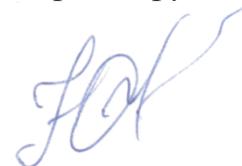


На правах рукописи



Лысак Юлия Витальевна

**РАДИАЦИОННО-ФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАДИОНУКЛИДНОЙ
ТЕРАПИИ**

Специальность 03.01.01 – радиобиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
д.т.н., профессор Наркевич Борис Ярославович

Москва – 2020

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Общие принципы и основные направления радионуклидной терапии.....	12
1.2. Теоретические аспекты клинической эксплуатации радионуклидных генераторов.....	15
1.3. Дозиметрическое обеспечение радионуклидной терапии.....	20
1.4. Особенности экстравазального введения РФП.....	26
1.5. Основные требования к системам очистки радиоактивных отходов в отделениях радионуклидной терапии.....	28
1.5.1. Обзор общепринятых эмпирических методов оценки мощности станции очистки ЖРО.....	30
1.6. Обзор клинических режимов радионуклидной терапии.....	33
1.6.1. Принятие решения о выборе режима проведения курса РНТ.....	34
1.6.2. Рекомендации по ограничению предельно допустимых доз.....	38
1.6.3. Определение величины остаточной активности в теле пациента.....	40
Глава 2. Повышение эффективности клинического использования радионуклидных генераторов на основе оптимизации режима элюирования.....	42
2.1. Разработка критерия оптимизации режимов элюирования РГ в отделениях радионуклидной терапии.....	42
2.2. Практические особенности решения задачи оптимизации.....	44
2.3. Результаты и обсуждение.....	46
Глава 3. Метод Монте-Карло моделирования в дозиметрическом планировании радионуклидной терапии.....	47
3.1. Обзор существующих подходов к вопросам дозиметрического планирования радионуклидной терапии.....	49
3.2. Методика оценки активности РФП на основе данных планарных снимков пациента.....	53
3.3. Антропоморфные фантомы тела человека.....	57
3.4. Клиническая апробация методики контроля очаговых доз.....	58
3.5. Результаты расчетного исследования для клинически используемых РФП.....	64
3.6. Результаты и обсуждение клинической апробации предложенной методики.....	67
Глава 4. Радиационно-гигиенические и дозиметрические аспекты экстравазального введения терапевтических РФП.....	69
4.1. Методика расчета доз внутреннего облучения кожи.....	69
4.2. Результаты и обсуждение расчета дозовой нагрузки методом Монте-Карло при экстравазации РФП.....	71
Глава 5. Оптимизация системы очистки жидких радиоактивных отходов в отделении радионуклидной терапии.....	74
5.1. Расчет с учетом кинетики накопления и распада ^{131}I	74
5.2. Математическое моделирование процессов выведения и накопления РФП.....	77
5.3. Результаты и обсуждение.....	78
Глава 6. Обоснование возможности амбулаторного лечения в радионуклидной терапии.....	82

6.1. Формирование исследуемых сценариев облучения.....	83
6.2. Расчетное исследование допустимой величины активности РФП на основе источников фотонного излучения.....	85
6.3. Расчет допустимой активности для цепочек распада α - β - γ -излучателей.....	86
6.4. Расчет допустимой величины активности радиофармпрепарата на основе β -излучателей.....	87
6.5. Основные результаты расчета критерия допустимости амбулаторного режима лечения. 88	
Заключение.....	97
Приложение 1.....	99
Список литературы.....	101
Благодарности.....	114

Введение.

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 обуславливает 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 обуславливает 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 счет 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. Основным 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 **задачи**:

- 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 $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ и $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$, 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 «Онкорadiология, 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 работ 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 и списка литературы. Объем работы составляет **114** страницы, включая **19** рисунков и **17** таблиц. Список литературы содержит **128** наименований.

Глава 1. Обзор литературы.

1.1. Общие принципы и основные направления радионуклидной терапии.

Ядерная медицина - раздел клинической медицины, который занимается применением диагностических и терапевтических радионуклидных фармацевтических препаратов (РФП).

Радионуклидная терапия – метод лечебного воздействия на организм пациента путем перорального, внутривенного или прицельного введения РФП, обладающего свойством селективного накопления в патологических очагах [8].

В настоящее время увеличивается количество исследований по использованию РФП для лечения онкологических заболеваний. Возрастающий интерес к данной технике облучения и расширение области применения РНТ обусловлены появлением новых доступных радионуклидов с более высоким избирательным накоплением РФП в мишени.

О первом терапевтическом применении открытых источников было сообщено Stoun и Fridel [9], которые в 1942 г. продемонстрировали использование ^{32}P для лечения костного метастазирования рака молочной железы. В это же время инъекции этого радионуклида продемонстрировали хороший терапевтический эффект при паллиативной терапии обширных костных метастазов [10]. Позднее ^{131}I стал применяться для лечения пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

На протяжении длительного времени радионуклидная терапия базировалась на использовании только этих двух нуклидов, однако начало 90х годов двадцатого столетия ознаменовалось значительным скачком в разработке новых терапевтических РФП, обеспечивающих высокий процент специфического накопления препарата в патологических очагах, т.е. обладающих высоким коэффициентом туморотропности. Этот же период характеризуется качественным скачком в разработке, промышленном производстве и клиническом использовании [11] различных терапевтических РФП не только в онкологии, но и в эндокринологии, ревматологии и т.д.

Селективное распределение РФП в организме возможно обеспечить как методом физического нацеливания препарата (внутриканальное, внутрисосудистое введение), так и при совершенствовании методов биологического специфического накопления с использованием молекул-трансферров, доставляющих нуклид к мембранным рецепторам, ядру клетки или ее цитоплазме и гарантирующих высокий уровень туморотропности радиофармпрепарата, благодаря которому достигается защита здоровых тканей от нежелательного облучения.

Несмотря на то, что на данный момент времени разработано более сотни различных РФП, в клинической ежедневной практике применяются 10-15 препаратов, прошедших все необходимые клинические испытания и доказавших успешность своего применения.

Наиболее успешно РНТ применяется при лечении заболеваний щитовидной железы с использованием РФП на основе ^{131}I и при паллиативном лечении костного метастазирования различных нозологий (чистые β -излучатели, ^{90}Y , ^{89}Sr), для локального послеоперационного облучения головного мозга при глиомах, для внутриартериальной РНТ на основе эффекта микроэмболизации опухолевых сосудов с использованием недиффундирующих из сосудистого русла РФП типа ^{188}Re -микросфер альбумина и т.д.

Кроме того, хорошо себя зарекомендовала РНТ ^{131}I -йодидом натрия при лечении диффузного токсического зоба, в ревматологии при артритах различной этиологии (^{186}Re - и ^{188}Re -сульфат и др.), а также при некоторых заболеваниях в гематологии, неврологии, гастроэнтерологии и т. д.

Терапевтические РФП обычно метятся либо «чистыми» β -излучающими радионуклидами (^{32}P , ^{33}P , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{169}Er), либо «смешанными» β - γ -излучателями (^{131}I , ^{153}Sm , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re и др.) или α - γ -излучающими радионуклидами (^{211}At , ^{213}Bi).

РФП и радионуклиды, применяемые в гематологии и онкологии

Радионуклид	РФП	Мишень
^{32}P	Фосфат натрия	Множественная миелома. Эритремия. Тромбоцитомия. Полициемия
^{67}Cu	Моноклональные антитела	Злокачественные опухоли различных локализаций
^{89}Sr	Хлорид	Костные метастазы опухолей различных локализаций
^{90}Y	Цитрат	
	EDTMP	
	Моноклональные антитела	Злокачественные опухоли различных локализаций (по антигенному строению). Неходжинские лимфомы. Острый лейкоз
	Микросферы альбумина	Первичный рак печени. Метастазы в печень
	Октероид	Диссеминированные нейроэндокринные опухоли
	Лантероид	
	DOTATOC	
^{111}In	Октреотид	
	Пентреотид	
^{125}I	MIBG	Феохромоцитома. Нейробластома. Дифференцированный рак щитовидной железы (в том числе метастатический)
	Иодид натрия	
^{131}I	Моноклональные антитела	Злокачественные опухоли различных локализаций (по антигенному строению). Неходжинские лимфомы. Острый лейкоз
^{153}Sm	Оксабифор	Костные метастазы

	EDTMP	опухолей различных локализаций
¹⁶⁵ Dy	Микросферы альбумина	Первичный рак печени. Метастазы в печени.
¹⁶⁶ Ho		
¹⁷⁷ Lu	Октреотат	Диссеминированные нейроэндокринные опухоли
¹⁸⁶ Re	Оксабифор, HEDP, OEDF	Костные метастазы опухолей различных локализаций, первичный рак печени. Метастазы в печени
¹⁸⁸ Re	Оксабифор, HEDP, OEDF, микросферы альбумина	
²¹¹ At	Метиленовый синий	Меланома кожи, в т. ч. метастатическая
²¹² Bi	Моноклональные антитела	Злокачественные опухоли различных локализаций
²¹³ Bi		
¹¹⁷ Sn	ДТРА	Костные метастазы опухолей различных локализаций
¹²⁵ I ¹³¹ I ¹³² I	Иодомикс	Дифференцированный рак щитовидной железы (в том числе метастатический).

1.2. Теоретические аспекты клинической эксплуатации радионуклидных генераторов.

Последние годы знаменуются значительным расширением спектра радиофармпрепаратов, синтезируемых при помощи радионуклидных генераторов (РГ) и используемых в клинике. Преимущества такого способа получения РФП довольно очевидны. Во-первых, расположение генератора непосредственно в отделении исключает необходимость транспортировки РФП на большие расстояния, а также потребность в расположении на базе центра реактора или циклотрона. Во-вторых, работа по получению требуемого радионуклида при помощи генератора довольно проста и с ней может справиться обученный младший медицинский персонал, что исключает потребность в высококвалифицированных кадрах на этом этапе организации процедур.

Радионуклиды, имеющие малый период полураспада и являющиеся источниками γ -излучения, нашли свое применение в радионуклидной диагностике, а источники β - и α -излучения – в РНТ [1, 11]. Основные перспективные направления, предполагающие использование генераторных радионуклидов:

- При помощи генераторной схемы $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ получают радионуклиды на основе ^{90}Y (например, ^{90}Y -ДОТАТАТЕ) для проведения радионуклидной терапии нейроэндокринных опухолей.
- Моноклональные антитела, содержащие этот же радионуклид ^{90}Y , используются в радиоиммунотерапии различных лимфом.
- Радиоэмболизация печени реализуется с использованием рентгеновского контроля введения микросфер ^{90}Y или же препаратов ^{188}Re , полученного при помощи генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$.
- В связи с достижением не только обезболивающего, но и противоопухолевого эффекта при использовании α -излучающих препаратов ^{223}Ra , получаемых при помощи РГ $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ или $^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$, (например, ^{223}Ra -хлорид), применение подобных РФП набирает все большую популярность.

Процессы радиоактивного распада материнского и накопления активности дочернего радионуклидов описываются в соответствии с общеизвестными уравнениями:

$$A = \lambda \cdot N \quad (1)$$

$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda t}, \quad (2)$$

где λ – постоянная распада рассматриваемого радионуклида; A_0 – его начальная активность; A , N – соответственно активность рассматриваемого радионуклида и число атомов в момент времени t ; N_0 и A_0 – аналогичные величины в момент времени $t=0$. Соответственно период полураспада определяется как:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (3)$$

Величина активности A_2 дочернего радионуклида:

$$A_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot A_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (4)$$

где A_1^0 – активность при $t=0$ материнского радионуклида.

Рисунок 1 демонстрирует характерное поведение величин материнской и дочерней активностей при многократном элюировании РГ. Вид кривой, отображающей величину активности дочернего радионуклида, а также уравнение (4) значительно усложняются в случае, если клинически используемый дочерний нуклид образуется в процессе нескольких последовательных превращений.

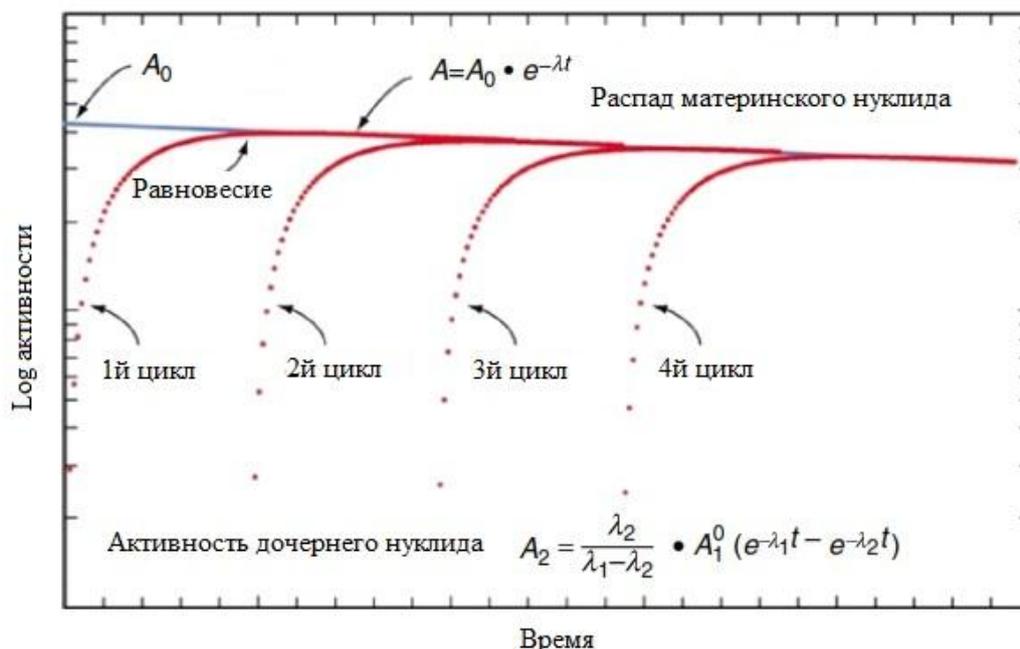


Рис. 1. Кинетика активностей дочернего и материнского радионуклидов при элюировании радионуклидного генератора [12].

Тип равновесия, формирующийся при распаде рассматриваемых радионуклидов, определяется соотношением величин периодов полураспада дочернего и материнского элементов. Виды возможного равновесия:

1. Случай подвижного равновесия ($T_{1/2(1)} > T_{1/2(2)}$), наблюдаемый в РГ $^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$ (для ^{225}Ra $T_{1/2} = 14,8$ сут, для ^{225}Ac $T_{1/2} = 10,0$ сут) – см. рис.2.

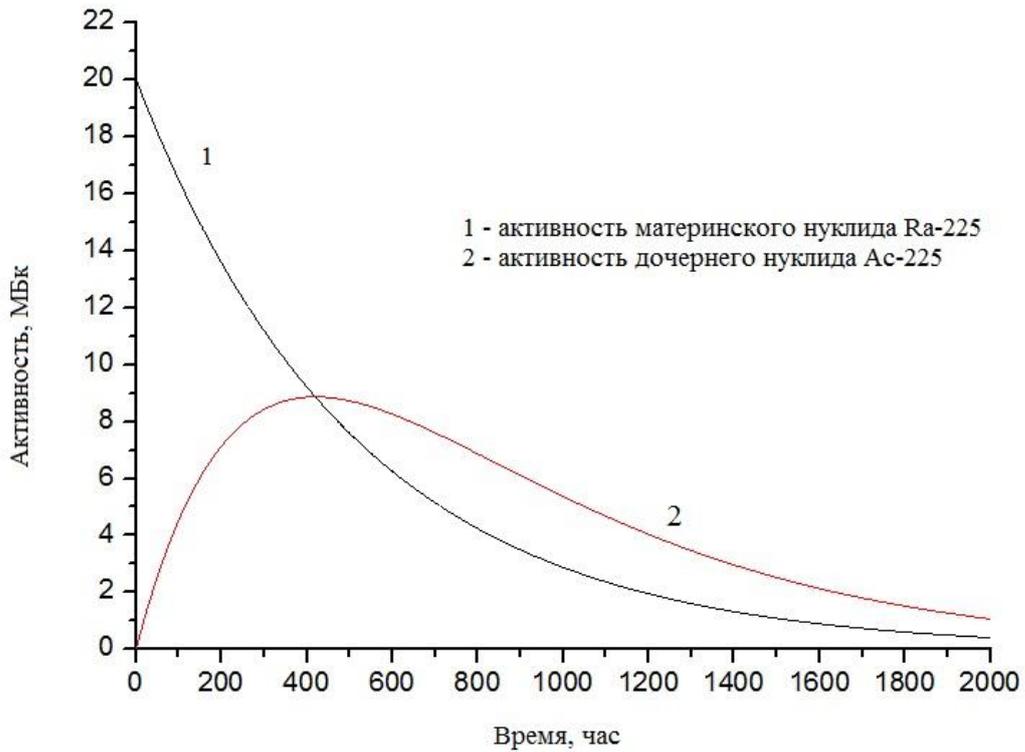


Рис.2. Кинетика активностей материнского и дочернего радионуклидов для РГ $^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$

2. Случай векового или секулярного равновесия ($T_{1/2(1)} \gg T_{1/2(2)}$), ставший «золотым стандартом» производства и эксплуатации РГ. Характерен для генератора $^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$ (для ^{228}Th $T_{1/2} = 1,91$ лет, для ^{224}Ra $T_{1/2} = 3,66$ сут) представлен на рис.3.

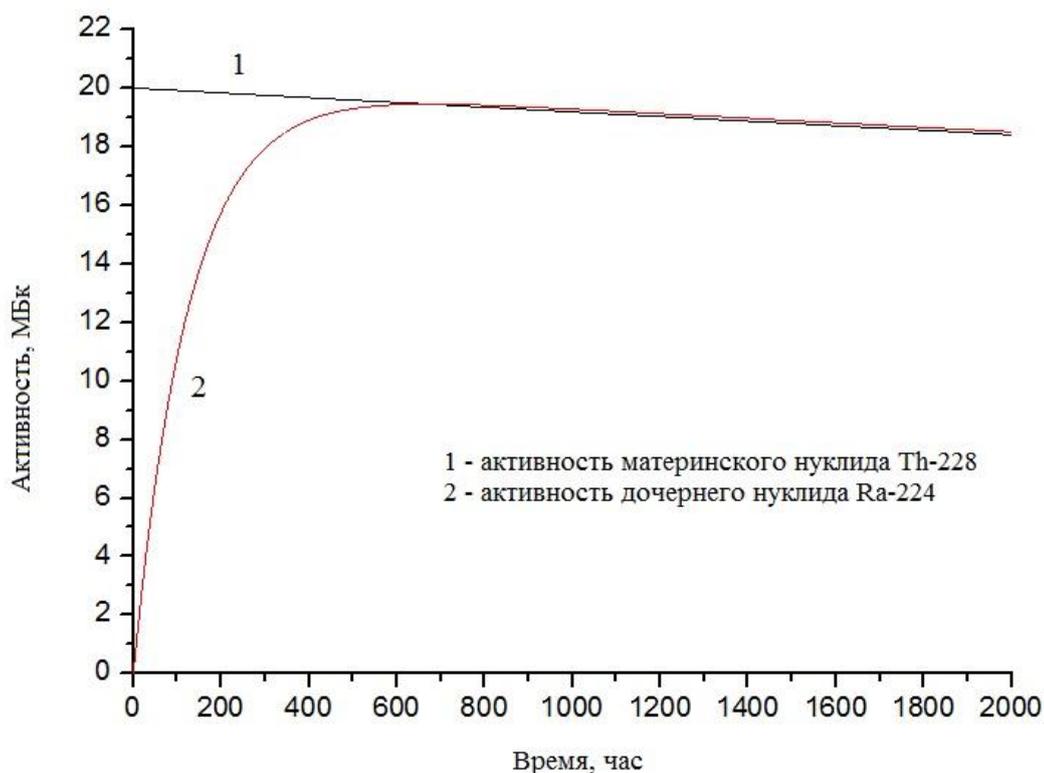


Рис. 3. Кинетика активностей материнского и дочернего радионуклидов для РГ $^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$.

3. Случай отсутствия динамического равновесия ($T_{1/2(1)} < T_{1/2(2)}$) в клинической практике не используется.

Несмотря на то, что довольно очевидна необходимость повышения экономической эффективности клинической эксплуатации РГ, единообразного подхода к решению этого вопроса в литературе нет. Естественно, что для решения этой задачи должен быть выбран удачный критерий оптимизации. Авторами исследования [9] предложено несколько подходов: 1) осуществление элюирования при максимальной величине активности A_2 дочернего элемента; 2) осуществление элюирования при максимуме величины $\frac{A_2}{N_2/A_2}$, в которой N_2 - число атомов дочернего элемента, N_2/A_2 - его удельная активность; 3)

осуществление элюирования при максимуме величины $\frac{A_2}{t/A_2}$, характеризующей превышение скорости роста величины A_2 по сравнению с $f(t)=t$.

Первый критерий максимально часто используется в клинике. В этом случае промежуток времени, по прошествии которого РГ элюируется:

$$t_{\max} = \frac{\ln \frac{\lambda_2}{\lambda_1}}{\lambda_2 - \lambda_1} \quad (5)$$

Суммарный выход величины активности дочернего радионуклида характеризует экономическую эффективность эксплуатации РГ в клинике, которая может быть существенно повышена путем выбора оптимального критерия определения времени элюирования. Необходимо также принять во внимание ограничение объема вводимого пациенту РФП (обычно не более 5 мл), что ограничивает минимально допустимую величину активности.

В исследовании [2] был предложен критерий оптимизации режима элюирования на основе формирования функции зависимости величины активности дочернего элемента от соотношения, соответствующего промежутку времени, в течение которого эта активность увеличивается на единицу. При этом искомая величина определялась точкой экстремума сформированной функции и была определена для нескольких генераторных схем.

1.3. Дозиметрическое обеспечение радионуклидной терапии.

Дозиметрическое обеспечение радионуклидной терапии в настоящее время находится в стадии развития и не всегда соответствует клиническим требованиям, что вызвано интенсивной разработкой новых терапевтических радиофармпрепаратов.

В клинической практике при предварительном дозиметрическом планировании РНТ выбирается оптимальный РФП, активность вводимого объема (вводимая активность) которого рассчитывается на основе ориентировочных данных по его биораспределению в организме. При уточненном же дозиметрическом планировании вводимая активность определяется по

результатам РНД-визуализации распределения выбранного РФП в патологических образованиях и в окружающих тканях у конкретного больного.

Математический аппарат дозиметрии внутреннего облучения от РФП, лежащий в основе дозиметрического планирования, так называемый MIRD-формализм, был предложен еще в 1965—1969 гг.

В 1976 году MIRD-комитетом был сформирован документ, который лег в основу дальнейших публикаций 1988 и 1991 годов [13]. Начиная с этого момента и до настоящего времени MIRD-схема является золотым стандартом для оценки поглощенной дозы в органе, его отдельных составляющих, воксельных структурах тканей и компонентах клеток, полученной от внутренних источников излучения – введенных в организм радионуклидов [14, 15]. В этот же период времени международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ), специализирующаяся в основном на формировании руководств в случаях возникновения чрезвычайных ситуаций, подготовила практически аналогичную дозиметрическую схему оценки поглощенной дозы.

Основные задачи, поставленные в MIRD Pamphlet 21, включают в себя:

1. Утверждение схемы оценки поглощенной дозы в соответствии с нуждами и целями сообществ ядерной медицины и радиационной безопасности, а также стандартизация терминологии в данном направлении;
2. Согласование дозиметрических величин эквивалентной дозы и эффективной дозы для сравнительной оценки величины радиационно-индуцированных стохастических эффектов у пациентов после прохождения процедур, относящихся к ядерной медицине;
3. Подтверждение необходимости дозиметрической оценки детерминированных эффектов РНТ.

Результатом выполнения поставленных в руководстве задач стала утвержденная и используемая на протяжении последних восьми лет схема оценки поглощенных доз в радионуклидной терапии. Поглощенная доза D определяется

как отношение средней энергии E , переданной веществу массой m , к массе этого вещества:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (6)$$

Зависящая от времени скорость, с которой поглощенная доза передается органу-мишени r_T в теле пациента в результате распада радиоактивного материала, равномерно распределенного в органе-источнике r_S в момент времени t после введения РФП определяется как:

$$\dot{D}(r_T, t) = \sum_{r_S} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) \quad (7)$$

где $A(r_S, t)$ - зависящая от времени активность РФП в органе-источнике r_S ; $S(r_T \leftarrow r_S, t)$ - средняя мощность поглощенной дозы в органе-мишени r_T в момент времени t после введения РФП на единицу активности в органе-источнике r_S . Величина параметра S зависит от физических характеристик распада используемого радионуклида, возрастных и гендерных анатомических особенностей пациента и взаимного расположения органов-мишеней и органов-источников. Параметр S заранее рассчитывается методом компьютерного моделирования в фантоме всего тела человека, построенного на основании его возраста, пола, массы и роста [16, 17]. В качестве альтернативы, более персонафицированно, но вместе с тем и более трудоемко, использование сегментированных снимков пациента, полученных при помощи компьютерного или магнитно-резонансного томографа [18]. Органами-мишенями и органами-источниками в данном случае выступают составляющие выбранной модели и могут представлять из себя как целые органы, так и их части, воксели, представляющие интерес на основании ОФЭКТ и ПЭТ изображений, кластеры опухолевых и здоровых клеток, отдельные клетки и их составляющие [14, 15, 19].

Средняя поглощенная доза $D(r_T, T_D)$ в органе-мишени r_T в течение всего периода времени T_D после введения радиоактивного материала в тело пациента:

$$D(r_T, T_D) = \int_0^{T_D} \dot{D}(r_T, t) dt = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) dt \quad (8)$$

где величине T_D в общем случае стремится к бесконечности ввиду относительно короткого периода полураспада используемых в клинической практике

радионуклидов. В разрезе радиационной защиты для определения интервала времени T_D используется термин период действия дозы, который в соответствии со стандартным подходом составляет 50 лет для взрослых и 70 лет для детей и подростков.

Нормированную на единицу введенной активности A_0 величина $a(r_S, t)$ называют фракцией введенной активности в органе-источнике r_S в момент времени t . Тогда коэффициент поглощенной дозы $d(r_T, T_D)$ в органе-мишени r_T :

$$d(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} a(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) dt \quad (9)$$

Величина S является специфической для конкретного радионуклида и компьютерной модели фантома с определенным пространственным разрешением, составом и набором составляющих частей тканей r_S и r_T .

$$S(r_T \leftarrow r_S, t) = \frac{1}{M(r_T, t)} \sum_i E_i Y_i \varphi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) = \frac{1}{M(r_T, t)} \sum_i \Delta_i \varphi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t), \quad (10)$$

где E_i – средняя энергия i -го перехода спектра; Y_i – количество i -х ядерных переходов на один ядерный распад [20]; Δ_i – произведение этих двух величин, представляющее собой среднюю энергию i -го перехода на один ядерный распад; $\varphi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$ – поглощенная фракция, определяющая долю излученной органом-источником r_S энергии E_i в момент времени t и поглощенной в органе-мишени r_T ; $M(r_T, t)$ – зависящая от времени масса органа-мишени r_T . Для β -частиц, пробег которых в ткани достаточно мал по сравнению с размерами очага, значение поглощенной фракции обычно принимается равным единице. E_i – обычно средняя энергия спектра β -частиц, однако в случае, когда величина поглощенной фракции сильно варьируется в связи со значительной разницей энергий β -частиц в спектре, суммирование в уравнении (10) заменяется интегрированием по всему спектру, однако подобные особенности относятся к вопросам клеточной дозиметрии [19].

Схематически методика уточненного предварительного дозиметрического планирования РНТ с применением смешанных β - γ -излучающих радионуклидов (таких, как ^{131}I , ^{153}Sm и ^{186}Re), представлена на рис. 4.

В случае, когда РНТ реализуется радиофармпрепаратами на основе чистых β -излучателей (например, ^{89}Sr или ^{90}Y), ввиду поглощения излучения тканями пациента измерение остаточной активности *in vivo* становится невозможным. Тогда для реализации предварительного планирования РНТ пациенту вводится аналог лечебного препарата, содержащий β - γ -излучающий изотоп того же элемента (например, ^{85}Sr -хлорид в случае терапии ^{89}Sr -хлоридом). При этом для осуществления корректного дозиметрического планирования радионуклидной терапии вводится поправка, отражающая в схемах распада исследуемого изотопа и применяемого в терапевтических целях радионуклида.

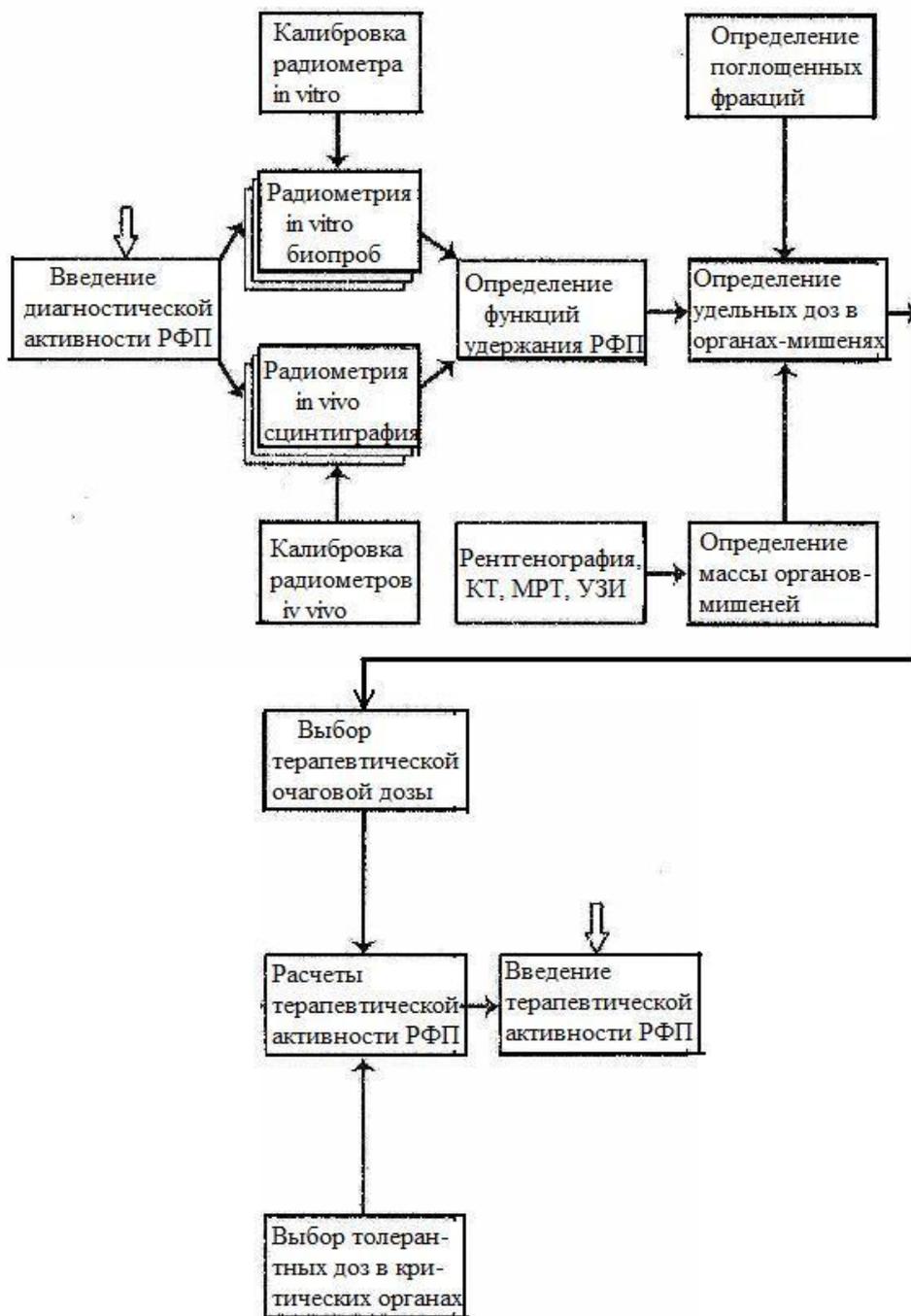


Рис. 4. Технологическая схема дозиметрического планирования радионуклидной терапии при использовании «смешанных» гамма-излучающих радиофармпрепаратов.

1.4. Особенности экстравазального введения РФП.

При подготовке пациента к проведению диагностических радиоизотопных исследований, а также при введении РФП терапевтического назначения, инъекция препарата производится внутривенно в область локтевого сгиба, если специфика процедуры не предполагает иного. Исключение составляет терапия ^{131}I , предполагающая пероральное введение. Несмотря на опыт персонала, осуществляющего подобные процедуры, попадание РФП в мягкие ткани, а не непосредственно в вену, всегда может произойти. В этом случае имеет место экстравазальное введение (ЭВВ) РФП, что может привести к развитию радиационно-индуцированных повреждений мягких тканей. При этом в зависимости от величины поглощенной дозы в пораженной области может развиваться лучевая реакция различной степени тяжести, вплоть до радиационного некроза, в связи с локальным накоплением радиоактивного препарата вблизи инъекции. Ввиду значительных различий величины вводимой активности и принципиально отличающихся физических свойств используемых препаратов, выраженность лучевых реакций при РНТ значительно выше, чем при осуществлении диагностических исследований. Однако в литературе [21] имеются сведения и о развитии лучевых реакций после экстравазации диагностических препаратов.

Предполагаемые последствия экстравазального введения и порядок действий персонала при происшествии инцидента с целью минимизации или устранения последствий ЭВВ могут существенно сократить выраженность лучевой реакции, однако на этот счет рекомендаций практически не существует. Только два руководства описывают необходимые мероприятия по сокращению осложнений, в первом из которых предписывается произвести локальный нагрев кожного покрова локтевого сгиба с целью ускорения резорбции накопленного препарата [22]. Расширенные рекомендации представлены EANM (Европейской ассоциацией ядерной медицины) в руководстве к реализации курса РНТ с использованием ^{90}Y [23]. При этом предлагается немедленно остановить введение

РФП при обнаружении экстравазации, осуществить локальный нагрев очага и произвести массаж руки, поднятой вверх, для увеличения лимфодренажного эффекта. Остальные рекомендации ассоциации не освещают вопросы ЭВВ.

Важно отметить особенную скупость литературных сведений по этому вопросу, что может объясняться страхом наказания, снижения репутации или просто низкой квалификацией медицинского персонала, не распознавшего наличие инцидента [24]. Но для формирования рекомендаций по сокращению дозовой нагрузки на кожные покровы в случае ЭВВ чрезвычайно необходимо иметь представления об уже произошедших инцидентах и их последствиях.

Исследование 2017 г. наиболее широко освещает вопрос ЭВВ как диагностических, так и терапевтических РФП [25]. Работа описывает 37 литературных источников, в которых представлено 3016 случаев ЭВВ диагностических РФП, из которых лишь три пациента оказались под наблюдением медицинского персонала. Причем регистрируемые поражения образовались при использовании ^{201}Tl -хлорида [26, 27]. Причиной тому является высокий выход электронов Оже низких энергий при захвате орбитального электрона и достаточно продолжительный период полураспада ^{201}Tl , составляющий чуть более трех суток.

При этом только 10 случаев экстравазации терапевтических РФП было представлено в 8 литературных источниках. Все пациенты в течение длительного периода времени наблюдались медицинским персоналом, однако далеко не в каждом инциденте производился расчет поглощенных доз. Некроз кожного покрова в области очага поражения был зарегистрирован при ЭВВ ^{90}Y -ибритумомаба-тиуксетана [28], что связано с достаточно низкой скоростью резорбции образованного очага накопления РФП ввиду достаточно большого размера молекул препарата. В области экстравазации поглощенная локальная доза, согласно эмпирическим формулам, составила 40 Гр [28]. Аналогично оценивалась и величина дозовой нагрузки (16 Гр) при ЭВВ препарата ^{131}I [29], следствием чего стало образование влажной десквамации. При этом оценка

величины активности РФП, накопленного в очаге экстравазации, реализовывалась достаточно условно.

Однако этот недостаток устранен в описании клинического случая [30], в котором оценка величины активности накопленного в области экстравазации ^{89}Sr -хлорида и, соответственно, дозы облучения тканей производилась на основании сцинтиграфических снимков пациента, регистрировавших образованное в теле пациента тормозное излучение ^{89}Sr . В соответствии с произведенными измерениями и расчетами, локальная поглощенная доза была оценена в 1,78 Гр. Такое сокращение величины дозы по сравнению с описанными выше клиническими случаями могло явиться также следствием незамедлительных действий персонала, осуществивших массаж руки. При этом не было выявлено видимых поражений конечности.

1.5. Основные требования к системам очистки радиоактивных отходов в отделениях радионуклидной терапии.

Радионуклидная терапия дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) реализуется введением в организм пациента ^{131}I -йодида натрия, величина активности которого достигает 8 ГБк. Этот же РФП используется для лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ), однако используемые активности значительно меньше – до 1,5 ГБк.

В связи с тем, что после введения РФП пациент становится для персонала подразделения РНТ и других пациентов мобильным источником довольно мощного гамма-излучения, в целях обеспечения радиационной безопасности необходимо пребывание пациента в «активных» палатах стационара отделения РНТ в течение промежутка времени, необходимого для снижения уровня активности РФП в теле пациента до приемлемого уровня.

Несмотря на селективность накопления РФП в патологических очагах, значительная часть вводимого препарата (до 80%) выводится с мочой, фекалиями (около 8%) и испарениями кожного покрова (до 3 – 5 %) [31 – 34].

В связи с этим регламентируются [35 - 38] характеристики систем, предотвращающих попадание радиоактивных отходов в окружающую среду:

- наличие спецвентиляции, обеспечивающей фильтрацию подступающего в атмосферу воздуха;
- наличие спецканализации, гарантирующей возможность накопления жидких радиоактивных отходов (ЖРО), их выдержки на распад и последующей утилизации в хозяйственно-бытовую канализацию;
- наличие системы, предотвращающей перенос поверхностных радиоактивных загрязнений в «чистые» зоны.

В общем случае система спецвентиляции специфическими требованиями не облагается [35 –38].

Выполнение довольно простых рекомендаций по обращению с открытыми источниками ионизирующего излучения, описанными в [36], позволяет не облагать систему, предотвращающую перенос поверхностных загрязнений, дополнительными требованиями [38, 39].

В связи с наличием ряда физико-технических, а также радиозоологических факторов, при проектировании и строительстве отделений РНТ достаточно жесткие требования предъявляются в отношении системы очистки жидких радиоактивных отходов. Это обусловлено:

- 1) значительной относительной величиной активности ^{131}I в составе отходов, поступающих из палат пациентов и помещений производственного назначения;
- 2) вероятностью нарушения пациентами отделения РНТ установленного порядка пребывания в «активных» палатах, что потенциально повлечет за собой развитие радиационного инцидента;
- 3) отсутствием стандартизации величины вводимой пациенту активности РФП на основе ^{131}I при осуществлении лечения, что связано с требованием индивидуальных предписаний и вариабельностью скорости выведения РФП из организма;

4) ужесточением требований к удельной активности ЖРО, сбрасываемых в хозяйственно-бытовую канализацию. Установленная новыми требованиями [36, 37] величина составляет 0,62 кБк/кг, тогда как более ранние регламенты [37, 40] предписывали сброс при 100 кБк/кг;

5) обеспечением резервного бака для предотвращения возможного радиационного инцидента при выходе из строя системы спецканализации или вынужденном изменении объема потока больных в отделении, тестировании новых перспективных терапевтических радиофармпрепаратов, а также методов их нестандартного введения при осуществлении терапевтических процедур.

В связи с тем, что затраты на проектирование, строительство и наладку очистного оборудования, а также на получение сертификатов соответствия его предъявляемым требованиям, при реализации строительства новых центров могут достигать 80% от общей суммы, учет всей доступной информации о специфике организации работы отделения РНТ, позволяющей сократить или же оптимизировать мощность станции очистки ЖРО, становится строго необходимым.

1.5.1. Обзор общепринятых эмпирических методов оценки мощности станции очистки ЖРО.

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 (общий объем одного слива достигает 12 л). 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. Несмотря на противоречие требованиям [38], жидкие отходы из раковин и душевых кабин

палат поступают непосредственно в общий канализационный слив, минуя баки-накопители.

Стандартный подход к расчету мощности станции очистки ЖРО основывается как раз на канализации описанного выше типа. При этом:

- m – число коек в отделении РНТ (соответствует количеству пациентов, одновременно находящихся в отделении);
- q – активность РФП на основе ^{131}I , ГБк/чел;
- $T_{1/2}$ – период полураспада ^{131}I , (8,04 сут);
- x – доля активности РФП, выводимой с экскрементами пациента;
- k – скорость заполнения баков станции очистки в расчете на одного человека (л/сут от 1 чел.);
- V – объем каждого из баков-накопителей;
- n – число баков;
- p – количество «смен» пациентов в неделю;
- c_0 – регламентируемая допустимая для сброса ЖРО в хозяйственно-бытовую канализацию удельная концентрация (0,62 кБк/л) отходов.

Тогда период времен, по истечении которого заполнится один бак T^* :

$$T^* = \frac{V}{mk} [\text{сут}] = \frac{V}{7mk} [\text{нед}]. \quad (11)$$

К этому моменту активность, накопленная в баке:

$$Q = qmx [\text{ГБк}]. \quad (12)$$

Удельная активность при наличии одной смены в неделю:

$$c_1 = \frac{Q}{V} = \frac{qmx}{V} \left[\frac{\text{ГБк}}{\text{л}} \right] \quad (13)$$

При наличии p -смен:

$$c = c_1 p \left[\frac{\text{ГБк}}{\text{л}} \right]. \quad (14)$$

Продолжительность выдержки на радиационный распад T :

$$T = \frac{T_{1/2}}{\ln 2} \ln \frac{qmxp}{Vc_0} [\text{сут}]. \quad (15)$$

Таким образом, общая продолжительность накопления и выдержки на распад для каждого бака соответствует периоду времени $T^* + T$. Необходимое условие корректного функционирования станции стечочистки – суммарное время накопления ЖРО во всех баках должно быть не менее одного цикла «накопление+выдержка на распад»:

$$nT^* \geq T + T^*. \quad (16)$$

В качестве примера рассмотрим проект строящегося на базе РОНЦ им. Блохина отделения РНТ: $m=16$; $k=100$ л/сут; $x=0,5$; $q=3$ ГБк/чел.; $V=38000$ л; $p=2$. Согласно (11) период заполнения одного бака составит $T^* \cong 3,4$ недели. В соответствии с (15), $T \cong 14,6$ недели. Выражение (16) при наличии известных величин T и T^* определяет количество баков:

$$n \geq 1 + \frac{T}{T^*} = 1 + \frac{102}{23,8} = 5,29.$$

Согласно расчетам для имеющихся данных станция очистки должна состоять из 7 баков (+1 резервный) с номинальным объемом каждого, равным 38 м^3 , что не соответствует заявленной в утвержденном проекте мощности (4 бака аналогичного объема).

Описанный эмпирический подход имеет ряд недостатков:

- 1) на протяжении всего времени заполнения бака происходит радиоактивный распад находящихся в нем на этот момент времени отходов, что в расчете никак не отображается;
- 2) предположение моментального поступления ЖРО из «активных» палат в накопители;
- 3) предположение постоянной скорости поступления активности РФП в станцию очистки, что не соответствует литературным данным;
- 4) игнорирование наличия двух категорий больных, лечение которых осуществляется с применением РФП на основе ^{131}I , в то время, как величина вводимой активности РФП для этих категорий различается почти в 10 раз. Соответственно это накладывает отпечаток и на длительность пребывания пациента в отделении;

5) чрезмерное потребление воды в «активных» палатах, связанное с применением стандартного сантехнического оборудования и отсутствия герметичных дренажных труб;

1.6. Обзор клинических режимов радионуклидной терапии.

Примеры практического применения РНТ во всем мире говорят о том, что процесс выписки пациентов после курса лечения с введенными источниками излучения значительно отличается в различных странах и нуждается в стандартизации. Важно отметить, что не существует каких-либо международных соглашений по поводу выписки пациентов после курса РНТ, необходимости и времени нахождения в стационаре. Кроме того, существуют значительные проблемы с обеспечением радиационной безопасности пациентов и лиц, контактирующих с ними. В настоящее время множество работ посвящено цели стандартизации мер и создания определенных рекомендаций для обеспечения РБ членов семьи, находящихся в непосредственном контакте с пациентом, персонала отделения радионуклидной терапии и общего населения. Эти рекомендации основаны на подходе к обеспечению безопасности МАГАТЭ, Международных норм безопасности по защите от ионизирующих излучений и безопасному обращению с источниками излучения и отчета МКРЗ № 40, в котором освещены стандарты РБ для новых источников излучения, а также примеры их использования на практике в некоторых регионах [42].

Для различных категорий лиц, подверженных воздействию излучения, Международная Комиссия по Радиационной защите в соответствии с принципом «ALARA» установила предел допустимого уровня облучения [43]. На основании данных рекомендаций принимается решение о проведении стационарного или амбулаторного режима РНТ. В свою очередь МКРЗ предписывает производить выписку пациента из условий стационара на основании показателей мощности дозы излучения, исходящего из тела пациента, измеренной на заранее определенном референсном расстоянии.

Пребывание пациента в амбулаторном режиме возможно только при допустимом регламентируемом уровне остаточной активности в организме. Приемлемый уровень регламентируется согласно международным нормам безопасности [44] во избежание облучения здорового населения. Перед выпиской из отделения необходимо оценить или измерить остаточную активность в теле пациента при помощи оборудования, обеспечивающего достаточный уровень точности. Результаты измерений следует регистрировать.

1.6.1. Принятие решения о выборе режима проведения курса РНТ

Проведение курса РНТ возможно в различных условиях режимов госпитализации пациентов:

- госпитализация – помещение в стационарно расположенное лечебное учреждение лиц, испытывающих потребность в медицинской помощи, лечении или в углубленном медицинском обследовании.
- стационар (лат. *stationarius*, неподвижный) – подразделение медицинского учреждения, предполагающее проведение терапевтических и диагностических процедур в условиях круглосуточного пребывания пациента под наблюдением медицинского персонала.
- амбулатория (лат. *ambulatorius*, ходячий) – метод организации медицинской помощи во внебольничных условиях.
- дневной стационар – отделение в лечебном учреждении, где пациент может находиться под присмотром медицинского персонала на протяжении нескольких часов в дневное время суток.

Решение об амбулаторном лечении или госпитализации пациента после курса РНТ в стационар или дневной стационар выносится на основании ряда факторов. Основными критериями выбора режима проведения курса РНТ являются:

- 1) ограничения нормативных требований по:
 - а) пределам допустимых доз для населения, установленных международными и местными организациями, осуществляющими контроль радиационной обстановки;

- б) величине остаточной активности РФП в теле пациента;
- в) величине мощности дозы от тела пациента на заданном расстоянии;
- 2) клинические показания;
- 3) сбор радиоактивных экскрементов пациентов в систему спецканализации отделения РНТ;
- 4) личные обстоятельства.

В ряде стран определен стандартный набор критериев выбора режима проведения курса РНТ. С другой стороны, в рекомендациях МКРЗ указано [46, 48], что окончательное решение о выписке или госпитализации пациента должно выноситься в индивидуальном порядке.

Курс радионуклидной терапии может быть реализован как в условиях стационара, так и в амбулаторном режиме, преимущество которого очевидно:

- в данном случае стоимость проводимого лечения сводится к оплате требуемой величины вводимого РФП;
- минимизация персональных доз профессионального облучения сотрудников отделения радионуклидной терапии и т.д.

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 [35].

И в НРБ-99/2009, и в предписаниях регламентирующих организаций МКРЗ и МАГАТЭ [46] выписка пациента из стационара обеспечивается величиной мощности дозы излучения, исходящего из тела пациента и измеренного на заранее установленном регламентируемом расстоянии. В НРБ-99/2009 указываются значения допустимой для выписки пациента из стационара мощности дозы РФП с ^{131}I , ^{153}Sm и ^{188}Re , обоснование величины которой

представлено в работе [47]. Подобное же обоснование мощности дозы было реализовано для клинически используемых 26 диагностических, а также терапевтических радионуклидов в [48]. Исследование [49] обосновывает соответствующие описанным выше критерии выписки, основываясь на 220 *in vivo* измерениях больных с заболеваниями ЩЖ, получающих лечение РФП на базе ^{131}I , предложенные критерии позже были подтверждены широкой базой измерений 500 больных, для которых реализуется аналогичное лечение [32, 50]. Необходимо отметить, что в [49, 50, 32] дозовая нагрузка на контактирующих с пациентом представителей населения рассчитывалась в соответствии со сформированными сценариями взаимодействия этих лиц с больным после его выписки из стационара. Эти сценарии разрабатывались Обнинским центром социально-психологических исследований в сотрудничестве с МРНЦ им. Цыба.

Существующая система радиационных стандартов, основывающаяся на рекомендациях МКРЗ и МАГАТЭ, не предлагает никаких ограничений по величине дозы для пациентов. Но подобные критерии четко определены для персонала и населения. Кроме того, на основании [41,44,51,52] в ряде стран существуют рекомендации по пределу доз для категории населения, осуществляющей уход за пациентом. Он составляет 1 мЗв/год в среднем за последние 5 лет. Данный предел имеет ограничение для беременных женщин на основании того, что допустимое значение дозы рассчитывается в отношении плода. Таким образом, предел дозы для беременных женщин составляет строго 1 мЗв/год в отсутствии усреднений [41, 44]. Такой же предел дозы установлен и для детей, контактирующих с пациентом после курса РНТ. Ситуация осложняется тем, что дети раннего возраста не имеют возможности осознания минимизации времени контакта с пациентом.

В облучении лиц, находящихся в непосредственном контакте с пациентом, прошедшим курс РНТ, можно выделить две компоненты:

- а) внешнее облучение при близком контакте с пациентом;
- б) облучение в результате внутреннего радиационного загрязнения при попадании в организм продуктов жизнедеятельности пациентов.

Величина дозы облучения населения при контакте с пациентом зависит от свойств используемого радионуклида, которые существенно различаются для различных излучателей: типа излучения, периода полураспада и биокинетики РФП в организме. В настоящее время получены достоверные оценки вероятности загрязнения и мощности доз при проведении курса РНТ ^{131}I .

Для достижения согласия между получаемыми результатами МКРЗ рекомендует использовать некоторые принципиальные подходы при оценке доз, получаемых населением при внешнем облучении излучением, исходящем из тела пациента после курса РНТ [43]. Согласно этим рекомендациям все вычисления проводятся в приближении, что:

- а) очаг накопления РФП в организме может быть аппроксимирован точечным изотропным источником излучения без поглощения;
- б) справедливо применение закона обратных квадратов;
- в) величина активности в организме пациента напрямую зависит от биокинетики РФП;
- г) величина активности в организме зависит от стадии заболевания и сценария облучения;
- д) для оценки радиационной нагрузки предпочтительно использование консервативного приближения.

Для минимизации влияния ошибки приближений а) и б) на близких расстояниях оценка мощности дозы проводится на расстоянии 2-3 метра от поверхности тела пациента. Несмотря на получаемые погрешности и примитивность оценки остаточной активности в теле пациента, определенной согласно приближениям в) и г), рассчитанная величина лучевой нагрузки достаточна для целей обеспечения радиационной безопасности населения.

Важно отметить, что на практике у больных раком щитовидной железы по истечении одного-двух дней после начала лечения значение мощности дозы излучения, исходящего из тела пациента, обычно ниже расчетной [53, 54]. Это связано с тем, что обычно у пациентов с этим заболеванием щитовидная железа удаляется и, следовательно, не выступает в качестве очага накопления

радиоактивного йода. В результате большая часть введенного радиоактивного йода выводится из организма пациента вместе с мочой.

1.6.2. Рекомендации по ограничению предельно допустимых доз.

Согласно рекомендациям МКРЗ, нахождение пациента в стационарном режиме во время лечения не является обязательным условием для проведения курса РНТ. С другой стороны, в 1992 году в докладе МАГАТЭ прозвучал тезис, согласно которому после проведения курса радионуклидной терапии не рекомендуется немедленное возвращение пациента домой. Целесообразно установить некоторый период стационарного лечения продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней [55]. BSS поддержало данный подход заявлением о том, что пациент должен оставаться в помещении клиники до тех пор, пока активность в его теле не достигнет допустимого уровня. В странах ЕС, а в частности, в Германии, где лечение рака щитовидной железы проводится преимущественно с использованием радиоактивного йода, все пациенты после сеанса РНТ должны быть госпитализированы не менее, чем на 48 часов. Некоторые предлагаемые МКРЗ рекомендации для пациентов после выписки из стационара [43, 44, 56] представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Рекомендации по ограничению дозы, получаемой членами семьи и коллегами по работе при контакте с пациентами после курса лечения РФП на основе ^{131}I .

Активность, ГБк	Заболевание	Траб, сутки	Твзр, сутки	Тдет 0-2, сутки	Тдет 2-5, сутки	Тдет 5-11, сутки
0,2	Гипертиреоз	0	15	15	11	5
0,4	Гипертиреоз	3	20	21	16	11
0,6	Гипертиреоз	6	24	24	20	14
0,8	Гипертиреоз	8	26	27	22	16
1,85	РЩЖ	3	16	16	13	10
3,7	РЩЖ	7	20	20	17	13
5,55	РЩЖ	10	22	22	19	16
7,4	РЩЖ	12	23	24	21	17

Примечание: Т_{раб} – время освобождения от работы; Т_{взр} – Время раздельного сна и ограничения контакта с партнерами, день; Т_{дет 0-2} – время ограничения контакта с детьми в возрасте до 2 лет; Т_{дет 2-5} – 2-5 лет; Т_{дет 5-11} – 5-11 лет.

Также особое внимание в рекомендациях МКРЗ, МАГАТЭ и практике ЕС уделяется ограничению доз для лиц, осуществляющих уход за пациентом. Необходимо также наличие документального подтверждения согласия и осведомленности данного лица о возможном радиационном риске. Рекомендуемые ограничения радиационной нагрузки отдельных категорий лиц, подверженных облучению, представлены в таблице 3 [44, 56].

Таблица 3.

Предельно допустимые дозы для различных категорий лиц.

Категория лиц	Примечание	Предельная доза, мЗв
Общее население	Ограничение дозы за время одного контакта	0,3/эпизод
Семья и друзья:		
Беременные женщины	Защита плода	1/год
Дети в возрасте до 2 лет	Близкий физический контакт с родителями	1/год
Дети в возрасте от 3 до 10 лет	Тот же уровень риска, что и для новорожденных	1/эпизод
Дети старше 10 лет и взрослые до 60 лет (средний возраст)	В 2-3 раза более низкий уровень риска по сравнению с маленькими детьми. Не рекомендуется для партнеров требующих ухода пациентов.	3/эпизод
Взрослые старше 60 лет	В 3-10 раз более низкий уровень риска по сравнению с лицами среднего возраста	15/эпизод

Низкие значения допустимых доз для беременных женщин и маленьких детей обусловлены высокой восприимчивостью щитовидной железы плода и младенцев к воздействию излучения. За исключением перечисленных категорий и представителей населения, осуществляющих уход за пациентом, остальные группы населения входят в состав общих ограничений допустимой мощности дозы на уровне 5 мЗв/год.

1.6.3. Определение величины остаточной активности в теле пациента.

Значение остаточной активности в теле пациента после проведения курса РНТ при лечении РФП на основе источников фотонного излучения может быть на практике определено путем выполнения следующей последовательности действий:

- 1) Определение референсного расстояния (не менее трех метров от поверхности тела пациента), на котором будет обеспечиваться регулярное измерение мощности дозы излучения. На практике оказывается удобным обеспечивать постоянство условий измерения при расположении пациента в специально отведенном для измерения помещении и расположении детектора на поверхности стены или пола.
- 2) Немедленное измерение мощности дозы на заданном референсном расстоянии от поверхности тела пациента сразу после введения РФП в организм. Измерение мощности дозы излучения от тела пациента на заданном референсном расстоянии в интересующий момент времени.
- 3) Вычисление остаточной активности по формуле:

$$A_R = A_0 \frac{D}{D_0}, \quad (17)$$

где: A_R – остаточная активность в теле пациента на момент времени проведения измерений; A_0 – значение введенной терапевтической активности; D_0 – мощность дозы излучения непосредственно после введения РФП; D – мощность дозы излучения на момент времени проведения измерений.

Т.к. при оценке мощности дозы на расстояниях менее трех метров закон обратных квадратов не дает достаточно достоверных результатов, то в подобных случаях для исключения влияния геометрической погрешности на результаты расчетов используется следующая аппроксимация:

$$D = D_1 x^{-1.5}, \quad (18)$$

где D – мощность дозы в заданной точке; x – расстояние от пациента до точки измерения; D_1 – мощность дозы на расстоянии 1 метр [43, 57].

Значения максимальных допустимых активностей в теле пациента при его выписке из стационара после курса РНТ для некоторых стран приведены в таблице 4 [43].

Таблица 4.

Допустимый предел остаточной активности в теле пациента, необходимый для его выписки из стационара.

Радионуклид	Величина допустимой активности, ГБк					
	США	Германия	Швеция	Финляндия	Япония	Австралия
^{32}P	а		1,2			1,2
^{89}Sr	а				0,2	0,3
^{90}Y	а		1,2		1,2	4,0
^{131}I	1,2	0,075	0,6	0,8	0,5	6,0
^{153}Sm	26,0					4,0

Примечание: а – значение не приведено в связи с низким уровнем воздействия на население.

Глава 2. Повышение эффективности клинического использования радионуклидных генераторов на основе оптимизации режима элюирования.

Описанные в разделе 1.2 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.

Данная часть исследования посвящена разработке соответствующего программного приложения, позволяющего повысить эффективность эксплуатации радионуклидных генераторов при оптимизации их временного режима элюирования в соответствии с клинической спецификой организации работы отделений РНТ.

2.1. Разработка критерия оптимизации режимов элюирования РГ в отделениях радионуклидной терапии.

Наиболее рациональный подход к организации процесса реализации РНТ, по мнению автора исследования, заключается в расчете предварительной даты госпитализации пациента и длительности его пребывания в клинике на основе предписанной врачом-радиологом требуемой величины активности вводимого РФП. На основании физических данных о периодах полураспада нуклидов генератора, можно оценить промежуток времени, по окончании которого будет накоплена требуемая величина активности дочернего радионуклида. Случай довольно короткой цепочки распада, представленной 2-3 элементами, материнского радионуклида, используемого в РГ, довольно прост для подобных расчетов, однако наличие большего количества дочерних элементов приводит в громоздкости осуществляемой оценки.

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 используемых на данный момент в клинической практике ($^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$) и представляющихся довольно перспективными на основании проводимых испытаний. Характеристики рассмотренных генераторных схем обозначены в таблице 5.

Таблица 5

Радиационно-физические характеристики РГ, применяемых в радионуклидной терапии

Генераторная система	Основной метод получения материнского нуклида	Материнский радионуклид		Дочерний радионуклид	
		$T_{1/2(1)}$	Основной тип распада	$T_{1/2(2)}$	Основной тип распада
$^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$	В результате распада	10 сут	α	45,6 мин	β^- , α
$^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$	Реакторный	21,7 лет	β^-	11,4 сут	α
$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$	Реакторный	69,4 сут	β^-	16,98 час	β^-
$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	Реакторный	28,5 лет	β^-	2,67 сут	β^-
$^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$	В результате распада	18,7 сут	α	11,4 сут	α
$^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$	Реакторный	14,9 сут	β^-	10 сут	α
$^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$	В результате распада	10,4 час	β^-	60,55 мес	α
$^{228}\text{Th}/^{224}\text{Ra}$	В результате распада	1,9 лет	α	3,7 сут	α
$^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$	В результате распада	11,43 сут	α	36,1 мин	β^-
$^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$	Реакторный	81,5 час	β^-	26,8 час	β^-
$^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$	В результате распада	7340 лет	α	10 сут	α

Применяемые в клинике дочерние элементы, образующиеся в генераторных системах $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$, $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ и $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$, образуются не непосредственно

путем распада материнского элемента, а вследствие ряда промежуточных последовательных радиоактивных превращений.

Клиническое использование генераторных систем $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$, $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$, $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, $^{225}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$ и $^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$ возможно не только в традиционном формате, но и путем *in vivo* введения материнского нуклида в организм пациента, фактически «располагая» радионуклидный генератор в организме пациента [58].

2.2. Практические особенности решения задачи оптимизации.

Рисунок 5 отображает входное окно разработанной программы. Левая часть окна отображает кривые кинетики материнского и дочернего радионуклидов и демонстрирует элюирование дочернего элемента в требуемые клиническими целями моменты времени. Справа располагается окно запроса входных параметров, включающих выбор генераторной системы, значение величины активности материнского радионуклида при клиническом введении генератора в эксплуатацию, а также величины активностей дочернего элемента, предписанные врачом для реализации курса РНТ пациентов, которым предстоит госпитализация.

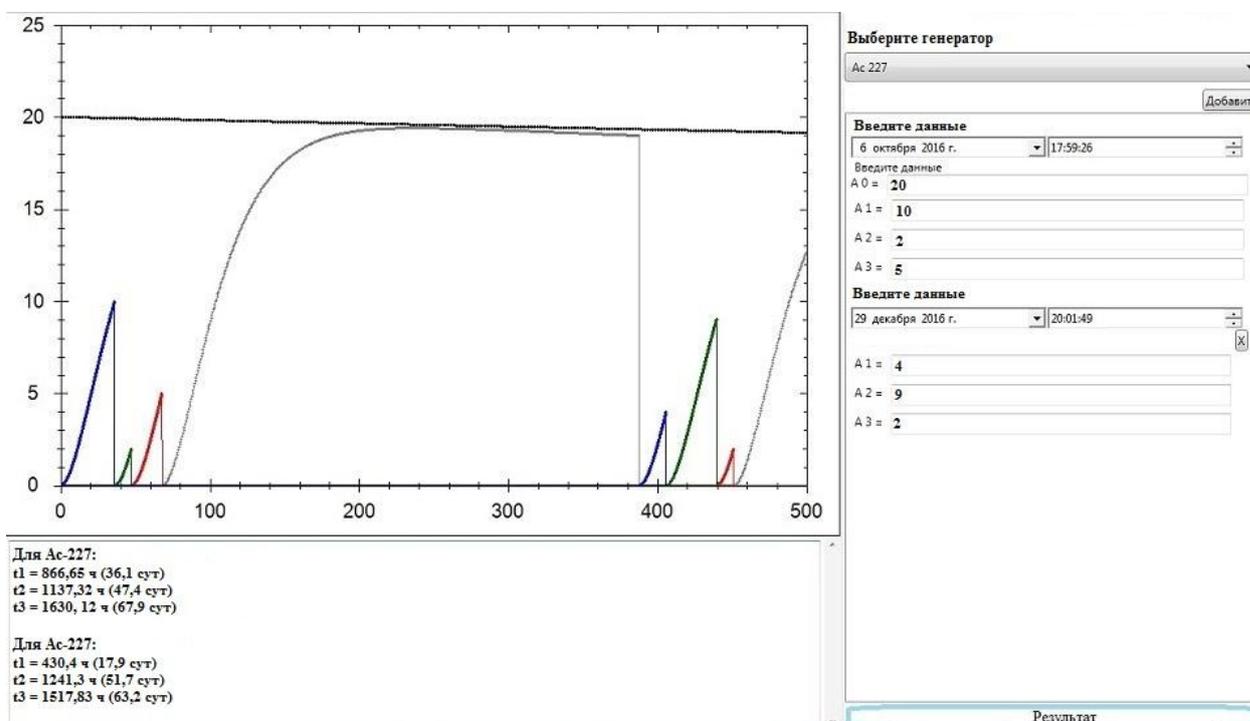


Рис. 5. Входное окно программы

После достижения необходимой величины активности дочернего радионуклида в генераторной системе может быть произведена повторная оценка

даты госпитализации следующей группы пациентов, ожидающих лечения. Цикл расчета времени элюирования РГ реализуется до тех пор, пока не перестанет выполняться клинический критерий минимальной величины удельной активности дочернего радионуклида.

Отдельно требуется учесть длительность синтеза РФП из полученного в результате элюирования генератора раствора дочернего радионуклида, величина которого зависит от принятых в клинике стандартов и мастерства персонала, выполняющего данную задачу.

Клиническая деятельность неразрывно связана с возникновением непредвиденных обстоятельств, в силу которых реализация запланированного лечения в обозначенный промежуток времени становится невозможной. Это может произойти из-за нарушения транспортной доступности, изменения клинического статуса пациента, семейных обстоятельств и множества других причин. Подобные ситуации требуют осуществления оценки доступной величины активности требуемого радионуклида на момент госпитализации пациента. Для этого в программе MatLab сформировано соответствующее приложение (рисунок 6).

Выберите радионуклид	Bi-213
Введите первичную активность материнского радионуклида Ac-225, МБк	20
Дата ввода генератора в эксплуатацию	20.02.2017
Дата последнего элюирования	03.03.2017
Дата предполагаемого элюирования	05.03.2017
Активность Bi-213, МБк	8.3

Рассчитать активность

Рис. 6. Входное окно разработанного приложения для оценки величины доступной активности дочернего радионуклида к заданному моменту времени

В приложении производится запрос входных параметров, состоящих из активности материнского радионуклида при вводе РГ в эксплуатацию, соответствующей даты, а также даты предыдущего элюирования генераторной системы и предстоящего. В результате расчета оценивается величина активности дочернего радионуклида, доступной к интересующему моменту времени, что позволяет в том числе рассчитать доступную мощность генераторной системы.

2.3. Результаты и обсуждение.

Специфика организации работы отделений радионуклидной терапии накладывает некоторые ограничения на формат использования радионуклидных генераторов в клинических условиях. Поэтому применение наиболее распространенного подхода к элюированию РГ в момент достижения максимальной величины активности дочернего радионуклида становится несостоятельным. Расчет даты госпитализации пациента и продолжительности его пребывания в отделении РНТ в соответствии с предписанной врачом терапевтической величины активности РФП позволяет значительно повысить эффективность клинической эксплуатации РГ. Подобный подход реализуется благодаря использованию разработанного программного приложения.

Предложенная методика организации эксплуатации генераторной системы позволяет исключить получение чрезмерной величины активности дочернего радионуклида при элюировании РГ в момент времени, при котором эта активность достигает максимального значения в каждом цикле элюирования. Также это позволяет избежать потерю фракции терапевтического РФП при реализации ежедневного элюирования генераторной системы.

Глава 3. Метод Монте-Карло моделирования в дозиметрическом планировании радионуклидной терапии.

Значительная вариабельность показателей фармакодинамики и фармакокинетики РФП в организме каждого из пациентов обуславливает необходимость реализации предварительного индивидуального дозиметрического планирования радионуклидной терапии и последующего контроля очаговых доз в опухоли и нормальных тканях по завершению лечения. Это влечет за собой необходимость максимально достоверной оценки поглощенных доз как в патологических очагах, так и в здоровых системах организма, что непосредственно связано с корректным определением величины накопленной активности РФП в зоне интереса [59, 60].

На итоговый результат проведенного лечения оказывает влияние множество персональных особенностей, среди которых отсутствие гомогенности накопления РФП в областях интереса, мощность поглощенной дозы, наличие предшествующего лучевого и/или химиотерапевтического лечения. При этом очевидно, каждый из шагов в цепочке определения величины накопленной активности РФП должен быть осуществлен с максимальной точностью. Вследствие индивидуальных особенностей распределения и выведения радиофармпрепарата в организме пациента на данном этапе развития радионуклидной терапии, в отличие от традиционной дистанционной лучевой терапии и терапии закрытыми источниками излучения, приемлемой точностью в оценке поглощенных доз считается оценка по порядку величины, а погрешность в несколько десятков процентов – максимально достижима [5]. Значительная вариабельность показателей фармакокинетики и фармакодинамики РФП в организме каждого больного влечет за собой потребность в осуществлении индивидуального контроля как очаговых доз, так и лучевой нагрузки на здоровые ткани [61-64].

Поглощенная доза в опухоли определяется величиной активности РФП, накопленного в очаге. Требуется сказать, что точность определения этой

величины ограничена рядом факторов: необходимостью учета рассеяния и поглощения излучения в организме пациента и на пути источник-детектор, вероятности проникновения фотонов высоких энергий через стенки септы коллиматора гамма-камеры, а также зависимостью отклика детектора от расстояния до поверхности тела пациента [4].

Кроме того, клинически необходимая точность корректного оконтуривания врачом-радиологом границ опухоли требует достаточного уровня пространственного разрешения полученных сцинтиграфических снимков пациента, что обусловлено как характеристиками сцинтиллятора, так и особенностями конструкции гамма-камеры. Последнее, в свою очередь, связано с конфигурацией коллимационной системы, обеспечивающей достаточную геометрическую чувствительность.

Все перечисленные факторы, не позволяющие с достаточной точностью оценить накопленную в очаге активность введенного РФП, обосновывают потребность в разработке новой альтернативной методики контроля очаговых доз в радионуклидной терапии. Для этого автором диссертации предлагается использовать метод Монте-Карло для моделирования переноса излучения в веществе, что в перспективе позволит значительно увеличить точность расчета поглощенных доз при внутреннем облучении [32, 65-67].

Работа метода Монте-Карло связана со стохастическим описанием актов взаимодействия рассматриваемых в задаче элементарных частиц со средой. Решение задач переноса ионизирующего излучения численными методами позволит реализовать расчет тех параметров исследуемой системы, непосредственное измерение которых затруднительно или не представляется возможным.

Метод Монте-Карло показал свою эффективность в определении величины накопленной активности РФП и оценке рассеяния и поглощения излучения в теле пациента в ряде отечественных и зарубежных работ [68 – 76].

Для решения поставленной задачи автором исследования была использована специализированная программа MCNP-4C2, позволяющая

производить расчет транспорта широкого спектра элементарных частиц (электроны, фотоны и нейтроны) в обширном диапазоне энергий и геометрий облучения методом Монте-Карло. Программа MCNP содержит достаточно внушительную библиотеку сечений взаимодействия элементарных частиц с веществами.

Реализация расчетов в программе предполагает формирование входного файла, содержащего всю необходимую информацию о моделируемом эксперименте:

- характеристика источника излучения – его геометрический вид, рассматриваемые в задаче элементарные частицы, энергетический спектр излучения и т.д.;
- характеристика мишени – ее материальный состав, расположение по отношению к источнику излучения, геометрическую конфигурацию и т.д.;
- физические свойства компонентов вещества, расположенного между источником ионизирующего излучения и мишенью;
- вид получаемой в результате произведенной оценки информации, а именно, ток частиц через выбранную поверхность, флюенс, переданная энергия и др.;
- методики повышения эффективности расчета переноса излучения и уменьшения погрешностей оценки.

3.1. Обзор существующих подходов к вопросам дозиметрического планирования радионуклидной терапии.

Основным ограничивающим фактором как в дистанционной лучевой терапии, так и в радионуклидной терапии, является обеспечение толерантного уровня облучения здоровых тканей организма при достижении требуемой дозовой нагрузки в опухоли. Для качественного контроля этих составляющих лечения необходимо с достаточной точностью определить величину накопленной активности РФП в патологическом очаге и нормальных тканях. Эта информация полезна также и в ряде других клинических случаев:

- при исследовании терапевтических свойств и токсичности новых разрабатываемых РФП для клинического применения;
- при формировании кривых зависимости реализуемого эффекта контроля над опухолью от величины вводимой пациенту активности РФП;
- для формирования предписания суммарной очаговой дозы врачом-радиотерапевтом в случае продолжения лечения методом дистанционной лучевой терапии;
- на этапе реализации уточненного дозиметрического планирования РНТ с целью формирования индивидуальных кривых

Поглощенная доза в патологической очаге коррелирует с величиной накопленной активности в области интереса [6], которая в свою очередь может быть измерена одним из следующих методов:

- при помощи клинического радиометра;
- на основании снимков гамма-камеры;
- как результат ПЭТ- и ОФЭКТ-томографии;
- при оценке величины активности образцов мочи и крови;

Наиболее перспективным методом получения требуемой информации о накоплении и распределении РФП в организме является регистрация планарных изображений тела пациента при помощи гамма-камеры. Этот метод характеризуется низкой стоимостью, разумными временными затратами и удовлетворительным качеством получаемой информации. Именно благодаря этому такая методика оценки накопленной активности РФП приобрела наибольшую популярность в клинике.

Методика получения изображений при помощи гамма-камеры имеет некоторую специфику. Это связано с пространственным и энергетическим разрешениями гамма-камеры. В случае регистрации излучения спустя малый промежуток времени после введения РФП существует риск потери счетов гамма-камеры в связи с высокой мощностью дозы, в обратной ситуации значительно возрастает

уровень шума изображения из-за высокой статистической неопределенности полученной информации [4].

Ограничение пространственного разрешения гамма-камеры обусловлено видом и особенностями используемого сцинтиллятора, а также конструкцией коллиматора. Наиболее успешно себя зарекомендовали плоскопараллельные коллиматоры, обладающие низкой чувствительностью к изменению расстояния источник-детектор (в сравнении с дивергентными, пинхольными и конвергентными коллиматорами), что позволяет значительно упростить процедуру калибровки гамма-камеры.

Несмотря на это, достаточно высок уровень погрешности измерений в связи с индивидуальными особенностями пациента, обеспечивающими различный уровень поглощения излучения в тканях организма, что влечет за собой необходимость определения индивидуального значения величины калибровочного фактора в каждой конкретной клинической ситуации.

Наиболее эффективно в данном контексте себя зарекомендовал метод учета поглощения излучения в организме пациента на основе получения двух взаимно противоположных снимков с передне-заднего направления [5].

В этом случае оценка скорости счета гамма-камеры с расположением детектора в переднем (C_A) и заднем (C_P) направлении при регистрации излучения точечного источника, залегающего на глубине d и расположенного в ткани с коэффициентом поглощения μ , производится в соответствии с выражениями:

$$C_A = C_0 e^{-\mu d} \quad (19)$$

и

$$C_P = C_0 e^{-\mu(L-d)}, \quad (20)$$

здесь L – передне-задний размер (ПЗР) больного в зоне интереса; C_0 – скорость счета гамма-камеры без поглощения. Тогда:

$$\sqrt{C_A \cdot C_P} = \sqrt{C_0^2 \cdot e^{-\mu L}} \quad (21)$$

не зависит от глубины залегания патологического очага, а активность, накопленная в области интереса, определяется как

$$A = \frac{C_0}{K} = \frac{\sqrt{C_A \cdot C_P}}{K \cdot e^{-\mu \frac{L}{2}}}, \quad (22)$$

где K – измеренный в воздухе коэффициент калибровки гамма-камеры.

Необходимо обратить внимание, что в данном случае μ - взвешенная сумма коэффициентов поглощения всех органов и систем организма в проекции области интереса. Измерение его производится при помощи дополнительного источника излучения, помещенного за пациентом и обеспечивающего регистрацию испущенных фотонов, прошедших сквозь пациента, радиометром, расположенным перед ним.

Справедливость выражения (22) ограничена только ситуацией, в которой аппроксимация патологического очага точечным источником излучения является допустимой. В противном случае:

$$A = \frac{C_0}{K} = \frac{\sqrt{C_A \cdot C_P}}{K \cdot e^{-\mu \frac{L}{2}} \cdot \frac{\sinh(\mu \cdot l/2)}{\mu \cdot l/2}}, \quad (23)$$

где l – линейный размер очага в организме пациента.

Описанная методика предполагает наличие погрешностей высокого порядка в связи с несколькими особенностями:

- чрезмерное упрощение математического аппарата описания процессов переноса излучения в системе получения изображения;
- ограничение применимости методики связано с возможностью ее использования только для геометрически довольно сильно разделенных мишеней, что практически никогда не встречается на практике;
- игнорирование прохождения сквозь стенки септы коллиматора фотонов высоких энергий.

В дополнение к обозначенным выше недостаткам, использование предложенной методики предполагает проведение дополнительных

дозиметрических измерений, что соответственно увеличивает дозовую нагрузку на больного.

3.2. Методика оценки активности РФП на основе данных планарных снимков пациента.

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

- 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.
- РФП заданной активности A_0 вводится пациенту. Спустя некоторый промежуток времени, характеризующий уникальный для каждого терапевтического РФП период времени, по окончании 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} .
- Производится оценка накопленной величины активности РФП в патологическом очаге:

$$A = A_0 \cdot (k_{tum} - k_{bg}) / (k_0 \cdot p), \quad (24)$$

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.

Данный коэффициент p учитывает особенности переноса ионизирующего излучения непосредственно в организме пациента, воздушном зазоре над

поверхностью тела больного и в коллимационной системе гамма-камеры, где принято во внимание прохождение сквозь стенки септы коллиматора фотонов высоких энергий.

Величина накопленной в патологическом очаге активности РФП позволяет оценить поглощенную в опухоли дозу при помощи одного из функционалов MCNP [77].

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

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. Параметры моделируемых коллиматоров представлены в таблице 6.

Характеристики коллиматоров гамма-камеры

	Средние энергии	Высокие энергии	Ультравысокие энергии
Изотоп	^{67}Ga	^{131}I	^{18}F
Форма отверстия	Hex	Hex	Hex
Количество отверстий ($\times 1000$)	14	8	4
Длина отверстия, мм	40.64	59.7	50.5
Толщина перегородки, мм	1.14	2	3.4
Диаметр отверстия, мм	2.94	4	2.5

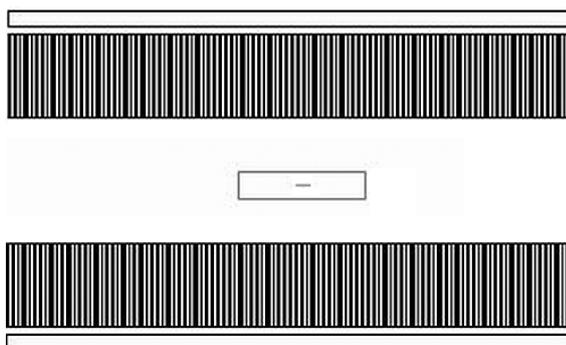


Рис. 7. Модель системы получения сцинтиграфических изображений ипприца с активностью A_0

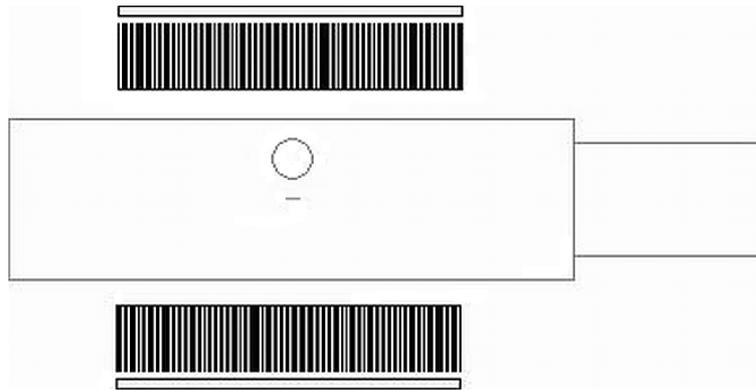


Рис. 8. Модель системы получения сцинтиграфического изображения патологического очага пациента с введенной активностью РФП A_0

Геометрия смоделированного для расчёта эксперимента идентична клиническим условиям получения планарных снимков с помощью гамма-камеры. Рисунок 7 отображает схему получения снимков шприца объемом 5 мл, содержащего активностью РФП A_0 . Изображения формируются при расположении головки гамма-камеры сверху и снизу.

На рисунке 8 – схема получения планарных снимков пациента с введенным РФП активностью A_0 . Тогда поправочный коэффициент, учитывающий рассеяние и поглощение ионизирующего излучения на всем пути источник – детектор:

$$p = k_{amp}^{mc} / k_{tum}^{mc} \quad (25)$$

здесь k_{amp}^{mc} и k_{tum}^{mc} – скорость счета гамма-камеры при реализуемом методом Монте-Карло моделировании получения планарных снимков шприца с активностью РФП A_0 и пациента с определенным размером патологического очага в организме и глубиной его залегания соответственно. В соответствии с требованием идентичности клинических условий получения сцинтиграфических снимков и схемы моделируемого эксперимента в обоих случаях на основании рекомендаций производителя расстояние до коллимационной системы составляло 3 см.

При моделировании методом Монте-Карло процессов переноса излучения в описанной задаче производился учет всех вероятностных процессов взаимодействия элементарных частиц с веществом. Кроме достаточно простых видов взаимодействия, таких как фотоэффект, образование электрон-позитронных

пар или комптон-эффект, на результаты расчета оказывали влияние также когерентное рассеяние излучения и образование вторичных электронов [77]. При осуществлении представленных в работе расчетов величина пороговой энергии обрезания устанавливалась на уровне 5 кэВ.

3.3. Антропоморфные фантомы тела человека.

Для расчета поглощенных доз в области интереса требуется информация о геометрическом расположении органов и структур организма человека и материальном составе каждого из составляющих. Совокупность подобной информации называется антропоморфным фантомом тела человека и используется для оценки лучевого воздействия уже в течение 30 лет. Однако в последние годы значительно усовершенствовалась реалистичность представления фантома, а вместе с ней увеличилась и громоздкость математического описания.

В клинике широкое распространение получили фантомы, разработанные Национальной лабораторией Окриджа (ORNL, США) [78, 79], сформированные комбинацией 3х-мерных фигур.

Основные составляющие элементы ORNL-фантома описываются: туловище и руки - эллиптическими цилиндрами, ноги – усеченными круговыми конусами, голова и шея – эллиптическим цилиндром, покрывающим расположенный в нем эллипсоид, и круговым цилиндром соответственно. Фантом женщины содержит описание молочных желез, представленных половинами круговых эллипсоидов. В описании также содержится химический состав тканей и информация об их плотности (мышечной, легочной или костной).

ORNL-фантом имеет несколько модификаций, среди которых гендерно различающиеся фантомы взрослых мужчины и женщины и подростков 15 лет, а также не имеющие половой принадлежности фантомы новорожденного, детей 1го, 5ти и 10ти летнего возраста [79].

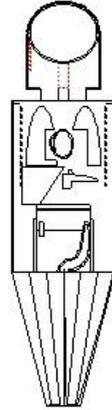


Рис. 9. ORNL-фантом человека

Анатомические характеристики фантомов составлены в соответствии с рекомендациями МКРЗ, отраженными в докладе 89 [80], где представлены данные усредненных показателей тела человека в зависимости от гендерной принадлежности и возраста.

Здесь же содержится и необходимая для реализации расчетов методом Монте-Карло информация о химическом составе биологических тканей тела пациента, представляющих комбинацию из 13 следующих элементов согласно данным публикации: Ca, C, Cl, H, I, Fe, Mg, N, O, K, Na, S и P. При этом процентное соотношение этих элементов в составе тканей основано на популяции западных европейцев, а также североамериканцев, для которых подобные исследования были реализованы.

3.4. Клиническая апробация методики контроля очаговых доз.

Следующей поставленной задачей являлась клиническая апробация предложенной методики оценки величины накопленной в опухолевом очаге активности введенного в организм пациента РФП и сравнение полученных результатов с известными на данный момент литературными данными. Исследование включало в себя получение планарных снимков шприца с терапевтической активностью РФП в нем, сцинтиграфии тела пациента и использовании рассчитанного методом Монте-Карло коэффициента, вносящего поправку на перенос излучения в системе формирования планарных снимков. Для

расчета использовался программный код MCNP. Методика апробировалась при исследовании клинического случая введения ребенку с нейробластомой инъекции 30 МБк ^{123}I -MIBG.

Описание клинического случая: Пациентка К., год рождения - 2015, в возрасте 3 месяцев поступила в январе 2016 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Вследствие подтвердившегося в результате УЗИ брюшной полости объемного образования в забрюшинном пространстве справа пациентке было рекомендовано провести радиоизотопное исследование. Для этого 28 января 2016 г. было осуществлено введение в организм пациентки 30 МБк ^{123}I -MIBG. По прошествии суток с момента введения РФП сцинтиграфические снимки тела пациентки были получены на установленном в отделении ОФЭКТ/КТ-сканере фирмы Siemens Symbia T2.

Реализация оценки величины накопленной в визуализируемом опухолевом очаге активности РФП в соответствии с предложенной выше методикой проводилась путем выполнения следующей последовательности действий:

- При помощи гамма-камеры были получены планарные снимки шприца с активностью РФП $A_0 = 30$ МБк. В соответствии с рекомендациями производителя гамма-камеры, расстояние от коллимационной системы до поверхности тела пациентки составило 3 см. Путем оконтуривания области интереса на сцинтиграфических изображениях шприца была оценена скорость счета N_0 гамма-камеры.
- По истечении 24 часов после введения РФП на основе ^{123}I известной активности $A_0 = 30$ МБк, пациентке К. было проведено сцинтиграфическое исследование, на основании результатов которого оценены скорости счета гамма-камеры в области расположения патологического очага N_{tum} и в зоне тканевого фона N_{bg} .
- Активность накопленного в патологическом очаге РФП:

$$A = A_0 \frac{N_{tum} - N_{bg}}{N_0} \cdot \frac{1}{p}, \quad (26)$$

где p – поправочный коэффициент на рассеяние и поглощение излучения ^{123}I , рассчитанный для описанного выше клинического случая в соответствии с геометрическими параметрами получения изображений. Учет особенностей переноса ионизирующего излучения проводился во всех составляющих моделируемого эксперимента, а именно: тканях организма пациентки, воздушном зазоре над поверхностью тела больной и коллиматором гамма-камеры, а также в ее материалах при регистрации прохождения фотонов с энергией 159 кэВ сквозь стенки септы коллиматора.

Для расчета поправочного коэффициента в MCNP были смоделированы:

- Антропоморфный фантом тела пациентки К., аналогичный представленному в [79], с характерными для рассмотренного клинического случая параметрами с расположенным на расстоянии 5 см от поверхности тела новообразованием 4,8×4,6×4,6 см. Оптимизация выбранной системы координат обуславливала существенное сокращение временных затрат, требуемых для реализации расчетов. С этой целью нулевая точка координат располагалась в центре нижней плоскости спины фантома, при этом ось x располагалась горизонтально в направлении слева направо, ось y – горизонтально вдоль спины, а ось z - вертикально вверх. Математическое моделирование внутренних структур и внешних контуров пациентки производилось путем применения операторов Булевой алгебры для формирования комбинаций трехмерных фигур, описываемых аналитическими уравнениями. Элементный состав органов, их масса, взаимное расположение и описание источника излучения, расположенного в теле пациентки, входили в состав основного файла MCNP, на основании которого производился расчет.
- Модель гамма-камеры, детектор которой - кристалл NaI(Tl), коллиматор имеет плоскопараллельную форму с гексагональными отверстиями. Число отверстий, а также их геометрические характеристики были сформированы на основании энергетического спектра ^{123}I . Смоделированный в MCNP

коллиматор соответствует аналогичному коллиматору для средних энергий, характеристики которого представлены в табл. 6.

Необходимо отметить, что справедливость производимых расчетов в соответствии с (26) обеспечивается соответствием величины A_0 , содержащейся в шприце и вводимой пациентке активности РФП. В этом случае коэффициент p , отражающий поправки на рассеяние и поглощение ионизирующего излучения ^{123}I на пути источник-детектор:

$$p = \frac{N_{amp}^{MC}}{N_{tum}^{MC}} \cdot \quad (27)$$

Здесь N_{amp}^{MC} и N_{tum}^{MC} – скорости счета гамма-камеры при моделировании методом Монте-Карло схемы получения скintiграфических снимков емкости с заданной активностью A_0 и тела пациентки К. соответственно. Размер опухолевого очага и глубина его залегания обусловлены конкретным клиническим случаем.

Энергетическое окно регистрации ионизирующего излучения при формировании изображений соответствовало настройкам гамма-камеры в отделении РНТ и устанавливалось на уровне 20%-го отклонения от наиболее вероятной энергии спектра ^{123}I ($E_0=159$ кэВ). Энергетический порог отсечки в MCNP был принят на уровне 5 кэВ.

Расчет осуществлялся на основании скintiграфических снимков пациентки К. (рис. 10), на которых четко определяется патологическое накопление ^{123}I -MIBG в области правого надпочечника.

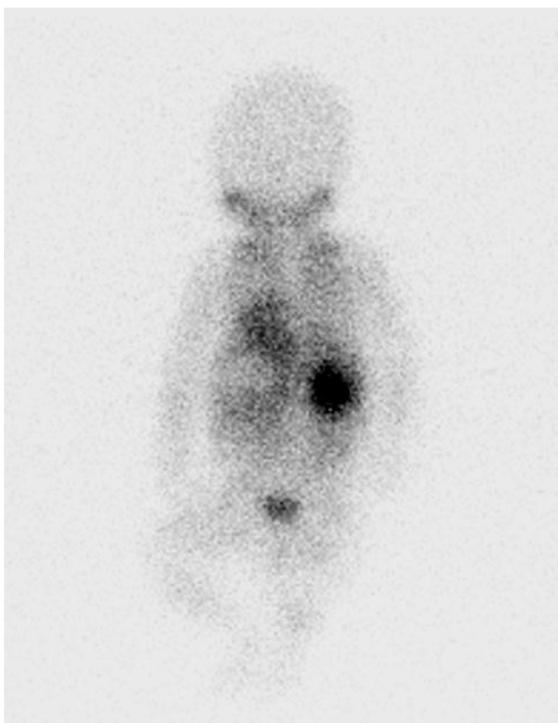


Рис. 10. Планарное сцинтиграфическое изображение в задне-передней проекции тела пациентки К.

По данным планарных снимков в указанной области расположен опухолевый очаг специфического накопления ^{123}I -MIBG нейrogenной природы (нейробластома) размерами 4,8×4,6×4,6 см. Полученные данные о величине накопленной активности РФП в абсолютных единицах могут быть использованы при предварительном дозиметрическом планировании курса радионуклидной терапии ^{123}I -MIBG, однако в данном клиническом случае подобный вид лечения не показан.

По распространенности детских онкологических новообразований нейробластома занимает третье место после лимфопролиферативных заболеваний и злокачественных опухолей ЦНС. Радиоизотопная диагностика, как один из методов функционального исследования, позволяет проводить оценку распространенности процесса, а также оценивать эффективность проведенного лечения. Сцинтиграфия с использованием ^{123}I -MIBG положительно зарекомендовала себя при диагностике нейробластом и наблюдении за результатами применяемой терапии [81–85]. Результаты сцинтиграфии тела пациентов с ^{123}I -MIBG на протяжении всего периода наблюдения за больными,

достаточно уверенно коррелируют с литературными данными о безрецидивной выживаемости таких пациентов, что позволяет говорить о высокой точности этого метода диагностики [85].

Рисунок 11 отображает модель системы получения планарных изображений емкости с активностью A_0 , геометрия моделируемого эксперимента совпадает с реальными клиническими условиями.

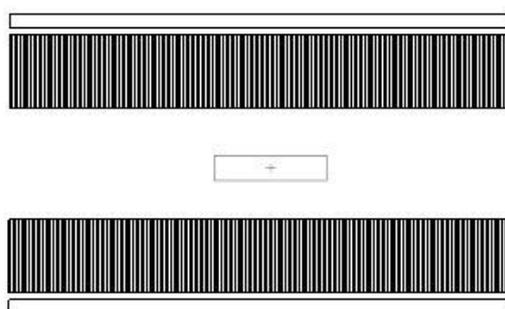


Рис. 11. Модель системы оценки скорости счета гамма-камеры при сцинтиграфии шприца с активностью A_0 .

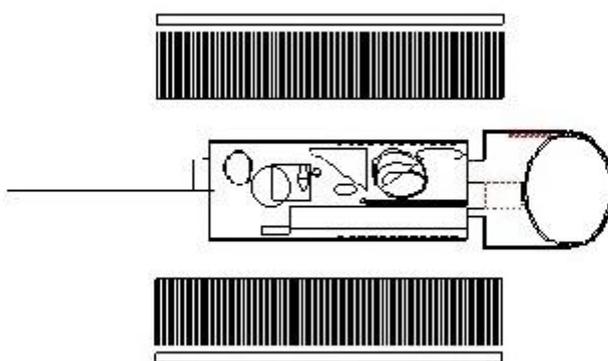


Рис. 12. Модель системы оценки скорости счета гамма-камеры при сцинтиграфии тела пациентки с расположенным в забрюшинном пространстве патологическим очагом

На основании рекомендаций фирмы-производителя гамма-камеры расстояние между поверхностью тела пациента и коллимационной системой составляет 3 см. На рисунке 12 отображена модель сцинтиграфического исследования пациентки с введенным РФП.

3.5. Результаты расчетного исследования для клинически используемых РФП.

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 регистрации тормозного излучения, образованного в биологических тканях пациента.

В связи с тем, что в рутинной клинической практике β -излучающие радионуклиды ^{89}Sr и ^{90}Y применяются при паллиативной РНТ костных метастазов, элементный состав патологических очагов при моделировании получения изображений в данном случае был сформирован в соответствии с данными о химическом составе костной ткани человека [86]. Это позволило более точно учесть спектральные особенности тормозного излучения исследуемых радионуклидов.

Для максимальной согласованности результатов моделирования с расчетными данными энергетическое окно регистрируемого излучения было установлено на уровне 20%-го отклонения от наиболее вероятной энергии спектра исследуемого радионуклида, что соответствует клиническим условиям получения изображений.

Патологические очаги, рассмотренные в исследовании, аппроксимировались сферой с радиусами от 1 до 5 см, а глубина их залегания варьировалась от поверхности к центру тела пациента с шагом 1 см. Скорость счета импульсов гамма-камеры нормировалась на единицу активности радионуклида.

Данные результатов расчетов методом Монте-Карло коэффициентов, характеризующих поправки на рассеяние и поглощение ионизирующего излучения в элементах моделируемой схемы получения изображений в рамках описанной задачи отображены в табл. 7 – 10.

Таблица 7

Расчетные значения поправочного коэффициента ρ для патологических очагов, содержащих РФП на основе ^{131}I

Расстояние от центральной продольной оси фантома, см (радиус мишени 1 см)									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,423	0,532	0,593	0,665	0,732	0,762	0,811	0,832	0,901	0,944
Радиус мишени, см (расстояние от оси 0 см)									
1		2		3		4		5	
0,423		0,458		0,484		0,514		0,538	

Таблица 8

Расчетные значения поправочного коэффициента ρ 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	

Таблица 9

**Расчетные значения поправочного коэффициента ρ для патологических
очагов,
содержащих РФП на основе ^{90}Y**

Расстояние от центральной продольной оси фантома, см (радиус мишени 1 см)									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,010	0,013	0,020	0,023	0,028	0,036	0,041	0,047	0,054	0,074
Радиус мишени, см (расстояние от оси 0 см)									
1		2		3		4		5	
0,010		0,013		0,019		0,024		0,032	

Таблица 10

**Расчетные значения поправочного коэффициента ρ для патологических
очагов,
содержащих РФП на основе ^{89}Sr**

Расстояние от центральной продольной оси фантома, см (радиус мишени 1 см)									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0.013	0.015	0.017	0.022	0.024	0.027	0.029	0.034	0.037	0.046
Радиус мишени, см (расстояние от оси 0 см)									
1		2		3		4		5	
0.013		0.019		0.022		0.023		0.026	

Сокращение толщины слоя биологической ткани пациента, в котором происходит поглощение ионизирующего излучения, при соответствующем увеличении размера очага и приближении его к поверхности фантома приводит к росту величины поправочного коэффициента, представленного в таблицах 7-10. Заметные различия в численных показателях коэффициентов для ^{177}Lu и ^{131}I связаны с более низкой характерной энергией спектра ^{177}Lu и меньшим вкладом фотонной составляющей в общий результат оценки.

Реализация расчетов поправочного коэффициента для чистых β -излучателей ^{89}Sr и ^{90}Y проводилась с существенно большими временными затратами, требуемыми для достижения статистически достоверных результатов, что связано с низкой вероятностью регистрации тормозного излучения, образованного в теле пациента.

Наличие рассчитанного в работе поправочного коэффициента позволяет с высокой точностью определять величину накопленной в патологическом очаге активности РФП, что делает дальнейшую процедуру оценки поглощенной дозы достаточно простой.

Благодаря произведенной в работе оценке методом Монте-Карло величин поправочных коэффициентов для клинически применяемых ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{177}Lu , характеризующих рассеяние и поглощение ионизирующего излучения в теле пациента и элементах системы получения планарных изображений, в клинической практике становится возможным на основании данных сцинтиграфических исследований больного с достаточной точностью рассчитывать поглощенные дозы в патологических очагах и здоровых тканях организма. Представленная в работе методика контроля очаговых доз позволяет значительно повысить уровень точности определения величины накопленной в опухоли активности РФП по данным сцинтиграфических снимков пациента в сравнении с использованием аналитической формулы.

3.6. Результаты и обсуждение клинической апробации предложенной методики.

В работе предложена методика оценки величины накопленной в патологическом очаге активности РФП на основании планарных снимков емкости, содержащей терапевтическую дозу препарата, и пациента после введения ему РФП, с применением рассчитанного методом Монте-Карло коэффициента, позволяющего учесть перенос излучения в теле больного и системе получения изображения.

По сцинтиграфическим данным пациентки К. с учетом рассчитанного методом Монте-Карло поправочного на рассеяние и поглощение изучения коэффициента, была рассчитана накопленная в опухолевом очаге активность введенного $^{123}\text{I-MIBG}$, составившая 0,78 МБк, т.е. 2,6% суммарно введенной активности РФП (30 МБк).

Соответствующая произведенная оценка по аналитической формуле (24) по данным диагностических исследований пациентки К. составила 1,02 МБк, т.е. 3,4% от суммарной активности. Обозначенный в выражении (24) взвешенный по всем тканям коэффициент поглощения излучения μ был заменен соответствующим коэффициентом для воды в связи с необходимостью обеспечения как можно меньшей дополнительной лучевой нагрузки на пациентку. Показано, что расчет на основании аналитической формулы необоснованно завышает на 31% значение величины накопленной в опухолевом очаге активности РФП по сравнению с предложенной методикой, включающей моделирование переноса излучения методом Монте-Карло.

В соответствии с доступными на данный момент литературными данными [50], специфическое накопление $^{123}\text{I-MIBG}$ в патологическом очаге устанавливается на уровне 2,2% от суммарно введенной активности РФП, таким образом согласие этой величины с оценкой, обозначенной в источниках литературы, позволяет говорить о повышении точности оценки очаговых доз по предложенной методике.

Глава 4. Радиационно-гигиенические и дозиметрические аспекты экстравазального введения терапевтических РФП.

При экстравазации терапевтического радиофармпрепарата выраженность последствий связана как с величиной активности РФП, оказавшегося в подкожном слое, так и с характеристиками самого препарата, размер молекул которого напрямую связан со скоростью резорбции образованного очага. Однако не стоит пренебрегать и важностью своевременных действий персонала по прекращению введения РФП в случае экстравазации и осуществлению мер уменьшения локальной лучевой нагрузки. К сожалению, единого подхода к оценке доз внутреннего облучения кожи при ЭВВ на данный момент не существует. Это ведет к невозможности формирования достоверной статистики последствий экстравазации и основанных на ней рекомендаций относительно мер предотвращения или уменьшения лучевых реакций.

В связи с этим представленная часть работы посвящена дозиметрическому моделированию экстравазации радионуклидных препаратов и оценке выраженности лучевых реакций в области ЭВВ при РНТ с терапевтическими РФП на основе β -излучателей.

4.1. Методика расчета доз внутреннего облучения кожи.

С учетом отсутствия общепринятых подходов к расчету локальной дозовой нагрузки при ЭВВ терапевтических РФП оценка поглощенной кожной дозы в работе производилась с использованием моделирования переноса излучения в тканях пациента методом Монте-Карло, реализованном в программном продукте MCNP4c2. При этом распределенный источник излучения 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 [23] толщина дермы составляет 1100 мкм в области локтевого сгиба, а эпидермиса - 50 мкм.

На основании данных МКРЕ [86] был сгенерирован элементный состав дермального слоя, требуемый для реализации оценки методом Монте-Карло. Материал РФП был аппроксимирован водой.

В таком виде модель расчета имитирует очаг экстравазации РФП терапевтического назначения в гиподермальном слое.

Сформированная модель экстравазального введения РФП описывает довольно консервативный сценарий на основании следующих особенностей: - в случае применяемого объема РФП, превышающего 2 мл, обычно производится инфузионное, а не инъекционное введение препарата; - опытный медицинский персонал, осуществляющий подобные манипуляции, обычно мгновенно прекращает введение РФП при обнаружении ЭВВ. Несмотря на это, подобный консерватизм позволит тщательно рассмотреть радиационно-гигиенические особенности экстравазации РФП терапевтического назначения, а также сформировать представление о лучевой нагрузке на поврежденные ткани пациента. Поглощенная доза оценивалась в дермальном слое, содержащем в своем составе базальные клетки, обладающие максимальной чувствительностью к воздействию ионизирующего излучения.

Необходимо подчеркнуть, что важнейший фактор при оценке последствий ЭВВ - скорость резорбции очага накопления РФП в области инъекции. Данные экспериментов показывают, что объем экстравазации убывает по экспоненциальному закону, но в доступной литературе отсутствует информация о точных параметрах его выведения для применяемых в клинике РФП. Таблица 11 содержит характерные параметры резорбции очага экстравазации, используемые при оценке поглощенной дозы, сформированные на основании скудных литературных данных [88 – 92].

4.2. Результаты и обсуждение расчета дозовой нагрузки методом Монте-Карло при экстравазации РФП.

В таблице 11 отображены результаты расчета поглощенной дозы в дермальном слое клеток, реализованные в программе MCNP4c2 для нескольких РФП, используемых в клинической практике.

Таблица 11

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

В соответствии с полученными результатами расчетов, а также известными данными о радиочувствительности дермального слоя организма человека [71, 72] ЭВВ радиофармпрепаратов на основе ⁸⁹Y не приводит к серьезным лучевым повреждениям в области экстравазации, однако образование очага эритемы все же возможно, особенно в отсутствие внимания медицинского персонала.

Значительно более серьезные повреждения сопровождаются ЭВВ препаратов на основе ¹³¹I. В этом случае величина поглощенной дозы достигает ~ 20 Гр, что влечет за собой развитие очага влажной десквамации кожи в локтевом сгибе. При реализации мер, позволяющих ускорить резорбцию очага экстравазации, наиболее серьезные повреждения кожного покрова могут быть нивелированы.

Согласно данным табл. 11 максимальная выраженность кожных лучевых реакций реализуется при экстравазальном введении ⁹⁰Y-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 [61, 71, 72]. 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.

Для формирования наиболее полных представлений о дозовой нагрузке при экстравазальном введении терапевтических РФП, оценки степени тяжести радиационно-индуцированных поражений кожи и возможного снижения развития лучевых реакций необходимо предпринять ряд мер:

- при введении РФП внимательно следить за реакцией пациента и при первых проявлениях экстравазации остановить введение инъекции, что позволит снизить объем инфильтрированного препарата;

- реализовать ряд сцинтиграфических исследований пациента сразу после ЭВВ и спустя некоторые промежутки времени для формирования кривой фармакокинетики инфильтрированного РФП и оценки величины его активности;

- применение методов ускорения резорбции очага инфильтрации, обозначенных в имеющихся литературных данных, сократит длительность облучения пораженного участка.

В соответствии с обозначенными выше рекомендациями [58, 73] следует поднять вверх руку пациента, произвести гипертермию пораженного участка и осуществить лимфодренажный массаж конечности. Локальное пунктирование области инъекции не демонстрирует выраженного эффекта снижения лучевой нагрузки. Наоборот, использование лекарственной терапии, амифостина, в частности, приводит к снижению выраженности кожных реакций в зоне инфильтрации [62].

Согласно результатам проведенной по консервативному сценарию оценки поглощенных доз методом Монте-Карло в дермальном слое кожи экстравазация РФП терапевтического назначения с высокой долей вероятности приводит к возникновению радиационно-индуцированных лучевых кожных реакций в месте инъекции. Выраженность повреждений зависит как от характеристик вводимого РФП и входящего в его состав радионуклида, так и от качества предпринимаемых

медицинским персоналом мер, направленных на сокращение времени резорбции очага инфильтрации .

Превентивными мерами в отношении ЭВВ являются катетеризация вены пациента перед введением РФП и, в противном случае, мгновенная остановка осуществления инъекции. Необходимо уделить внимание формированию чувства ответственности медицинского персонала при обращении в радиофармпрепаратами, а также приобретению необходимых навыков внутривенного введения, особенно с применением средств локальной радиационной защиты рук.

Глава 5. Оптимизация системы очистки жидких радиоактивных отходов в отделении радионуклидной терапии.

5.1. Расчет с учетом кинетики накопления и распада ^{131}I .

Обозначенные в разделе 1.5.1 недостатки 1, 2 и 3 эмпирического подхода к расчету мощности станции спецочистки жидких радиоактивных отходов нивелируются при учете кинетики накопления ЖРО в баках и распада используемого радионуклида, а недостатки 5 и 6 – снабжением отделений системой вакуумной канализации.

Сделаем предположение о непрерывном поступлении ЖРО в накопитель со скоростью w ГБк/сут, одинаковой для пациентов с диагнозами ДТЗ и ДРЦЖ. В этом случае математическая модель поступления отходов в спецканализацию описывается линейным неоднородным дифференциальным уравнением первого порядка:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -\lambda Q(t) + w, \quad 0 < t < T^* \quad (28)$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -\lambda Q(t), \quad t \geq T^*,$$

здесь $Q(t)$ – активность ^{131}I в баке к моменту времени t ; λ – постоянная радиоактивного распада ^{131}I , равная $\ln 2/T_{1/2}$; w – скорость поступления активности в бак, равная $\rho q m x / 7$; T^* – момент времени, характеризующий окончание поступления отходов в рассматриваемый бак и начало выдержки ЖРО на распад. Тогда решение рассмотренного уравнения (28):

$$Q(t) = \frac{w}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t}), \quad 0 < t < T^* \quad (29)$$

$$Q(t) = \frac{w}{\lambda} e^{-\lambda t}, \quad t \geq T^*. \quad (30)$$

На основании (29) видно, что в течение всего периода времени T^* накопления активности в баке ее величина монотонно растет, асимптотически стремясь к w/λ , а по прошествии этого времени начинает экспоненциально убывать (30) в результате радиоактивного распада с характерной для

применяемых в клинике радионуклидов скоростью. Это приводит к установлению динамического равновесия активности ^{131}I в связи с равномерным поступлением в бак отходов и их радиоактивным распадом.

Максимально возможная величина активности в баке стремится к w/λ . Целесообразно прекратить поступление ЖРО в бак при достижении значения $0,9(w/\lambda)$, тогда на основании (12):

$$T^* = -\frac{\ln 0,1}{\lambda} = 3,322 T_{1/2}. \quad (31)$$

Согласно (30) продолжительность выдержки на распад:

$$T = \frac{1}{\lambda} \ln \frac{w}{\lambda V c_0} \quad (32)$$

И на основании (11) и (16) минимально допустимое количество баков:

$$n \geq 1 + \frac{T}{T^*} = 1 + \frac{km}{\lambda V} \ln \frac{w}{\lambda V c_0}. \quad (33)$$

Функция, представленная выражением (33), с ростом V монотонно убывает при асимптотическом стремлении n к единице, что свидетельствует об отсутствии в каком-либо явном виде наблюдаемой зависимости оптимальных величин n от V . Однако фиксация величин k , m , w , λ и c_0 позволит рассчитать n в соответствии с (33) при фиксированной величине V , и наоборот. Выбор значения n формируется путем формирования критерия оптимизации.

Критерий 1. При максимальном сокращении периода $T^* + T$, что представляется экономически целесообразным, оптимальный объем бака V_{opt} :

$$T^* + T = \frac{V}{km} + \frac{1}{\lambda} \ln \frac{w}{\lambda V c_0}. \quad (34)$$

$$\frac{d(T^* + T)}{dV} = \frac{1}{km} - \frac{1}{\lambda V} = 0, \quad (35)$$

тогда
$$V_{opt} = km/\lambda. \quad (36)$$

Тогда оптимальное число баков n_{opt} после подстановки V_{opt} из (36) в неравенство (33) становится:

$$n_{opt} \geq 1 + \ln \frac{w}{kmc_0}. \quad (37)$$

В этом случае для описанных в пункте 1.5 условий $k=100$ л/сут·чел., $m=16$ коек, $q = 3$ ГБк/чел., $\lambda=0,0862$ сут⁻¹, $p=2$ см/нед, $x=0,5$ величины: $V_{opt}=1,86 \cdot 10^4$ л = 18,6 м³, $w= 6,86$ ГБк/сут и $n_{opt}=9,84$. Предложенный критерий экономически нецелесообразен, т.к. 11 баков, десять из которых являются основными, а один резервный, объемом каждого 18,6 куб.м потребуют для установки неоправданно больших площадей.

Критерий 2. Разумно было бы минимизировать выдержку на распад T , но у функции $T(V)$ из уравнения (32) нет экстремума, в связи с чем дифференцировать ее бессмысленно.

Критерий 3. Целесообразно предположить $T = T^*$, что предполагает опорожнение бака, находящегося в стадии выдержки на распад в момент полного заполнения следующего накопителя. Равенство уравнений (11) и (32) приводит к формированию алгебраического трансцендентного уравнения относительно объема V :

$$\frac{\lambda V}{mk} = \ln \frac{w}{\lambda V c_0}. \quad (38)$$

Метод половинного деления с точностью до 0,1 куб.м. определяет требуемый объем баков, равный 128 куб.м., и количество баков в соответствии с (37), равное двум. Чрезмерно большая емкость баков влечет за собой сложности при монтаже очистного оборудования и организации его функционирования, что делает рассматриваемый критерий неприемлемым.

Критерий 4. Аналогично минимизация количества баков n не представляется целесообразной, т.к. при условии $n=1$ в соответствии с (32):

$$V_{opt} = \frac{we}{\lambda c_0}, \quad (39)$$

где e – основание натурального логарифма. Для исходных данных получим $V_{opt} \approx 349$ тыс. куб. м, что практически не реализуемо в клинических условиях.

Критерий 5. На основании выражения (11) и расчетом T^* в соответствии с (31), получим $V_{opt}=kmT^*$. В этом случае $T^* = 26,7$ сут, а $V_{opt} \approx 43$ м³. Т.к. величина T^*

получена при условии максимального значения активности в баке $0,9(w/\lambda)$, рассчитанный объем каждого бака составляет $V=V_{opt}/0,9=47,5 \text{ м}^3$. Тогда:

$$n_{opt} \geq 1 + \frac{mk}{\lambda V_{opt}} \ln \frac{w}{\lambda V_{opt} c_0} = 4,48 \cong 5. \quad (40)$$

Потребление в отделении 100 л/сут·чел воды предполагает установку 6 баков (5 основных и 1 резервный) объемом каждого 47,5 куб. м. При установке вакуумной системы слива и, как результат, сокращения расхода воды вдвое, количество основных баков снижается до трех ($2,736 \approx 3$).

Утвержденный проект в РОНЦ им. Н.Н. Блохина предполагал установку 4 баков (3 основных и 1 резервный) объемом 38 куб.м. В этом случае $V_{opt} = 34,2 \text{ м}^3$. При полноценном потреблении воды $k = 100 \text{ л/сут·чел}$ и выполнении условий пятого критерия оптимизации этого объема не будет достаточно. Для выполнения требований новых нормативных документов потребление воды с целью обеспечения безопасного сброса ЖРО в хозяйственно-бытовую канализацию должно быть:

$$k = \frac{(n-1)\lambda V_{opt}}{m} \left[\ln \frac{w}{\lambda V_{opt} c_0} \right]^{-1} = 44,8 \text{ л/сут·чел.} \quad (41)$$

Необходимый расход воды 44,8 л/сут·чел можно обеспечить только путем установки вакуумной системы канализации.

5.2. Математическое моделирование процессов выведения и накопления РФП.

Кроме рассмотренных выше факторов необходимо принять во внимание медико-физиологические особенности организации лечения:

1. На основании клинического опыта МРНЦ им. А.Ф. Цыба разработана структура организации потока больных в отделении: изначально поступают m пациентов с ДРЦЖ, для которых требуется пребывание в стационаре на протяжении 4 дней. После их выписки и дезактивационной обработки палат в этот же день поступает m пациентов с ДТЗ, для которых необходимы стационарные условия на протяжении 3 дней.

2. Усредненные величины вводимой активности РФП на основе ^{131}I для онкологических пациентов находятся на уровне 4 ГБк, а для эндокринологических - 1 ГБк. Представленные данные намеренно немного завышены для обеспечения достаточного уровня консервативности расчетов.

3. Особую сложность представляет учет неравномерной скорости выведения РФП из организмов пациентов различных категорий с течением времени. Рассмотренное выше предположение равномерного поступления активности в баки системы спещочистки не коррелирует с литературными данными и клиническим опытом. В работах [34, 35, 40] описано моноэкспоненциальное снижение скорости выведения РФП из организма пациента с течением времени.

В этом случае система (28) видоизменяется следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{dR_i(t)}{dt} &= -\lambda R_i(t) - a_i R_i(t) = -(\lambda + a_i) R_i(t) & i=1, 2 \\ \frac{dQ_i(t)}{dt} &= -\lambda Q_i(t) + a_i R_i(t) & 0 \leq t \leq T^* \end{aligned} \quad (42)$$

где $i=1$ соответствует пациентам с ДРЩЖ, а $i=2$ – пациентам с ДТЗ. В данном случае $R_i(t)$ – функция удержания РФП в организме пациента, $Q_i(t)$ – функция накопления в баке активности ^{131}I от пациента категории i , а a_i – скорость выведения РФП из организма пациента i -той категории:

$$a_i = \frac{\ln 2}{T_{1/2}^i}, \quad (43)$$

где $T_{1/2}^i$ – период полувыведения рассматриваемого РФП из организма пациента i -той категории.

5.3. Результаты и обсуждение.

Достоверная информация о периодах полувыведения $T_{1/2}^1$ и $T_{1/2}^2$ для пациентов обеих рассматриваемых категорий отсутствует. На основании [38] и предписанной величины мощности дозы при выписке пациента из стационара равной 20 мкЗв/ч, измеренной расстоянии 1 м от пациента, остаточная активность РФП к этому моменту составляет 400 МБк. Тогда с учетом моноэкспоненциального характера выведения РФП из организма в

предположении введения средних значений активностей 4 ГБк и 1 ГБк и продолжительностью пребывания в стационаре в течение 4 и 3 суток для пациентов с ДРЦЖ и ДТЗ соответственно, $T_{1/2}^1$ и $T_{1/2}^2$ составят 1,21 сут и 2,27 сут, а $a_1 = 0,575 \text{ сут}^{-1}$ и $a_2 = 0,305 \text{ сут}^{-1}$.

Результат решения 1го уравнения (42):

$$R_i(t) = q_i \exp[-(\lambda + a_i)t] \quad R_i(0) = q_i, \quad i = 1, 2. \quad (44)$$

При подстановке (44) во второе уравнение (42):

$$\frac{dQ_i(t)}{dt} = -\lambda Q_i(t) + a_i q_i e^{-(\lambda + a_i)t}. \quad (45)$$

Тогда решение дифференциального уравнения:

$$Q_i(t) = q_i e^{-\lambda t} (1 - e^{-a_i t}) \quad Q_i(0) = 0 \quad i = 1, 2 \quad (46)$$

Продолжительность поступления отходов от пациентов с ДРЦЖ составляет $t_1^* = 4$ сут, для пациентов с ДТЗ - $t_2^* = 3$ сут. Величина поступившей в бак к этим моментам времени t_1^* и t_2^* активности РФП от пациентов соответствующих категорий:

$$Q_1(t_1^*) = m q_1 \exp(-\lambda t_1^*) [1 - \exp(-a_1 t_1^*)] = 40,79 \text{ ГБк} \quad (47)$$

$$Q_2(t_2^*) = m q_2 \exp(-\lambda t_2^*) [1 - \exp(-a_2 t_2^*)] = 7,39 \text{ ГБк} \quad (48)$$

Следовательно, к моменту выписки пациентов обеих категорий из стационара в систему спецочистки поступит 48,18 ГБк радиоактивных отходов.

Период времени, в течение которого происходит полное заполнение бака-накопителя, описывается выражением (11). Спустя полное число недель r в баке-накопителе окажется r раз по $Q_1(t_1^*)$ и r раз по $Q_2(t_2^*)$ активности РФП. Тогда для исходных данных при объеме $V = 38 \text{ м}^3$ получим $T^* = 23,8 \text{ сут} \approx 4 \text{ нед}$.

Необходимо отметить, что активность ЖРО в баке снижается и в течение всего периода его заполнения в результате радиоактивного распада. Следовательно, величина активности, поступившей в течение первой недели накопления:

$$\begin{aligned} Q_{11}(t_1^*) &= Q_1(t_1^*) \exp[-\lambda(r-1)t_1^* - \lambda r t_2^*] \\ Q_{21}(t_2^*) &= Q_2(t_2^*) \exp[-\lambda(r-1)t_1^* - \lambda(r-1)t_2^*] \end{aligned} \quad (49)$$

Подобные выражения можно получить и для следующих смен вплоть до r . С учетом распада накопленная к моменту полного заполнения бака T^* величина активности $Q(T^*)$ получается путем суммирования описанных выше величин в течение pr смен:

$$Q(T^*) = \sum_{i=1}^r Q_{1i}(t_1^*) + \sum_{i=1}^r Q_{2i}(t_2^*) = Q_1(t_1^*) \sum_{i=1}^r \exp[-\lambda(r-i)t_1^*] \exp[-\lambda(r-i+1)t_2^*] + Q_2(t_2^*) \sum_{i=1}^r \exp[-\lambda(r-i)t_1^*] \exp[-\lambda(r-i)t_2^*]. \quad (50)$$

Далее будет происходить выдержка на распад в течение периода времени, необходимого для достижения требуемой концентрации отходов c_0 . $Q(T^*)$ для обозначенных исходных величин $Q_1(t_1^*) = 40,79$ ГБк, $Q_2(t_2^*) = 7,39$ ГБк, $V = 38$ м³, $k = 100$ л/сут·чел., $T^* = 23,8$ сут ≈ 4 нед., т.е. $r = 4$. Получим $Q(T^*) = 78,12$ ГБк и период времени выдержки на распад:

$$T = \frac{1}{\lambda} \ln \frac{Q(T^*)}{Vc_0} = 94,0 \text{ сут} \approx 13,4 \text{ нед.} \quad (51)$$

Тогда общая продолжительность цикла $T^* + T = 23,8 + 94,0 = 117,8$ сут $\approx 16,8$ нед. и:

$$n = 1 + \frac{T}{T^*} = 4,9 \approx 5 \text{ баков.} \quad (52)$$

С учетом всех принятых во внимание уточнений количество баков объемом 38 куб.м должно быть равным 6 (5 основных и 1 резервный), но это не согласуется с утвержденным проектом отделения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Решение этого противоречия заключается в двукратном снижении потребления воды в отделении путем установки вакуумной спецканализации. Тогда в соответствии с (11) и (50) – (52): $T^* = 47,6$ сут, т.е. $r \approx 7$ нед., $Q(T^*) = 84,6$ ГБк, $T = 94,9$ сут, $T^* + T = 142,4$ сут ≈ 20 нед., $n = 3$ бака.

Результаты представленных расчетов показывают, что для данной конфигурации отделения РНГ и рассмотренной пропускной способности стационара количество баков-накопителей может быть сокращено на один бак

(20% от общего количества) при учете в оценке мощности станции очистки ЖРО медико-физиологических факторов.

Для уже спроектированного и утвержденного отделения РНТ в РОНЦ им. Н.Н. Блохина единственной возможностью соблюдения предъявленные требования является значительное сокращение потребления воды. В случае же строящихся или находящихся на стадии проектирования центров необходимо отметить, что 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.

Необходимость выполнения новых нормативных требований по сбросу радиоактивных отходов в хозяйственно-бытовую канализацию в уже функционирующих отделениях РНТ предполагает либо их переоснащение системой вакуумной спецканализации, либо значительного сокращения потока пациентов в стационаре.

Глава 6. Обоснование возможности амбулаторного лечения в радионуклидной терапии.

Данная часть работы направлена на определение возможности лечения пациентов в амбулаторном режиме при использовании РФП на основе различных радионуклидов, рекомендаций НРБ [38,96,97] и внешних факторов. Для этого необходимо определить значение активности РФП, обеспечивающее реализацию радионуклидной терапии в амбулаторном режиме. Для этого требуется:

- Сформировать сценарии взаимодействия представителей населения, находящихся в контакте с пациентом после введения ему РФП;
- Смоделировать геометрию внешнего облучения контактирующих с пациентом лиц;
- Сформировать алгоритм расчета дозовой нагрузки на окружающих больного представителей населения;
- Осуществить сравнение рассчитанных допустимых значений активности радиофармпрепаратов с доступными литературными данными о реально используемых в клинической практике.

Таким образом, данная часть работы посвящена расчетному исследованию критериев реализации курса РНТ с использованием $^{21}\beta\text{-}\gamma$ -излучающего радионуклида, а также 8 $\alpha\text{-}\beta\text{-}\gamma$ -излучающих радионуклидов в амбулаторном режиме на базе сформированных сценариев облучения контактирующих лиц и геометрий расчета лучевой нагрузки. 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.

6.1. Формирование исследуемых сценариев облучения.

Для терапевтических радионуклидов проведен расчет значения активности, допустимой для применения РФП в амбулаторном режиме. Критерием для определения возможности применения такого режима лечения служила гарантия радиационной безопасности лиц, контактирующих с пациентом. Основные пределы эффективной дозы для населения составляют, в соответствии с НРБ-99/2009 [38], рекомендациями МКРЗ [46] и стандартами МАГАТЭ [96, 97], 5 мЗв в год для взрослых граждан и 1 мЗв в год для детей. Для возможности сопоставления норм радиационной безопасности населения с накопленной величиной поглощенной дозы, использовался коэффициент конверсии (КК) дозиметрических величин Зв/Гр [98], зависящих от средней энергии излучения радионуклида.

Сформированные геометрии оценки допустимого уровня активности РФП:

- Тело пациента аппроксимировано точечным изотропным источником фотонного излучения, расположенного на расстоянии 115 см до точки измерения. Общий вклад β -излучения пренебрежимо мал.
- Тело пациента аппроксимировано точечным изотропным источником фотонного излучения, расположенного на расстоянии 100 см до точки измерения от поверхности тела, с учетом поглощения ионизирующего излучения в 15 см мягких биологических тканей пациента.
- Тело пациента аппроксимировано прямым круговым цилиндром высотой 170 см и радиусом равным 15 см в предположении равномерного распределения радиофармпрепарата в объеме фантома и эквивалентности состава содержимого цилиндра мягкой биологической ткани ($Z_{эфф} = 7,42$) [46]. Мощность дозы рассчитывалась на расстоянии 100 см от боковой поверхности цилиндра в плоскости поперечного центрального сечения цилиндрического фантома. Такое представление обладает минимальным уровнем консервативности и максимальной правдоподобностью по сравнению с геометрией точечного источника. Обусловлено это, в

частности, тем фактом, что на момент выбора режима пребывания пациента в лечебном учреждении РФП еще не локализуется селективно в патологическом очаге и его распределение в организме действительно скорее близко к равномерному.

Определение величины допустимой активности РФП проводилось для различных сценариев взаимодействия с пациентом как для максимально консервативной геометрии облучения (точечный изотропный источник в отсутствие поглощения), так и для приближенной к реальности (аппроксимация цилиндром). С учетом дистанционного и временного характера взаимодействия лиц населения с пациентом выделены следующие сценарии:

1. Представители населения, перевозящие пациента на личном транспорте: с учетом задержки начала облучения после введения РФП в течение 1 часа, с продолжительностью облучения равной 1 часу и средним расстоянием до больного - 1 м.
2. Представители населения, находящиеся в непосредственной близости к пациенту в общественном транспорте: задержка - 1 час, продолжительность облучения - 1 час, среднее расстояние - 20 см.
3. Представители населения, контактирующие с пациентом на работе: задержка - 24 часа, длительность облучения - по 8 часов в сутки, среднее расстояние - 1 м.
4. Супруги или партнеры пациента: задержка - 1 час, облучение на протяжении 8 часов на расстоянии 20 см каждые 24 часа и на протяжении 8 часов на расстоянии 1 м каждые 24 часа.
5. Представители населения, реализующие уход за больным в домашних условиях. Т.к. этот сценарий облучения сложно поддается какой-либо стандартизации, то расчет в этом случае представляет собой среднее арифметическое результатов для сценариев 3 и 4.
6. Дети в семье пациента, проходящего лечение:
 - а) от 0 до 1 года: задержка облучения - 1 час, облучение на протяжении 4 часов на расстоянии 20 см каждые 24 часа.

- б) от 1 до 5 лет: задержка облучения - 1 час, облучение на протяжении 8 часов в сутки на расстоянии 1 м.
- в) от 5 до 12 лет: задержка облучения - 1 час, облучение на протяжении 4 часов в сутки на расстоянии 1 м.

6.2. Расчетное исследование допустимой величины активности РФП на основе источников фотонного излучения.

Расчет допустимой величины активности РФП A в геометриях точечного источника реализовывался в соответствии известным выражением для определения мощности дозы фотонного точечного изотропного источника \dot{D} в воздухе на расстоянии R :

$$\dot{D} = \frac{A \cdot \Gamma \cdot (1 - AF)}{R^2}, \quad (53)$$

здесь Γ – керма-постоянная исследуемого радионуклида; AF (absorption factor) – процент или доля поглощенного в биологических тканях пациента ионизирующего излучения. Для мягкого фотонного излучения AF принят равным 0,9, для источников со средней энергией спектра выше 0,1 МэВ – равным 0.

Оценка искомой величины активности РФП при наименее консервативной аппроксимации тела пациента цилиндрическим фантомом производилась методом численного интегрирования по всему объему в соответствии с выражениями, содержащими эллиптические интегралы и представленными в работе [99]. Для реализации подобных расчетов был сформирован соответствующий программный код, формулы расчета не приводятся ввиду громоздкости.

Рассчитанная в соответствии с (53) мощность дозы излучения выражена в мкГр/ч. Для корректного сравнения полученных величин с регламентируемыми в НРБ-99/2009 [38] значениями эффективной дозы, выраженной в мЗв, требуется произвести пересчет с использованием коэффициента дозовой конверсии, представленного в МКРЕ [98]. Численное значение этого коэффициента зависит от геометрии облучения, энергии спектра рассматриваемого радионуклида и некоторых других факторов. В исследовании была выбрана передне-задняя

геометрия облучения, представляющаяся наиболее реалистичной в условиях данной задачи.

Ввиду консервативности расчетов фармакокинетические особенности выведения РФП из организма больного учтены не были.

6.3. Расчет допустимой активности для цепочек распада α - β - γ -излучателей.

В случае, когда дочерние элементы используемого в терапии радионуклида также являются источниками излучения, необходимо учесть их вклад в общую дозу, для чего вводится соответствующая поправка [100].

Тогда допустимая активность радиофармпрепарата, цепочка распада которого содержит три излучающих дочерних радионуклида (к примеру, ^{213}Bi), рассчитывается в соответствии с:

$$D = \frac{\int_0^T A \cdot \exp(-\alpha_1 t) \cdot (1 + \varepsilon_2 + \varepsilon_3) \cdot (\Gamma_1 + \Gamma_2 \cdot \varepsilon_2 + \Gamma_3 \cdot \varepsilon_3) dt}{R^2} \quad (54)$$

где поправки на вклад дочерних продуктов распада:

$$\varepsilon_2 = \frac{\alpha_2}{\alpha_2 - \alpha_1} [1 - \exp(-t(\alpha_2 - \alpha_1))] \quad (55)$$

$$\varepsilon_3 = \frac{\alpha_1 \alpha_2 \alpha_3}{(\alpha_1 - \alpha_3)} \times \left\{ \frac{1}{\alpha_1 - \alpha_2} + \frac{\exp[-\tau(\alpha_2 - \alpha_1)]}{\alpha_3 - \alpha_2} + \frac{\exp[-\tau(\alpha_3 - \alpha_1)]}{\alpha_2 - \alpha_3} \right\} \quad (56)$$

и α_n – постоянная распада n -го продукта соответствующей рассматриваемой реакции, Γ – керма постоянная исследуемого радионуклида, R – расстояние между точкой измерения и источником. В выражении (56) верхний предел интегрирования выражения установлен на уровне одного года для реализации корректного сравнения с регламентируемой величиной эффективной дозы.

Подобным же образом производился расчет допустимой активности рассматриваемого радиофармпрепарата, в цепочке распада радионуклида которого содержится от одного (^{103}Ru , ^{115}Cd) до семи (^{225}Ac) дочерних радиоактивных элементов. При наличии в цепочке распада нескольких возможных ветвей их реализации, учитывалась вероятность реализации каждого из возможных сценариев.

Приложение 1 содержит цепочки распада рассмотренных радионуклидов с обозначением их физических характеристик.

6.4. Расчет допустимой величины активности радиофармпрепарата на основе β -излучателей.

Особое внимание стоит обратить на чистые β -излучатели, в излучении которых нет фотонной составляющей. Несмотря на то, что такие радионуклиды (^{32}P , ^{89}Sr , ^{90}Y и ^{169}Er) используются в амбулаторном режиме ввиду малого пробега β -частиц в тканях пациента, весомый поток тормозного излучения, образованного в организме больного, регистрируется при прохождении им таможенного контроля в зоне досмотра при перелете. В связи с этим эта категория была рассмотрена отдельно, хотя и не представляет радиационно-гигиенической опасности.

Выражение для расчета выхода тормозного излучения [98]:

$$Y = 1,23 \cdot 10^{-4} (Z + 3) \sum_{i=1}^m E_{\beta i}^2 \eta_{\beta i}, \quad (57)$$

где Y – выход тормозного излучения, МэВ/распад, Z – атомный номер элементов рассматриваемого вещества, в котором производится торможение (здесь - костная ткань), $E_{\beta i}$ – граничная энергия i -ой энергетической группы, $\eta_{\beta i}$ – выход β -частиц на один распад, m – число энергетических групп в спектре конкретного исследуемого радионуклида.

В этом случае для расчета мощности дозы тормозного излучения точечного изотропного источника:

$$\dot{D} = (A \cdot Y \cdot \mu_m) / 4\pi R^2, \quad (58)$$

где A – активность РФП, μ_m – усредненный по спектру массовый коэффициент поглощения излучения в биологической ткани пациента.

6.5. Основные результаты расчета критерия допустимости амбулаторного режима лечения.

Таблица 12 содержит результаты расчетов предельно допустимой активности применяемых на данный момент в клинике и перспективных радиофармпрепаратов, при осуществлении оценки для наиболее консервативного сценария ба и трех описанных выше геометрий. Здесь R_1, R_2, R_3 – расстояния от излучающей поверхности до точки расчета, а A_1, A_2, A_3 – величины активностей в соответствующих геометриях.

Таблица 13 отображает результаты реализованного расчетного исследования в условиях первой описанной геометрии точечного изотропного источника в отсутствии поглощения для всех предложенных временных сценариев контакта с пациентом.

Таблица 14 демонстрирует аналогичные расчеты для третьей геометрии облучения при аппроксимации тела пациента цилиндром.

Оценка возможности проведения РНТ в амбулаторном режиме производилась при выполнении следующего условия: расчетная максимальная величина допустимой активности РФП должна превышать значение предписанной врачом-радиологом и клинически применимой активности препарата, обозначенной в доступных литературных источниках [101 – 125].

Некоторые из рассмотренных в исследовании радионуклидов на данный момент находятся на стадии доклинических испытаний на лабораторных животных. Тогда в соответствии с рекомендациями [126] производился пересчет вводимых величин активности РФП по описанной методике.

Таблица 15 содержит результаты расчетов для максимально консервативной геометрии точечного изотропного источника в отсутствии поглощения излучения для сценариев ба и наиболее распространенного в рутинной практике сценария 4.

Полученные значения для сценария ба для большинства исследуемых радионуклидов не соответствуют выполнению условия применимости амбулаторного режима, что особенно характерно прослеживается для ^{111}In , ^{131}I и ^{198}Au , применение которых требует безоговорочной госпитализации пациента. Можно было бы распространить этот вывод и на остальные радионуклиды, демонстрирующие превышение, однако по следующим причинам это преждевременно:

1. Избыточная консервативность сформированных и рассмотренных сценариев. В соответствии с данными индивидуальной дозиметрии представителей населения, контактирующих с пациентом, опубликованными в работах [46, 49, 52, 127], величины эффективной дозы на порядок, а в некоторых случаях и на два порядка ниже допустимых регламентированных.
2. Соответственно излишней консервативностью обладают и рассмотренные геометрии облучения, кроме аппроксимации тела пациента цилиндрическим фантомом. Доказательством этому служит сопоставление аналогичных данных таблиц 14 и 15, где четко прослеживается значительный рост числа радионуклидов, не предусматривающих амбулаторный режим применения.
3. Не производился учет фармакокинетических данных о выведении РФП из организма больного. Помещение пациента в условия дневного стационара клиники продолжительностью несколько часов позволит значительно сократить уровень исходящего из его тела излучения в связи с тем, что до 40% введенной активности РФП за этот промежуток времени будет выведено вместе с мочой.
4. Обязательным условием выписки пациента из клиники является снабжение его инструкцией, ограничивающей его контакт с окружающими. Ее формирование производится с учетом индивидуальных условий проживания пациента и базируется на шаблоне, представленном в [41].

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 2 – 6 ГБк. Однако терапия гипертиреоза подразумевает введение в организм пациента значительно меньшей величины активности ^{131}I , не более 1 ГБк, что позволяет реализовать подобное лечение в амбулаторном режиме при соблюдении всех рекомендаций врача.

В согласии с результатами расчетов, стационарный режим лечения должен быть организован и при использовании ^{198}Au , но в настоящий момент этот радионуклид в клинической практике уже не применяется ввиду наличия более перспективных аналогов.

Таблица 16 отображает результаты расчетов для чистых β -излучателей, а таблица 17 – аналогичные данные для РФП, дочерние элементы которых также являются излучающими (первые 6 - α - β - γ -излучатели, остальные - смешанные β - γ -излучатели). В этом случае учитывалось поглощение излучения в костях ($Z \approx 13$), кроме расчета для ^{90}Y ($Z \approx 7$), используемого для лечения нейроэндокринных опухолей. В соответствии с результатами расчетов РФП на основе перечисленных радионуклидов могут быть применены в клинической практике в амбулаторном режиме, т.к. требуемый критерий выполнен даже для максимально консервативных сценариев. Это существенно также и для проектирования новых подразделений РНТ, т.к. в этом случае отсутствует необходимость отдельного сбора ЖРО α -излучающих радионуклидов, для которых значительно отличается порог удельной активности сбрасываемых в хозяйственно-бытовую канализацию отходов [39].

В доступной литературе имеются сведения о перспективе применения в радионуклидной терапии ^{73}Ga , ^{75}Se , $^{87\text{m}}\text{Sr}$, ^{97}Ru , ^{103}Ru , ^{113}Sn , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{117}Sb , ^{123}Sn , ^{131}Cs , ^{139}Ce , ^{141}Ce , ^{149}Eu , ^{167}Tm , ^{173}Tm , ^{195}Au , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, ^{197}Pt , ^{197}Hg [128], но исследование их в контексте этой части исследования на данный момент преждевременно.

**Значения максимально допустимой активности β - γ -радионуклидов для
трех геометрий облучения по сценарию ба**

Радионуклид	Период полураспада	Γ , $\frac{a\Gamma p \times M^2}{c \times Bk}$	Средняя энергия фотонов, МэВ	A_1 , ГБк	A_2 , ГБк	A_3 , ГБк
				$R_1=1,15$ м	$R_2=1,0$ м	$R_3=1,0$ м
^{47}Sc	3,40 сут	3,54	0,16	5,54	41,9	1,50
^{67}Cu	61,9 час	3,62	0,16	7,15	54,0	1,93
^{111}In	2,80 сут	21,4	0,21	1,04	7,85	0,28
^{117m}Sn	14,0 сут	9,87	0,16	0,48	3,65	0,13
^{125}I	59,9 сут	9,88	0,04	0,07	0,54	0,02
^{131}I	8,04 сут	14,1	0,38	0,49	3,73	0,13
^{153}Sm	46,4 час	2,71	0,10	14,1	107	3,83
^{165}Dy	2,30 час	0,99	0,31	612	4630	165
^{166}Ho	27,0 час	0,94	0,30	55,0	416	14,9
^{169}Yb	30,7 сут	11,6	0,14	0,19	1,42	0,05
^{170}Tm	129 сут	0,18	0,08	3,89	29,4	1,05
^{175}Yb	4,20 сут	1,38	0,22	9,18	69,4	2,48
^{177}Lu	6,70 сут	0,69	0,18	13,5	102	3,65
^{186}Re	90,6 час	0,64	0,14	27,5	208	7,44
^{188}Re	17,0 час	2,06	0,28	39,7	300	10,7
^{198}Au	2,69 сут	15,1	0,42	1,38	10,4	0,37
^{199}Au	3,13 сут	3,04	0,17	7,00	53,0	1,90

Значения максимально допустимой активности радионуклидов для различных сценариев облучения лиц, контактирующих с пациентом, при аппроксимации точечным источником без учета поглощения излучения в теле пациента (геометрия I)

Радионуклид	A_1 , ГБк							
	Взрослые					Дети		
	1	2	3	4	5	6а	6б	6в
^{47}Sc	92,1	3,95	15,5	0,46	6,16	0,19	2,37	4,67
^{67}Cu	116	4,63	19,4	0,38	7,70	0,23	3,01	5,79
^{111}In	169	6,78	29,0	0,84	11,4	0,35	4,39	8,60
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	85,6	3,43	11,3	0,42	5,60	0,17	2,16	4,30
^{125}I	12,9	0,52	1,67	0,06	0,84	0,03	0,32	0,65
^{131}I	8,63	0,35	1,21	0,04	0,57	0,02	0,22	0,43
^{153}Sm	221	8,82	29,2	1,12	15,1	0,45	5,81	11,2
^{165}Dy	2401	96,1	7,0E+5	26,4	356	7,14	137	178
^{166}Ho	775	31,0	191	4,07	54,9	1,61	21,2	40,2
^{169}Yb	3,37	0,14	0,43	0,02	0,22	0,01	0,08	0,17
^{170}Tm	704	28,1	90,0	3,39	45,7	1,37	17,6	34,2
^{175}Yb	155	6,21	27,3	0,76	10,3	0,31	3,97	7,84
^{177}Lu	234	9,37	32,8	1,14	15,4	0,47	5,95	11,8
^{186}Re	416	18,4	65,9	2,28	30,7	0,93	11,8	23,3
^{188}Re	488	19,5	179	2,70	36,4	1,04	14,0	25,9
^{198}Au	22,4	0,90	3,73	0,11	1,51	0,05	0,58	1,19
^{199}Au	116	4,62	17,2	0,57	7,75	0,23	2,98	5,86

Значения максимально допустимой активности радионуклидов для различных сценариев облучения при аппроксимации тела пациента тканезквивалентным цилиндрическим фантомом (геометрия 3)

Радионуклид	A_3 , ГБк							
	Взрослые					Дети		
	1	2	3	4	5	6а	6 б	6в
^{47}Sc	24,9	1,07	4,20	0,12	1,67	0,05	0,64	1,26
^{67}Cu	31,3	1,25	5,24	0,10	2,08	0,06	0,81	1,56
^{111}In	45,5	1,83	7,81	0,23	3,07	0,09	1,18	2,32
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	23,2	0,93	3,06	0,11	1,52	0,05	0,59	1,16
^{125}I	3,69	0,15	0,48	0,02	0,24	0,01	0,09	0,19
^{131}I	2,29	0,09	0,32	0,01	0,15	0,01	0,06	0,11
^{153}Sm	60,0	2,40	7,93	0,30	4,10	0,12	1,58	3,04
^{165}Dy	647	25,9	1,9E+05	7,12	96,0	1,93	36,9	48,0
^{166}Ho	210	8,40	51,7	1,10	14,9	0,44	5,74	10,9
^{169}Yb	0,89	0,04	0,11	0,01	0,06	0,01	0,02	0,04
^{170}Tm	190	7,58	24,3	0,92	12,3	0,37	4,75	9,23
^{175}Yb	41,9	1,68	7,38	0,21	2,78	0,08	1,07	2,12
^{177}Lu	63,3	2,53	8,87	0,31	4,16	0,13	1,61	3,19
^{186}Re	113	4,98	17,8	0,62	8,31	0,25	3,19	6,30
^{188}Re	132	5,26	48,2	0,73	9,81	0,28	3,77	6,98
^{198}Au	6,01	0,24	1,00	0,03	0,40	0,01	0,16	0,32
^{199}Au	31,5	1,25	4,67	0,15	2,10	0,06	0,81	1,59

**Значения максимально допустимой активности радионуклидов и
максимально допустимой мощности дозы облучения в геометрии 1 для
сценариев 4 и ба сравнительно с литературными данными по реально
используемым активностям**

Радионуклид	A_1 , ГБк	D_1 , мкГр/ч	A_2 , ГБк	D_2 , мкГр/ч	$A_{\text{реал.}}$ ГБк	Литературный источник
^{47}Sc	0,5	6,6	0,19	2,4	0,3 – 0,5	[101]
^{67}Cu	0,4	5,3	0,2	2,6	0,03 – 0,07	[102]
^{111}In	0,8	6E+4	0,4	31	20 – 40	[107]
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	0,4	15	0,17	6,04	0,2 – 0,4	[103]
^{125}I	0,06	2,05	0,03	0,9	0,5 – 0,7	[104]
^{131}I	0,04	2,03	0,02	1,2	2,0 – 6,0	[105]
^{153}Sm	1,12	11	0,5	4,9	2,0 – 4,0	[103]
^{165}Dy	26	8E+4	7,14	25	8,0 – 11,0	[106]
^{166}Ho	4,07	14	1,6	5,4	0,4 – 1,2	[108]
^{169}Yb	0,02	0,9	0,01	0,5	0,10 – 0,15	[110]
^{170}Tm	3,4	2,2	1,4	0,9	0,5 – 1,0	[109]
^{175}Yb	0,8	4,3	0,3	1,5	0,3 – 0,5	[111]
^{177}Lu	1,14	2,8	0,5	1,2	6,6 – 7,4	[112]
^{186}Re	2,3	2,3	0,9	2,2	1,3 – 3,0	[103]
^{188}Re	2,7	15	1,04	7,7	3,3 – 12,4	[103]
^{198}Au	0,12	6,5	0,05	2,7	2,4 – 3,6	[113]
^{199}Au	0,6	6,6	0,2	2,2	0,6 – 0,7	[114]

Примечание: A_1 , D_1 – сценарий облучения 4;

A_2 , D_2 – сценарий облучения ба.

**Расчет максимально допустимой активности чистых β -радионуклидов
для трех геометрий облучения при сценарии ба**

Радионуклид	Период полураспада	A_1 ,	A_2 ,	A_3 ,	$A_{реал}$,	Литературный источник
		ГБк	ГБк	ГБк		
		$R_1 =$ 1,15 м	$R_2 =$ 1,0 м	$R_3 =$ 1,0м		
^{32}P	14,3 сут	6,6	500	18	0,3 – 0,8	[122]
^{89}Sr	50,6 сут	2,4	18	6,4	0,15 – 0,2	[122]
^{90}Y	64,2 час	38	2,9E+3	102	0,04 – 10	[123]
^{169}Er	9,4 сут	189	1,4E+4	510	0,3 – 0,4	[124]

**Значения максимально допустимой активности радионуклидов и
максимально допустимой мощности дозы облучения в геометрии 1 для
сценария ба**

для цепочек распада α - β - γ -излучающих радионуклидов

Радионуклид	A , ГБк	D , мкГр/ч	$A_{реал}$, ГБк	Литературный источник
^{211}At	5,5	45	1,4	[115]
^{212}Bi	8,12	4E+6	3,7	[116]
^{211}Pb	29	7E+6	2,3	[117]
^{223}Ra	0,03	2E+4	0,02	[118]
^{213}Bi	22	298	3,5	[120]
^{225}Ac	0,02	2E+4	1,9E-3	[119]
^{103}Ru	0,08	5,6	0,05	[121]
^{115}Cd	1,12	63	0,7	[125]

На основании расчетов, представленных в таблицах 12-17, 17 из 29 рассмотренных в исследовании радионуклидов могут применяться в амбулаторном режиме реализации радионуклидной терапии с учетом максимально консервативных сценариев расчета. Реализация курса РНТ с применением ^{111}In и ^{131}I (ДРЦЖ) возможна только в условиях стационарного лечения. РФП на основе остальных исследованных радионуклидах могут быть применены в амбулаторном режиме с учетом помещения пациента после введения препарата в дневной стационар и соблюдения им после выписки из дневного стационара инструкций по ограничению контакта в представителями населения (условие защиты «временем и расстоянием»). Применимость α -излучающих радионуклидов в амбулаторном режиме позволяет сократить стоимость проектирования и строительства новых центров радионуклидной терапии в связи с отсутствием необходимости отдельного сбора радиоактивных отходов.

Заключение.

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 $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ и $^{223}\text{Ra}/^{211}\text{Pb}$, 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}I 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 -МИБГ 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 радиофармпрепаратов 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 отдельного сбора жидких радиоактивных отходов.

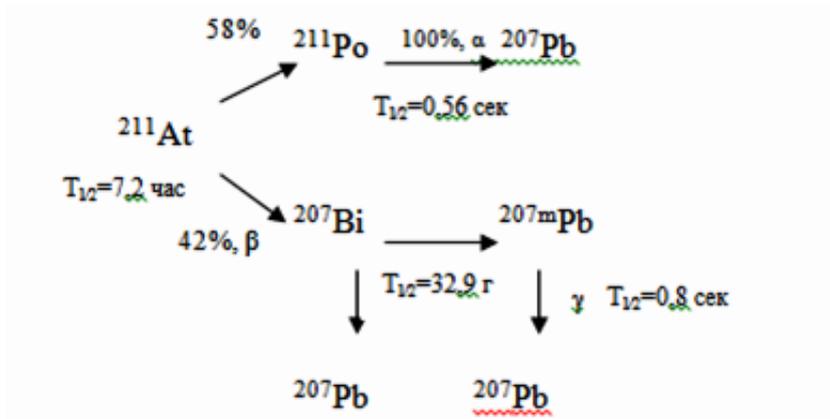


Рис. 13 – Схема распада смешанного α - β - γ -излучателя ^{211}At .

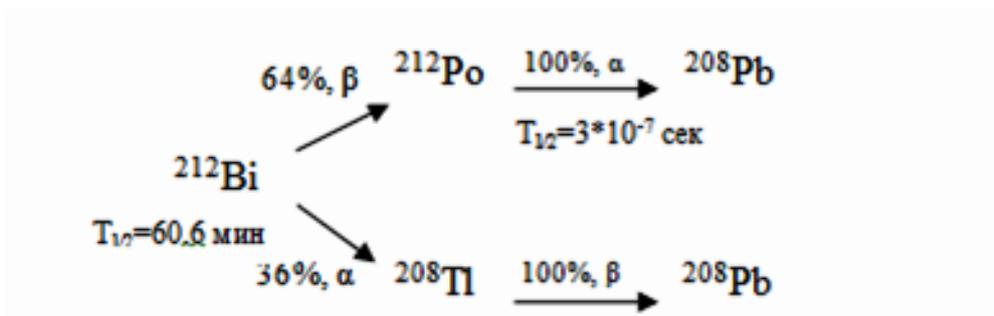


Рис. 14 – Схема распада смешанного α - β -излучателя ^{212}Bi .

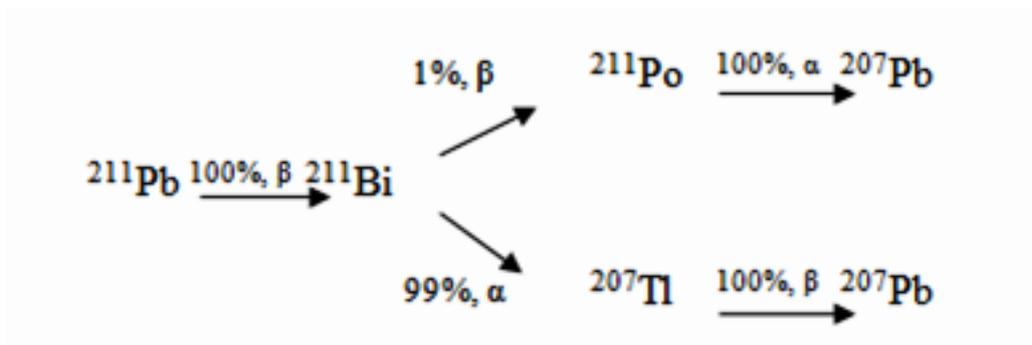


Рис. 15 – Схема распада смешанного α - β -излучателя ^{211}Pb .

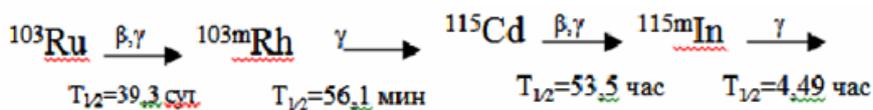


Рис. 16 – Схема распада смешанного β - γ -излучателя ^{103}Ru .

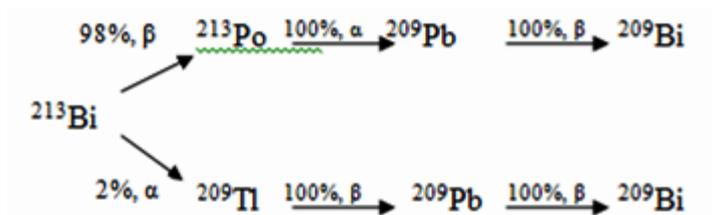


Рис. 17 – Схема распада смешанного α - β -излучателя ^{213}Bi .

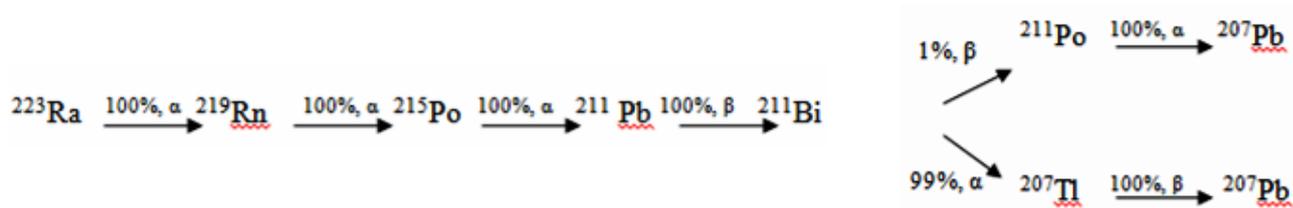


Рис. 18 – Схема распада смешанного α - β -излучателя ^{223}Ra .

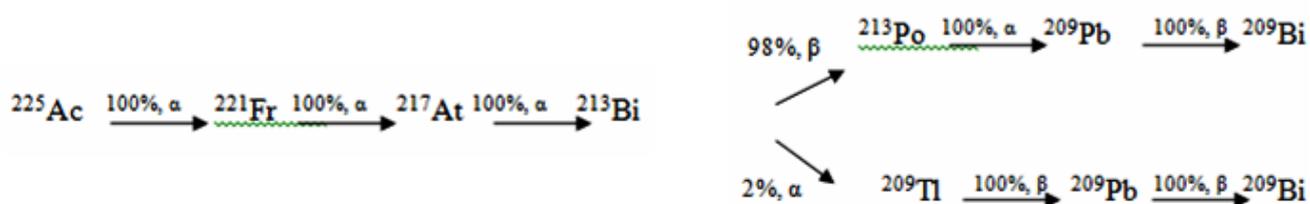


Рис. 19 – Схема распада смешанного α - β -излучателя ^{225}Ac .

Список литературы.

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. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2. Лучевая терапия пучками протонов, ионов, нейтронов и пучками с модулированной интенсивностью, стереотаксис, брахитерапия, радионуклидная терапия, оптимизация, гарантия качества: Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ, 2011. 604 с.
9. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. - Костные метастазы рака молочной железы. М., 2001, С. 107-126.
10. Pecher C., *Univ. Californ. Publ. Pharmacol.*, 1942, v. 11, p. 117 – 119.

11. Костылев В.А., Наркевич Б.Я. Медицинская физика. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. – 464 с.
12. F. Rösch, F. F. Knapp. 40 Radionuclide Generators / In: Handbook of Nuclear Chemistry. 2011. P. 1936–1967. DOI 10.1007/978-1-4419-0720-2_4.
13. MIRDO Pamphlet 21: A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry, The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 5, No. 3, 2009.
14. Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, et al. MIRDO pamphlet no. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions: radionuclide S values at the voxel level. J Nucl Med. 1999;40(suppl):11S–36S.
15. Howell RW, Wessels BW, Loevinger R. The MIRDO perspective 1999. J Nucl Med. 1999;40(suppl):3S–10S.
16. Snyder WS, Ford MR, Warner GG, Watson SB. A Tabulation of Dose Equivalent per Microcurie-Day for Source and Target Organs of an Adult for Various Radionuclides. ORNL/TM-5000. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory; 1974.
17. Snyder WS, Ford MR, Warner GG, Watson SB. “S,” Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs. MIRDO Pamphlet No. 11. New York, NY: Society of Nuclear Medicine; 1975.
18. 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;9:471–500.
19. Goddu SM, Howell RW, Bouchet LG, Bolch WE, Rao DV. MIRDO Cellular S Values: Self-Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Monoenergetic Electron and Alpha Particle Emitters Incorporated into Different Cell Compartments. Reston, VA: Society of Nuclear Medicine; 1997. Eckerman KF, Endo A. MIRDO: Radionuclide Data and Decay Schemes. 1st ed. Reston, VA: Society of Nuclear Medicine; 2008.
20. Eckerman K.F., Cristy M., Ryman J.C. The ORNL mathematical phantom series. 1998.

21. Hung J.C., Ponto J.A., Hammes R.J. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts // *Semin Nucl Med.* 1996. Vol. 26. P. 208–255.
22. Silberstein E.B., Buscombe. J.R., McEwan A. et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Palliative Treatment of Painful Bone Metastases // *Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual.* 2003. P. 147–153.
23. Tennvall J., Fischer M., Bischof Delaloye A. et al. EANM procedure guideline for radioimmunotherapy for B-cell lymphoma with ^{90}Y -radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin) // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007. Vol. 34. P. 616–623.
24. Рыжов С.А. Радиационные аварии и ошибки в медицине. Термины и определения. в мед физике // *Медицинская физика.* 2019. №1. С. 73-90.
25. 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.
26. Anon. European system for reporting of adverse reactions and drug defects: Third report 1984–1985. *European Nuclear Medicine Society News Letter.* 1988. Vol 9. P. 487–490.
27. Piers D.A., Beekhuis H. Local radiation dose from extravasal Tl-201 // *J Nucl Med.* -1987. Vol. P. 68-74.
28. Siebeneck B.M. Extravasation of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan: a case study // *Clin J Oncol Nurs.* 2008. Vol.12. P. 275–278.
29. Bonta D.V., Halkar R.K., Alazraki N. Extravasation of a Therapeutic Dose of ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine: Prevention, Dosimetry, and Mitigation // *J Nucl Med.* 2011. Vol. 52. P. 1418–1422.
30. Kawabe J, Higashiyama S, Kotani K. et al. Subcutaneous extravasation of Sr-89: usefulness of bremsstrahlung imaging in confirming Sr-89 extravasation and in the decision making for the choice of treatment strategies for local radiation injuries caused by Sr-89 extravasation // *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2013. № 1. P. 56–59.

31. Матусевич Е.С., Колесов В.В., Ставинский В.С. и соавт. Математическое моделирование активности радиойода в щитовидной железе. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2002, 47, № 3, С. 51–58.
32. Клепов А.Н., Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С. и соавт. Применение методов математического моделирования в ядерной медицине. Под ред. Е.С. Матусевича. — Обнинск, 2006, 204 с.
33. Manual on Therapeutic Uses of Iodine-131. IAEA, Vienna, 1996, 65 pp.
34. Radiological Protection after Nuclear Medicine Procedures. ICRP Publication 94, 2006, 27 pp.
35. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. СанПиН 2.6.1.2523 – 09.
36. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10. (в ред. изменений № 1, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.09.2013 № 43).
37. Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами СПОРО-2002. Изменения и дополнения № 1 к СП 2.6.6.1168-02. СанПиН 2.6.6.2796-10.
38. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников. СанПиН 2.6.1.2368 – 08. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009, 74 с.
39. Костылев В.А., Наркевич Б.Я. Радиационная безопасность в медицине. Учебное пособие. – М.: Издательство «Тривант», 2014, 202 с.
40. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. СП 2.6.1.2612–10.
41. International Commission on Radiological Protection, Recommendations of the ICRP, Publication 60, Pergamon Press, Oxford (1991).
42. International Atomic Energy Agency, Pan American Health Organization, World Health Organization, Radiological Protection for Medical Exposure to Ionizing Radiation, IAEA Safety Standards Series No. RS-G-1.5, IAEA, Vienna (2002).

43. 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.
44. Food and Agriculture Organization of the United Nations, International Atomic Energy Agency, International Labour Organization, OECD Nuclear Energy Agency, Pan American Health Organization, World Health Organization, International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, Safety Series No. 115, IAEA, Vienna (1996).
45. National Council on Radiation Protection and Measurements, Management of Radionuclide Therapy Patients, Rep. 155, NCRP, Bethesda, MD (2006).
46. IAEA Publication 1207. Applying of Radiation Safety Standards in Nuclear Medicine. Safety Reports Series No. 40. IAEA, Vienna, 2005.
47. Балонов М.И., Голиков В.Ю., Звонова И.А. Радиологические критерии выписки пациента из клиники после радионуклидной терапии или брахитерапии с имплантацией закрытых источников. // Радиационная гигиена, 2009. Т.2, №4, С. 5 – 9.
48. Наркевич Б.Я., Зиновьева Н.П. Уровни облучения отдельных лиц из населения от пациентов с введенными радиофармпрепаратами. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2002. Т. 47, № 1, С. 27 – 33.
49. Шишканов Н.Г., Бакун Ю.М., Розиев Р.А. О радиационной безопасности отдельных лиц из населения при общении с пациентами, прошедшими курс радиоiodтерапии // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2001. Т.46, № 5. С. 34–46.
50. Чабань Ю.М., Матусевич Е.С., Милешин О.А. и соавт. Радиационная безопасность населения при проведении радиоiodтерапии // В сб.: Цыб А. Ф., Древаль А. В., Гарбузов П. И. Радиоiodтерапия тиреотоксикоза: руководство. – М.: Гэотар-Медиа, 2009, С. 142–151.
51. International Commission on Radiological Protection, Recommendations of the ICRP, Publication 103, Elsevier, Oxford (2008).

52. International Commission on Radiological Protection, Radiological Protection in Medicine, Publication 105, Elsevier, Oxford (2008).
53. National Council on Radiation Protection and Measurements, Management of Radionuclide Therapy Patients, Rep. 155, NCRP, Bethesda, MD (2006).
54. Siegel, J.A., et al., A practical methodology for patient release after Tositumomab and Iodine-131 Tositumomab therapy, *J. Nucl. Med.* 43 3 (2002) 354–363.
55. International Atomic Energy Agency, Manual on Therapeutic Uses of Iodine-131, Practical Radiation Safety Manual, IAEA, Vienna (1996).
56. European Union, Council of the European Union, Council Directive 1997/43/Euratom on health protection of Individuals against ionizing radiation in relation to medical exposure, *Off. J. Eur. Commun. L.* 180, 09.07.1997 (1997) 22–27.
57. New South Wales Hospital and University Radiation Safety Officers Group (HURSOG), Guide to Radioiodine Therapy Facility Design, HURSOG (1997), <http://www.hursog.org/I131GUID.PDF>
58. Edem P.E., Fonslet J., Kjær A. et al. In vivo radionuclide generators for diagnostics and therapy / *Bioinorganic Chemistry and Applications*. Vol.2016. Article ID 6148357, 8 pp.
59. Kost S.D., Dewaraja Y.K., Abramson R.G., Stabin M.G. A voxel-based dosimetry method for targeted radionuclide therapy using Geant4 // *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2015, Vol. 30. № 1. P. 1–11.
60. Song N., He B., Wahl R.L., Frey E.C. EQPlanar: a maximum-likelihood method for accurate organ activity estimation from whole body planar projections // *Phys. Med. Biol.* 2011. Vol. 56. № 17. P. 5503–5524.
61. Wilderman S.J., Dewaraja Y.K. Method for fast CT/SPECT-based 3D Monte Carlo absorbed dose computations in internal emitter therapy. // *IEEE Trans. Nucl. Sci.* – 2007.- Vol. 54. – № 1. – PP. 146-151.
62. Dewaraja Y.K., Ljungberg M., Koral K. Monte Carlo evaluation of object shape effects in I-131 SPECT tumor activity quantification. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2001. – № 28. – PP. 900-906.

- 63.Sgouros G., Frey E., Wahl R. et al. Three-dimensional imaging-based radiobiological dosimetry. *Semin. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 38. – PP. 321-334.
- 64.Dewaraja Y., Wilderman S.J., Ljungberg M. et al. Accurate dosimetry in ¹³¹I radionuclide therapy using patient-specific, 3-dimensional methods for SPECT reconstruction and absorbed dose calculation. *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46. – PP. 840–849.
- 65.He B., Du Y., Song X. et al. A Monte Carlo and physical phantom evaluation of quantitative ¹¹¹In SPECT. // *Phys. Med. Biol.* – 2005. – Vol. 50. - № 17. – PP. 4169–4185.
- 66.Taschereau R., Chatziioannou A.F. MonteCarlo simulations of absorbed dose in a mouse phantom from 18-fluorine compounds. // *Med. Phys.* – 2007. – Vol. 34. – № 3. – PP. 1026–1036.
- 67.Ljungberg M., Sjogreen-Gleisner K. The accuracy of absorbed dose estimates in tumours determined by quantitative SPECT: A Monte Carlo study. // *Acta Oncol.* – 2011. – Vol. 50. – PP. 981-989.
- 68.Saadzadeh E., Sarkar S., Tehrani-Fard A.A. et al. 3D calculation of absorbed dose for ¹³¹I-targeted radiotherapy: a Monte-Carlo study. // *Radiation Protection Dosimetry.* – 2012. – Vol. 150. – № 3. – PP. 298-305.
- 69.Jonsson L., Ljungberg M., Strand S.E. Evaluation of accuracy in activity calculations for the conjugate view method from Monte-Carlo simulated scintillation camera images using experimental data in an anthropomorphic phantom. // *Journal of Nuclear Medicine.* – 2005. – Vol. 46. – PP. 1679-1686.
- 70.Власова О.П., Клепов А.Н., Гарбузов П.И., Матусевич Е.С. Сцинтиграфия с йодом-123 для дозиметрического планирования радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы // *Мед. радиол. и радиационная безопасность.* – 2007. –Т. 52. – № 4. – С. 53-61.
- 71.Доля О.П., Матусевич Е.С., Клепов А.Н., Кураченко Ю.А. Моделирование методом Монте-Карло функции чувствительности коллиматора гамма-камеры к гамма-излучению остеотропного радиофармпрепарата. // *Медицинская физика.* –2008. – №2. – С. 63-75.

72. Clairand I., Ricard M., Gouriou J. et al. DOSE3D: EGS4 Monte Carlo code-based software for internal radionuclide dosimetry. // J. Nucl. Med. – 1999. – Vol. 40. – № 9. – PP. 1517–1523.
73. Wilderman S.J., Dewaraja Y.K. Method for fast CT/SPECT-based 3D Monte Carlo absorbed dose computations in internal emitter therapy. // IEEE Trans. Nucl. Sci. – 2007. – Vol. 54. – № 1. – PP. 146-151.
74. Dewaraja Y.K., Ljungberg M., Koral K. Monte Carlo evaluation of object shape effects in I-131 SPECT tumor activity quantification. // Eur. J. Nucl. Med. – 2001. – № 28. – PP. 900-906.
75. Sgouros G., Frey E., Wahl R. et al. Three-dimensional imaging-based radiobiological dosimetry. Semin. Nucl. Med. – 2008. – Vol. 38. – PP. 321-334.
76. Dewaraja Y., Wilderman S.J., Ljungberg M. et al. Accurate dosimetry in ¹³¹I radionuclide therapy using patient-specific, 3-dimensional methods for SPECT reconstruction and absorbed dose calculation. J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46. – PP. 840–849.
77. Briesmeister J. F. MCNP - A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 4C. – LA-13709-M. – 2000. – 823 p.
78. Krstic D., Nikezic D. Input files with ORNL – mathematical phantoms of the human body for MCNP-4B // Computer Phys. Commun. 2007. Vol. 176. P. 33–37.
79. ICRP. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89 // Ann. ICRP. 2002. Vol. 32. № 3–4.
80. Hung J.C., Ponto J.A., Hammes R.J. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts // Semin Nucl Med. 1996. Vol. 26. P. 208–255.
81. Schmidt M., Simon T., Hero B et al. The prognostic impact of functional imaging with ¹²³I-MIBG in patients with stage 4 neuroblastoma. 1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97 // Eur. J. Cancer. 2008, Vol. 44. P. 1552–1558.

82. Howman-Giles R., Shaw P.J., Uren R.F., Chung D.K. Neuroblastoma and other neuroendocrine tumors // *Semin. Nucl. Med.* 2007. Vol. 37. P. 286–302.
83. Kushner B.H. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies // *J. Nucl. Med.* 2004. Vol. 45. P. 1172–1188.
84. Kushner B.H., Kramer K., Modak S., Cheung N.K. Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high-risk neuroblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 1041–1046.
85. Vik T.A., Pfluger T., Kadota R. et al. ¹²³I-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: results from a prospective multicenter trial // *Pediatr. Blood Cancer.* 2009. Vol. 52. P. 784–790.
86. ICRU Report 44. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement. ICRU. 1989.
87. Papathanasiou N.D., Gaze M.N., Sullivan K. et al. ¹⁸F-FDG PET/CT and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. № 4. P. 519–525.
88. Committee for Radionuclide Therapy of Japan Radioisotope Association Q2-6. Treatment of the Extravasation of Sr-89, Q&A of the Part of Safety Management in Manual of Palliative Treatment with Sr-89 for Painful Bone Metastases. Tokyo: Committee for Radionuclide Therapy of Japan Radioisotope Association, 2009.
89. Kobayashi M., Asada Y., Suzuki S., et al. Estimation of skin absorbed doses due to subcutaneous leakage of radioactive pharmaceuticals // *Nihon Hoshasen Anzenkanrigakukaishi.* 2003. № 2. P. 82–86.
90. ICRU Report 56. International Commission on Radiation Units and measurements. Dosimetry of external beta rays for radiation protection. ICRU. 1997.
91. Wiseman G.A., Kornmehl E., Leigh B. et al. Radiation dosimetry results and safety correlations from ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for

- relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: Combined data from four clinical trials // J Nucl Med. 2003. Vol. 44. P. 465-468.
92. Yucha C.B., Hastings-Tolsma M., Szeverenyi N.M. Effect of elevation on intravenous extravasations // J Intraven Nurs. 1994. Vol.17. P. 231–234.
93. ICRP Publication 85. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP. 2000.
94. ICRP Publication 118. Statement on Tissue Reactions. Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs. Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP. 2012.
95. Terwinghe C., Vanbilloen B., Van Binnebeek S. et al. Extravasation of ^{90}Y -DOTATOC: case report and discussion of potential effects, remedies and precautions in PRRT // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012. Vol. 39. P. 205–212.
96. Международные основные нормы безопасности для защиты от ионизирующих излучений и опасного обращения с источниками излучения. // Международное агентство по атомной энергии: Серия безопасности No. 115. МАГАТЭ. Вена, 1996.
97. Радиологическая защита при медицинском облучении ионизирующим излучением. // Международное агентство по атомной энергии: руководство по безопасности RS-G-1.5. МАГАТЭ. Вена, 2002. 98 с.
98. ICRU Report 57. Conversion Coefficients for Use in Radiological Protection Against External Radiation. 1998. 137 pp.
99. Гусев Н.Г., Ковалев Е.Е., Осанов Д.П., Попов В.И. Защита от излучения протяженных источников. М.: Госатомиздат, 1961. 250 с.
100. Машкович В.П. Защита от ионизирующих излучений: справочник / В.П. Машкович, А.В. Кудрявцева. М.: Энергоатомиздат, 1995. 496 с. Госатомиздат, 1961. – 50 с.
101. Neves M., Teixeira F.C., Antunes I. et al. Chemical and biological evaluation of ^{153}Sm and $^{46/47}\text{Sc}$ complexes of indazolebisphosphonates for targeted radiotherapy // Appl. Radiat. Isotopes, 2011. V. 69, N 1. P 80–84.

102. Novak-Hofer I., Schubiger P.A. Copper-67 as a therapeutic nuclide for radimmunotherapy // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2002. V.29, N 6. P. 821–830.
103. Lewington V.J. Bone-seeking radionuclides for therapy // *J. Nucl. Med.*, 2005. V.46, N 1, Suppl. P. 38S–47S.
104. Fondell A. Two-step targeting for effective radionuclide therapy. Preclinical evaluation of ^{125}I -labelling anthracycline delivered by tumor targeting liposomes. Dis. Ph.D., Uppsala Univ., 2011.
105. Gerard S.K., Park H.M. ^{131}I dosimetry and thyroid stunning // *J. Nucl. Med.*, 2003, V.44, N. 12. P. 2039–2040.
106. Pinch C., Pilger A., Schwameis E. et al. Radiation synovectomy using ^{165}Dy ferric-hydroxide and oxidative DNA damage in patients with different types of arthritis // *J. Nucl. Med.*, 2000. V.41, N 2. P. 250–257.
107. Valkema R., deJong M., Bakker W.H. et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [^{111}In -DTPA] octreotide: the Rotterdam experience // *Seminars Nucl. Med.*, 2002. V.32, N 2. P.110–122.
108. Giralt S., Bensinger W., Goodman N. et al. ^{166}Ho -DOTPM plus melphalan followed by peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: results of two phase $\frac{1}{2}$ trials // *Blood*, 2003. V.102, N 7. P.2684–2691.
109. ^{170}Tm -EDTMP: a potential cost-effective alternative $^{89}\text{SrCl}_2$ for bone pain palliation // *Nucl. Med. Biol.*, 2009. V.36, N 5. P.561–568.
110. Ando A., Takeshita M., Ando I. et al. Study of subcellular distribution of ^{169}Yb and ^{111}In in tumor and liver // *Radioisotopes*, 1977. V.26, N 3. P. 169–174.
111. Chakraborty S., Das T., Banerjee Sh. et al. ^{175}Yb labeled hydroxyapatite: a potential agent for use in radiation synovectomy of small joints // *Nucl. Med. Biol.*, 2006. V. 33, N 4. P.585–591.
112. Bakker W.H., Breeman N.A., Kwekkeboom D.J. et al. Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy ^{177}Lu -[DOTA0,Tyr3]octreotate // *Q. J. Nucl. Med Mol. Imaging*, 2006, V. 50, N 4. P. 265–271.

113. Kannan R., Zambre A., Chanda N. et al. Functionalized radioactive gold nanoparticles in tumor therapy // *Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2011, V. 4, N 1. P. 42–51.
114. Abrams P.G., Fritzberg A.R. *Radioimmunotherapy of Cancer*. NY.: CRC Press, 2000, 416 pp.
115. Zalutsky M.R., Reardon D.A, Bigner D.D. Targeted α -particle radiotherapy with ^{211}At -labeled monoclonal antibodies // *Nucl. Med. Biol.*, 2007, V. 34, N 7. P. 779–785.
116. Miao Y., Hylarides M., Fisher D.R. et al. Melanoma therapy via peptide-targeted alpha-radiation // *Clin. Cancer Res.*, 2005, V. 11, N15. P. 5615–5621.
117. Yong K., Brechbiel M.W. Towards of ^{212}Pb as a clinical therapeutic; getting the lead in // *Dalton Trans.*, 2011, V. 40, N 23. P. 6068–6076.
118. Sartor O., Maalouf B.N., Hauck C.R., Macklis R.M. Targeted use of alpha particles: current status in cancer therapeutics // *Nucl. Med. Radiat. Ther.*, 2012, V.3, N 4. 1000136.
119. Miederer M., Scheinberg D.A., McDevitt M.R. Realizing the potential of actinium-225 radionuclide generator in targeted alpha-particle therapy application // *Adv. drug Deliv. Rev.*, 2008, V.60, N 12. P.1371–1382.
120. Allen B.J. Systemic targeted alpha radiotherapy for cancer // *Радиационная онкология и ядерная медицина*, 2013, № 2, С. 82–98.
121. Mukhopadhyay B., Mukhopadhyay K. Application of the carrier free radioisotopes of second transition series elements in the field of nuclear medicine // *J. Nucl. Med. Radiat. Ther.*, 2011, V. 2, N 2. 1000115.
122. Hillegonds D.J., Franklin S., Shelton D.K. et al. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy // *J. Natl. Med. Assoc.*, 2007, V. 99, N 7. P. 785–794.
123. Kucuk O.N., Soydal C., Lacin S. et al. Selective intraarterial radionuclide therapy with ^{90}Y microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors // *World J. Surg. Oncol.*, 2011, V. 9, N 1. P. 86–96.

124. Rajendran J.G. Therapeutic Radioisotopes // In: Nuclear Medicine Therapy. Ed. by J.F. Eary, W. Brenner. – N.-Y., London: Informa Healthcare, 2007, 195 pp.
125. Ehrhardt G.I., Volkert W., Goekeler W.F., Kapsch D.N. A new Cd-115 leads to In-115m radionuclide generator // J. Nucl. Med., 1983, V. 24, N 4. P.342–352.
126. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых форм фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005.
127. Lubin E. Definitive improvement in the approach to the treated patient as a radioactive source // J. Nucl. Med. 2002, V.43. P. 364–365.
128. Neves M., Kling A., Oliveira A. Radionuclides used for therapy and suggestion for new candidates // J. Radioanalyt. Nucl. Chem., 2005, V.266, N3. P.377–384.

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.