измерения.

2. Точечным изотропным источником фотонного излучения с учетом поглощения излучения в мягких тканях организма при расстоянии от поверхности до точки измерения – 1 м.

3. Прямым круговым цилиндром, максимально имитирующим параметры тела человека, с расположением точки измерения на расстоянии 1 м от поверхности цилиндра.

Возможность реализации курса РНТ в условиях амбулаторного лечения связана с обеспечением радиационной безопасности представителей населения, находящихся в непосредственном контакте с пациентом после введения РФП в его организм. Здесь все взаимодействующие лица делятся на две категории. Первая – осуществляющая уход за больным и родственники пациента, для них в НРБ-99/2009 предписано ограничение эффективной дозы 5 мЗв в год. И вторая – коллеги на работе, дети, соседи в транспорте и т.д., для которых регламентировано ограничение 1 мЗв в год.

На основании расчетов 17 из 29 рассмотренных в исследовании радионуклидов могут применяться в амбулаторном режиме реализации радионуклидной терапии с учетом максимально консервативных сценариев расчета.

По данным расчетов максимальное превышение критерия применимости амбулаторного режима обнаружено для РФП на основе ^{111}In и ^{131}I. В связи с этим в обязательном порядке требуется госпитализация пациентов, проходящих лечение ^{111}In-октреотидом по поводу нейроэндокринных новообразований и ^{131}I-йодидом натрия при терапии дифференцированного рака ЩЖ, в случае чего величина активности вводимого РФП достигает 6 ГБк. Однако терапия гипертиреоза подразумевает введение в организм пациента значительно меньшей величины активности ^{131}I, не более 1 ГБк, и позволяет реализовать подобное лечение в амбулаторном режиме при соблюдении всех рекомендаций врача.

В **заключении** диссертации изложены основные результаты и выводы о проделанной работе.

ВЫВОДЫ

1. Разработанное программное обеспечение позволяет рассчитать оптимальное время элюирования 11 клинических РГ на основе предписанной врачом-радиологом величины активности вводимого РФП и минимизировать нецелесообразную наработку дочернего радионуклида и потерю фракции РФП, что особенно важно для генераторов $^{225}Ac/^{213}Bi$ и $^{223}Ra/^{211}Pb$, имеющих короткоживущие дочерние радионуклиды;
2. Разработанная методика расчета поглощенных доз позволяет существенно повысить точность дозиметрического планирования РНТ и определять оптимальную величину активности вводимого пациенту терапевтического РФП. Рассчитанные поправочные коэффициенты для актуальных РФП на основе ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{131}Y и ^{177}Lu обеспечивают реализацию уточненного дозиметрического планирования РНТ для очаговых образований размерами от 1 до 5 см при различной глубине залегания опухоли;
3. Проведенная клиническая апробация с применением ^{123}I-MIBG показала, что предложенная методика обеспечивает 30%-е повышение точности оценки активности накопленного в опухолевом очаге радиофармпрепарата по данным двухпроекционной сцинтиграфии по сравнению с известной методикой расчета активности с использованием аналитической формулы;
4. Предложенная методика оценки поглощенной дозы в области экстравазации РФП на основе моделирования переноса излучения методом Монте-Карло позволяет осуществить прогноз степени тяжести поражения мягких тканей. Показано, что экстравазация ^{90}Y-ибритумомаб-тиуксетана влечет за собой образование локального очага поглощенной дозы, равной 180 Гр, и развитие некротической язвы в зоне инъекции. Радиобиологические последствия экстравазального

введения ^{131}I-МИБГ и ^{131}I-йодида натрия проявляются формированием очага влажной десквамации кожи. Разработаны рекомендации, позволяющие сократить частоту и тяжесть лучевых реакций при экстравазальном введении терапевтических РФП;

5. Показано, что наиболее точный подход к расчету мощности станции очистки ЖРО заключается в математическом моделировании процессов заполнения и выдержки на радиоактивный распад при учете специфики поступления пациентов в отделение и скорости выведения радиофарпрепаратов из организма. Это позволяет на 20% сократить количество баков-накопителей и приводит к существенному экономическому эффекту при проектировании и строительстве радиологических корпусов. Полученные результаты дают возможность разработать практические рекомендации по эксплуатации и функционированию центров РНТ;
6. Результаты проведенного расчетного исследования подтверждают, что для 17 из 29 рассмотренных в исследовании радионуклидов могут применяться в амбулаторном режиме реализации радионуклидной терапии с учетом максимально консервативных сценариев расчета. РНТ с использованием РФП на основе ^{111}In и ^{131}I обязана проводиться в условиях стационара. Применимость α-излучающих радионуклидов в амбулаторном режиме позволяет отказаться от раздельного сбора жидких радиоактивных отходов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI:

1. **Лысак Ю.В.**, Липанова Н.Н., Наркевич Б.Я. Определение возможности использования терапевтических радиофармпрепаратов в амбулаторном режиме// Медицинская физика. - 2013. - № 2 (58). - С. 76–82. (Импакт-фактор - 0,29)
2. Наркевич Б.Я., Ширяев С.В., Клепов А.Н., Липанова Н.Н., **Лысак Ю.В.** Радиационно-гигиеническое обоснование радионуклидной терапии в амбулаторном режиме // Радиационная гигиена. - 2014. - №2 (7). - С. 21-29. (Импакт-фактор - 0,792)
3. Наркевич Б.Я., **Лысак Ю.В.** Обеспечение радиационной безопасности при амбулаторном режиме применения терапевтических радиофармпрепаратов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2015. - №4. - С. 27-35. (Импакт-фактор - 0,287)
4. Наркевич Б.Я., **Лысак Ю.В.**, Коновалов И.С., Ширяев С.В., Крылов В.В. Расчетные исследования проектной мощности станции очистки жидких радиоактивных отходов в подразделениях радионуклидной терапии // Медицинская физика. - 2015. - № 4 (68). - С. 60–68. (Импакт-фактор - 0,29)
5. **Лысак Ю.В.**, Демин В.М., Климанов В.А., Наркевич Б.Я., Ромоданов В.Л. Подход к дозиметрическому планированию радионуклидной терапии // Известия ВУЗов. Ядерная энергетика. 2016. - № 3. - С. 163 – 172. (Импакт-фактор - 0,368)
6. **Лысак Ю.В.**, Наркевич Б.Я., Ширяев С.В., Крылов В.В. Математическое моделирование обращения с жидкими радиоактивными отходами при радионуклидной терапии //

Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2016. - № 4 (61). - С. 64-67. (Импакт-фактор - 0,287)

7. **Лысак Ю.В.**, Гончаров М.О., Наркевич Б.Я., Ширяев С.В. Применение метода Монте-Карло для повышения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2017. - Том 62. № 1. - С. 49-55. (Импакт-фактор - 0,287)
8. **Лысак Ю.В.**, Климанов В.А., Наркевич Б.Я. Development of modern approach to absorbed dose assessment in radionuclide therapy, based on Monte Carlo method simulation of patient scintigraphy // IOP Conf. Series: JournalofPhysics: ConferenceSeries. - 2017. - Т. 784. № 1. (Импакт-фактор - 0,221)
9. Наркевич Б.Я., **Лысак Ю.В.** Оптимизация использования радионуклидных генераторов в ядерной медицине // Медицинская физика. - 2018. - № 1 (77). - С. 89–95. (Импакт-фактор - 0,29)
10. **Лысак Ю.В.**, Наркевич Б.Я. Оптимизация клинической эксплуатации радионуклидных генераторов в отделениях радионуклидной терапии // Медицинская физика. - 2019. - № 1 (81). - С. 42-43. (Импакт-фактор - 0,29)
11. **Лысак Ю.В.**, Наркевич Б.Я., Рыжов С.А. Экстравазальное введение терапевтических радиофармпрепаратов // Медицинская физика. - 2019. - № 4 (84). - С. 46-51. (Импакт-фактор - 0,29)

Иные публикации:

1. **Лысак Ю.В.**, Липанова Н.Н., Наркевич Б.Я. Определение возможности использования терапевтических радиофармпрепаратовв амбулаторном режиме // Радиационная онкология и ядерная медицина. - 2013. - № 2. - С. 41-46.
2. **Лысак Ю.В.**, Демин В.М., Климанов В.А., Наркевич Б.Я. Новый подход к дозиметрическому планированию радионуклидной

терапии // В книге: Безопасность АЭС и подготовка кадров, тезисы докладов XIV международной конференции. - 2015. - С. 196-197.

3. Климанов В.А., **Лысак Ю.В.**, Наркевич Б.Я. Методика контроля очаговых доз в радионуклидной терапии // В сборнике: Сборник тезисов 2-го Всероссийского съезда по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии - 2016. - С. 49-50.
4. Наркевич Б.Я., **Лысак Ю.В.**, Рыжов С.А. Дозиметрическое моделирование экстравазального введения терапевтических радиофармпрепаратов // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2019. - Т. 2. № 4. - С. 35-41.

Цитируемая литература:

1. Knapp F.F., Dash A. Radiopharmaceuticals for Therapy. – New Delhi: Springer. 2016. 347 pp.
2. Le V.S. Gallium-68 generator integrated system: Elution-purification-concentration integration. // Rec. Res. Can. Res. 2013.. Vol. 194. P. 43–75.
3. Le V.S., Phuc-Hien Do Z., Le M.K. et al. Methods of increasing the performance of radionuclide generators used in nuclear medicine: Daughter nuclide build-up optimization, elution-purification-concentration integration, and effective control of radionuclidic purity. // Molecules. 2014. Vol. 19. P. 7714–7756.
4. Plyku D., Loeb D.M., Prideaux A.R. et al. Strengths and weaknesses of planar whole-body method of ^{153}Sm dosimetry for patients with metastatic osteosarcoma and comparison with three-dimensional dosimetry. // Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. – 2015. – Vol. 30. – № 9. – PP. 369-379.
5. Siegel J.A., Thomas S.R., Stubbs J.B. et al. MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates. // J. Nucl. Med. – 1999. – Vol. 40. – PP. 37-61.
6. Sgouros G. Dosimetry of internal emitters. // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46, Suppl. 1. – PP. 18-27.
7. Fisher D.R. Assessments for high dose radionuclide therapy treatment planning. // Radiation Protection Dosimetry. – 2003. – Vol. 105. – № 4. – PP. 581-586.
8. Le V.S. Gallium-68 generator integrated system: Elution-purification-concentration integration. // Rec. Res. Can. Res. 2013..- Vol. 194. - P. 43–75.
9. Zaidi H, Xu XG. Computational anthropomorphic models of the human anatomy: the path to realistic Monte Carlo modeling in radiological sciences. Annu Rev Biomed Eng. – 2007. Vol. 9. – PP. 471–500.

10. van der Pol J., Vöö S., Bucerius J. et al. Consequences of radiopharmaceutical extravasation and therapeutic interventions: a systematic review // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2017. - Vol 44. - P. 12-34.
11. ICRP. Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides. Recommendation of the ICRP Publication 94. // Annals of the ICRP. - 2004. - V. 34. No.2. - 80 pp.

Благодарности.

Прежде всего автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю Б.Я. Наркевичу за неоценимое внимание, привлечение к интересным научным исследованиям и полученные знания.

Отдельная безграничная благодарность В.А. Климанову за помощь в проведении расчетной части работы, ценные консультации и плодотворные обсуждения, которые сыграли важнейшую роль в решении поставленных задач.

Особую благодарность автор выражает своей семье и друзьям за оптимизм и моральную поддержку.