

ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ**Б.Я. Наркевич^{1,2}, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,3}, Т.М. Гелиашвили¹**¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.² Ассоциация медицинских физиков России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23.³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 1125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

Контакты: Наркевич Борис Ярославович, narvik@yandex.ru

Реферат

Цель: Анализ современных подходов к дозиметрическому сопровождению радионуклидной терапии на технологических этапах дозиметрического планирования, госпитализации в стационаре и оценке эффективности лечения.

Материал и методы: Проведен сравнительный анализ методологической специфики дозиметрического сопровождения радионуклидной терапии с введением в организм радиофармпрепаратов и конвенциональной лучевой терапии с использованием закрытых источников ионизирующих излучений.

Рассмотрены два методически различных подхода к дозиметрическому планированию уровня внутреннего облучения от введенного в организм пациента радиофармпрепарата.

Обсуждаются особенности радиационного контроля как для пребывания пациента в отделении радионуклидной терапии и безопасной для окружающих выписки его из отделения, так и для удаляемых твердых и жидких радиоактивных отходов.

Проведен сравнительный анализ функциональных возможностей различных критериев оценки долгосрочной и краткосрочной эффективности радионуклидной терапии костных метастазов.

В качестве одного из критериев рассмотрены очаговые поглощенные дозы внутреннего облучения, для определения которых предложен упрощенный способ их расчета на основе количественных данных ОФЭКТ/КТ-сканирования рентгеновского фантома и реального пациента, которому введен β - γ -излучающий терапевтический радиофармпрепарат.

Результаты: На клиническом примере радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 больного с 4-ой стадией рака предстательной железы получены дозовые оценки внутреннего облучения очагов β -частицами. Расчеты проведены для костных метастазов 7 локализаций в динамике для каждой из 5 фракций курса радионуклидной терапии. Показано, что суммарные очаговые дозы за 5 фракций внутреннего облучения варьируют от 70,6 до 116,8 Гр для разных очагов, что соответствует литературным данным, полученным более точными методами дозиметрии внутреннего облучения. Полученные дозиметрические данные сопоставлены с оценками эффективности по метаболическим, гематологическим, гормональным и биохимическим показателям, а также по опухолевому маркеру ПСА.

Заключение: В отличие от конвенциональной лучевой терапии, дозиметрическое сопровождение планирования и оценки эффективности лечения пока еще не стало фундаментальной методологической основой современной радионуклидной терапии.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, планирование вводимой активности, радиационный контроль, оценка эффективности терапии, дозиметрическое сопровождение

Для цитирования: Наркевич Б.Я., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Гелиашвили Т.М. Дозиметрическое сопровождение радионуклидной терапии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(2):66-84.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-2-66-84

Введение

Хотя введение в организм радиофармпрепаратов (РФЛП — радиофармацевтических лекарственных препаратов) с терапевтической целью известно уже более 70 лет, то лишь теперь радионуклидная терапия (РНТ) становится одним из основных методов лечения онкологических

больных с запущенными стадиями опухолевого процесса. На международных конгрессах и конференциях по ядерной медицине наибольшее число сообщений относится к работам по синтезу, доклиническим и клиническим испытаниям новых терапевтических РФЛП. По литературным данным, (см., например, [1]), на

2021 г. известно о результатах 655 уже проведенных и пока еще выполняемых клинических испытаний РФЛП для РНТ, причем к клиническому применению разрешены уже 27 терапевтических РФЛП.

По сравнению с другими видами традиционного лекарственного лечения, РНТ обладает несомненным методологическим преимуществом, которое обусловлено возможностью выполнения одного из основных принципов персонализированной медицины, состоящем в индивидуализированном подходе к процедурам как планирования лечения, так и оценки эффективности такого лечения. В РНТ он реализуется путем проведения предварительного индивидуального планирования на основе расчета величины вводимой пациенту значенности активности РФЛП, а также именно количественного оценивания эффективности лечения непосредственно сразу по завершению очередной фракции и всего курса РНТ в целом для каждого конкретного пациента.

Если терапевтический РФЛП обладает сравнительно высоким радиационным выходом гамма-излучения от радионуклида-метки, то здесь проявляется еще одно методологическое преимущество РНТ по сравнению с конвенциональной лекарственной терапией. Это преимущество состоит в возможности количественной визуализации пространственно-временного распределения РФЛП в организме больного на основе использования давно известного метода радионуклидной диагностики — планарной сцинтиграфии и (или) сравнительно недавно появившегося метода ОФЭКТ/КТ. Если радионуклид является позитронно-излучающим, то для той же цели используют методы ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ. В свою очередь, такая визуализация позволяет с достаточно высокой точностью определить не только форму и конституцию патологического очага, но и накопленную в его тканях активность терапевтического РФЛП, и тем самым обеспечить возможность определения дозы внутреннего облучения этих тканей, которая и связана с выраженностью лечебного эффекта.

Как известно, в конвенциональной лучевой терапии (КЛТ) закрытыми радионуклидными и генерирующими источниками ионизирующих излучений (дистанционное облучение на гамма-терапевтических аппаратах и ускорителях электронов, протонов, ионов и контактное облучение радионуклидными источниками) использование расчетных и экспериментальных методов дозиметрии лежит в основе как

планирования лучевого лечения, так и контроля доставки планируемой дозы к опухолевой мишени. В этом плане дозиметрическое сопровождение КЛТ стало ее неотъемлемой методологической основой и обязательным требованием. Благодаря этому к настоящему времени накоплен огромный массив данных по канцерицидным дозам для опухолевых очагов различной локализации и гистологической структуры, а также для толерантных доз облучения нормальных тканей и органов, окружающих эти очаги.

В РНТ также используется весь арсенал современной дозиметрии ионизирующих излучений. Однако рутинная практика РНТ показала, что здесь этот арсенал не обеспечивает того высокого клинического эффекта, который имеет место в КЛТ. Данная работа посвящена исследованию причин возникновения такой ситуации.

Как и любая процедура радиационного воздействия на организм человека с диагностической и (или) терапевтической целью, РНТ требует определенного дозиметрического сопровождения. К нему относятся следующие задачи:

1. Дозиметрическое планирование уровня внутреннего облучения от введенного в организм пациента РФЛП. На практике такое планирование сводится к радиобиологически и клинически обоснованному выбору активности терапевтического РФЛП, обеспечивающей канцерицидный эффект при полном отсутствии или при минимально возможных лучевых осложнениях.
2. Радиационный контроль (в том числе и дозиметрический) процедур введения РФЛП в организм пациента, пребывания его в отделении РНТ на закрытом режиме и выписки из него, обеспечивающий выполнение всех установленных нормативов обеспечения радиационной безопасности самого пациента, персонала, отдельных лиц из населения и окружающей среды.
3. Обоснование выбора одного или нескольких критериев оценки клинической эффективности проведенного курса РНТ, в том числе с использованием адаптированных к этой задаче дозиметрических критериев.

В связи с этими целями настоящей работы являются: 1) анализ методологической специфики дозиметрического сопровождения РНТ и сравнение ее с аналогичным сопровождением КЛТ на всех трех перечисленных здесь технологических этапах лечения; 2) разработка соб-

ственного упрощенного метода определения очаговых поглощенных доз внутреннего облучения; 3) апробация разработанного метода на примере оценки эффективности фракционированного курса РНТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 больного с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Материал и методы

Сравнение особенностей дозиметрии в радионуклидной терапии и конвенциональной лучевой терапии

Рассмотрим специфические особенности дозиметрии в РНТ по сравнению с КЛТ закрытыми источниками γ - и тормозного излучения.

Внешнее облучение при дистанционной и контактной КЛТ обеспечивает одинаковую поглощенную дозу на клетку независимо от количества клеток. Напротив, в РНТ на поглощенную дозу, доставляемую в клетку излучением от РФЛП, влияют не только радиационно-физические характеристики используемого радионуклида (прежде всего длина пробега заряженных частиц), но и общее количество клеток в очаге, в том числе и злокачественных клеток, а также экспрессия соответствующих рецепторов опухолевых тканей. По мере уменьшения этого количества, остающиеся клетки

будут облучаться с мощностью дозы, которая будет падать со временем. При этом такое снижение обусловлено не только процессом радиоактивного распада радионуклида-метки, но и радиационно-физическими особенностями облучения остающихся клеток. Если пробег испускаемой частицы намного больше, чем размер ядра клетки, то все меньшая часть излучаемой энергии будет поглощаться клеточным ядром (рис. 1) [2]. Снижение мощности очаговой дозы со временем также приводит к возрастанию влияния негативного эффекта репарации злокачественных клеток.

В табл. 1 представлены радиационно-физические факторы, которые решающим образом влияют на различие особенностей дозиметрии в РНТ по сравнению с КЛТ. Следует отметить, что указанные различия имеют место на всех трех технологических этапах радиационного лечения — при дозиметрическом планировании, доставке дозы облучения к опухолевым мишеням и оценке эффективности курсов РНТ и КЛТ.

В табл. 2 приведены аналогичные различия для дозиметрии нормальных органов и тканей в КЛТ и РНТ.

Следует отметить, что все эти различия главным образом обусловлены разным характером радиобиологического воздействия ио-

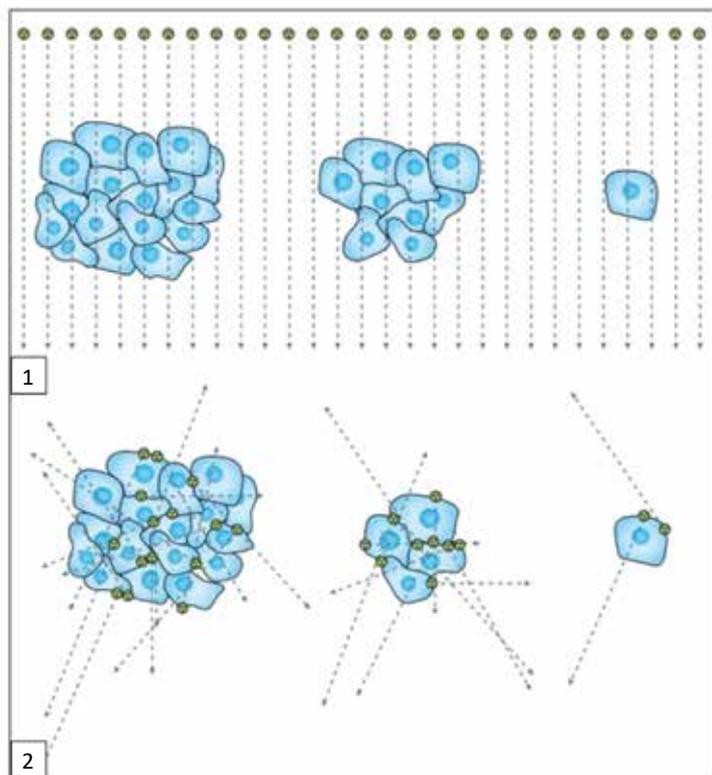


Рис. 1. Облучение опухолевых клеток: конвенциональная лучевая терапия в сравнении с радионуклидной терапией. (1) Внешний пучок доставляет одну и ту же поглощенную дозу на клетку независимо от количества клеток; (2) При радионуклидной терапии поглощенная доза, доставляемая в клетку, зависит от длины пробега β -частиц, количества сгруппированных в кластере клеток, и количества клеток, которые были поражены в этом кластере. Чем больше пробеги испускаемых радионуклидом β -частиц по сравнению с размером ядра клетки, тем меньшая часть всей излучаемой энергии будет поглощаться ядром клетки [5]

Fig. 1. Tumour cell irradiation: radiotherapy versus radiopharmaceutical therapy. 1) An external beam delivers the same absorbed dose per cell regardless of the number of cells; 2) In radiopharmaceutical therapy, the absorbed dose delivered per cell by emissions originating from cells is influenced by the range of the emissions, the number of cells that are clustered together and the number of cells that have been targeted. A single cell is very difficult to sterilize with radiopharmaceutical therapy. If the range of the emitted particle is much longer than the dimension of the cell nucleus, a smaller fraction of the total emitted energy will be absorbed in the nucleus [5]

Таблица 1

Сравнение очаговой дозиметрии в конвенциональной лучевой терапии и радионуклидной терапии**Comparison of focal dosimetry in conventional radiotherapy and radionuclide therapy**

Конвенциональная лучевая терапия	Радионуклидная терапия
Мощность поглощенной дозы постоянна и одинакова для всех фракций облучения	Мощность очаговой поглощенной дозы монотонно спадает со временем в пределах каждой фракции
Можно регулировать курсовую дозу и дозу на фракцию	Мощность дозы на фракцию регулировать нельзя, можно только изменять число фракций и начальную очаговую мощность дозы путем регулирования вводимой активности РФЛП
Можно регулировать пространственное распределение дозы путем использования многолепесткового коллиматора и технологии доставки дозы	Нельзя регулировать пространственное распределение дозы в опухолевых очагах. Оно зависит только от типа РФЛП и от вида и состояния накапливающих его тканей
Практически все клетки опухолевого очага облучаются с одинаковой мощностью дозы	Опухолевые клетки облучаются неравномерно во времени из-за распада радионуклида и неоднородно по пространству очага из-за вариаций опухолевого кровотока
Накапливаемые очаговые дозы рассчитываются при дозиметрическом планировании и могут быть проконтролированы путем измерений (фантомы, <i>in vivo</i> дозиметрия, порталная визуализация)	Накопленные дозы могут быть рассчитаны только после завершения очередной фракции и курса в целом по данным ОФЭКТ/КТ. Измерить очаговую дозу в принципе нельзя
Погрешность всего процесса планирования и доставки дозы, согласно международным рекомендациям, не должна превышать 5 %	Погрешность оценки очаговой дозы зависит от большого числа неконтролируемых факторов и превышает десятки процентов
Зависимости доза — эффект и оптимальные радиотерапевтические интервалы известны для подавляющего большинства опухолевых локализаций	Не выбраны однозначные клинически обоснованные критерии для построения зависимостей доза — эффект, отсутствует понятие радиотерапевтического интервала

Таблица 2

Сравнение дозиметрии нормальных органов и тканей в конвенциональной лучевой терапии и радионуклидной терапии**Comparison of dosimetry of normal organs and tissues in conventional radiotherapy and radionuclide therapy**

Конвенциональная лучевая терапия	Радионуклидная терапия
Локальное облучение отдельных органов и тканей, расположенных только вблизи опухолевого очага	Системное облучение всех без исключения органов и тканей от РФЛП, циркулирующего по кровеносным сосудам
Путем регулирования параметров коллиматора и направления пучка можно избежать облучения радиочувствительных органов	Облучение радиочувствительных органов неизбежно, его можно только снизить до приемлемого уровня
Функциональное состояние системы мочевого выделения не влияет на дозу облучения опухолевой мишени	Состояние мочевыделительной системы сильно влияет на кинетику РФЛП и тем самым — на накопленную дозу во всех нормальных органах и тканях
Накапливаемые тканевые дозы рассчитываются при дозиметрическом планировании и могут быть проконтролированы путем измерений (фантомы, <i>in vivo</i> дозиметрия, порталная визуализация)	Накопленные дозы могут быть рассчитаны только после завершения очередной фракции и курса в целом по данным ОФЭКТ/КТ. Измерить тканевую дозу в принципе нельзя
Значения толерантных доз локального облучения различных органов и тканей известны и широко используются при дозиметрическом планировании лучевой терапии	Значения толерантных доз системного облучения различных органов и тканей для различных РФЛП неизвестны или известны с низкой достоверностью
Для дозиметрического планирования широко используется концепция радиационно-терапевтического интервала	Отсутствует понятие радиационно-терапевтического интервала

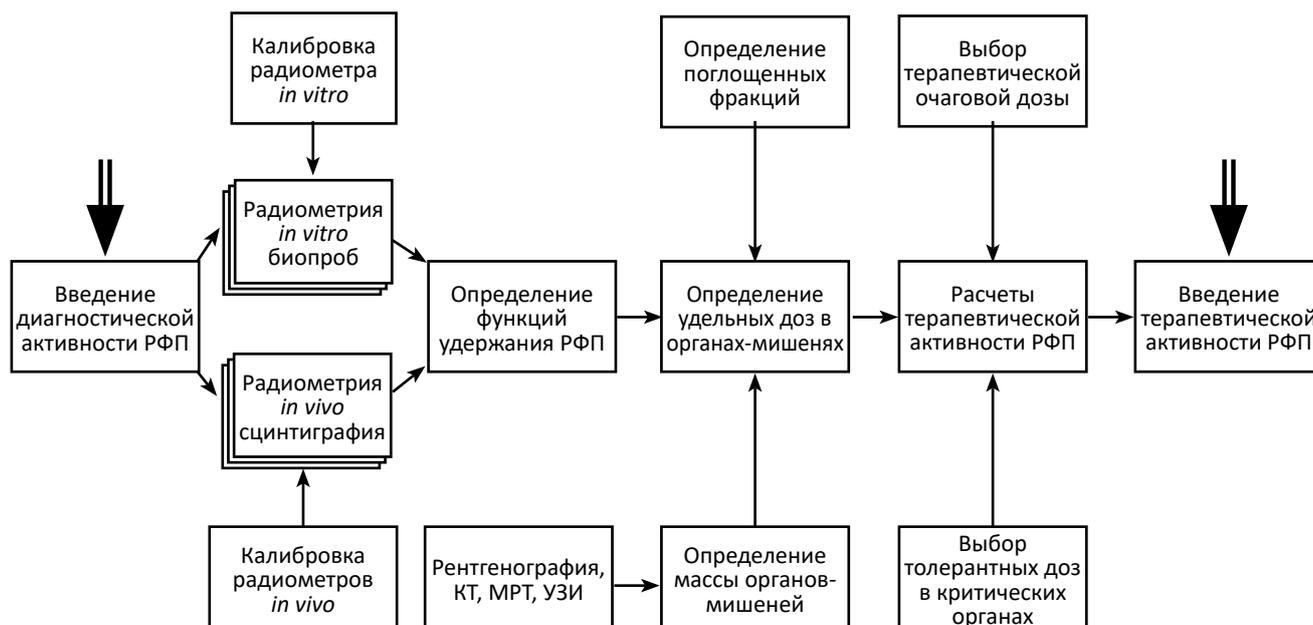


Рис. 2. Схема дозиметрического планирования радионуклидной терапии

Fig. 2. Scheme of dosimetric planning of radionuclide therapy

низирующего излучения на организм пациента — при КЛТ имеет место только локальное воздействие на опухолевые очаги и окружающие их нормальные органы и ткани, тогда как при РНТ происходит системное облучение не только опухолевых очагов, но и нормальных органов и тканей всего организма в целом.

Дозиметрическое планирование

Классическая схема дозиметрического планирования в РНТ выглядит следующим образом (рис. 2):

1. Сначала пациенту вводится диагностическая активность используемого РФЛП, которая в 100–500 раз ниже его же терапевтической активности.
2. В течение нескольких дней неоднократно в динамике проводится *in vivo* радиометрия всего тела и (или) отдельных органов, планарная сцинтиграфия, или ОФЭКТ/КТ. Гамма-камера или радиометр должны быть при этом откалиброваны в фантомных экспериментах. Желательно, чтобы фантом обладал высокой степенью антропоморфности. *In vivo* измерения могут дополняться *in vitro* радиометрией биопроб (кровь и/или моча), регулярно отбираемых у пациента за тот же интервал времени.
3. По результатам количественной радиометрии формируются функции удержания РФЛП в патологических очагах и в других органах-источниках, накапливающих РФЛП, а также при необходимости во всем теле.
4. Пациенту проводят рентгенографию, КТ, УЗИ или какое-либо другое исследование для оконтуривания опухолевых очагов и критических органов с целью определения массы этих органов-мишеней. Наиболее удобна для этого мультимодальная визуализация на установках для ОФЭКТ/КТ.
5. По измеренной функции удержания диагностической активности РФЛП и структурно-анатомическим данным мультимодальной визуализации с использованием того или иного расчетного метода дозиметрии внутреннего облучения определяют значения удельных доз (иногда их называют дозовыми коэффициентами) для органов-мишеней в единицах мЗв/МБк.
6. По полученным значениям удельной дозы для диагностической активности РФЛП и рекомендуемому значению терапевтически эффективной очаговой дозы рассчитывается величина терапевтической активности РФЛП, которая и должна быть введена в организм пациента.

7. Анализируется лучевая нагрузка при выбранном значении терапевтической активности РФЛП на критические по радиочувствительности органы-мишени, частично накапливающие РФЛП. Если лучевая нагрузка превышает толерантную дозу для какого-либо органа, то ищется приемлемый компромисс, на основе которого корректируется значение вводимой терапевтической активности РФЛП.

С появлением в ядерной медицине тераностики появилась возможность использования для дозиметрического планирования РНТ одного и того же фармацевтического соединения, но меченного разными радионуклидами. Подобные РФЛП называются радионуклидными тераностическими парами. В настоящее время количество таких тераностических пар для различных опухолевых локализаций увеличивается все более возрастающим темпом. Например, диагностические РФЛП тераностических пар для тераностики рака предстательной железы с простат-специфическим мембранным антигеном (ПСМА) могут быть помечены такими радионуклидами, как ^{18}F , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{124}I , ^{203}Pb , а терапевтические РФЛП — радионуклидами ^{90}Y , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{225}Ac [3].

Тем не менее, такая достаточно сложная схема (рис. 2) не всегда обеспечивает необходимую точность дозиметрического планирования РНТ. Причиной этого могут быть: недостаточность соответствующего аппаратурно-технического оснащения; экономическая неэффективность или техническая невозможность обеспечения систематических измерений для определения функций удержания, особенно при амбулаторном режиме РНТ; неравномерное накопление РФЛП в пределах одного и того же нормального органа, что приводит к его непрогнозируемому локальному поражению; отклонение от линейной зависимости между активностью и дозой при переходе от диагностической к терапевтической активности. Последнее, например, наблюдается при ^{131}I -РНТ диффузного токсического зоба (болезнь Грейвса): в литературе сообщается об эффекте так называемого «оглушения» щитовидной железы. Его учет с помощью математической модели эффекта снижения массы функционирующих клеток щитовидной железы под воздействием облучения оказался слишком сложным для рутинной клинической практики РНТ гипертиреоза [4].

Кроме того, если в качестве радионуклида-метки используются «чистые» β -излучатели типа ^{89}Sr , а не смешанные β - γ -излучающие радионуклиды, то данная схема оказывается непригодной из-за невозможности проведения *in vivo* измерения функций удержания РФЛП, и тогда приходится усложнять процедуру дозиметрического планирования путем подбора и использования соответствующей тераностической пары РФЛП.

Однако основная трудность использования классической схемы дозиметрического планирования РНТ состоит в отсутствии клинически достоверных данных о канцерцидных дозах внутреннего облучения опухолевых очагов различных локализаций и гистологических характеристик, а также о толерантных дозах внутреннего системного облучения радиочувствительных органов и тканей, прежде всего красного костного мозга, поскольку миелотоксичность является основным лучевым осложнением для большинства терапевтических РФЛП.

Поэтому на практике классическая схема дозиметрического планирования РНТ реализуется по двум упрощенным конкурирующим методикам:

1. Выбирается такая курсовая доза внутреннего облучения патологических очагов, которая заведомо обеспечит достижение запланированного клинического эффекта, в том числе и резорбцию опухолевых очагов. При этом используются априорно известные значения курсовых доз для КЛТ опухолевых очагов, либо соответствующие значения терапевтической активности РФЛП определяются исходя из массы тела пациента (^{177}Lu -ПСМА, ^{153}Sm -оксабифор, ^{223}Ra -хлорид) или размеров и массы щитовидной железы (Na^{131}I). Однако такой подход используется редко, поскольку он пригоден только при наличии высокой тропности используемого РФЛП к патологическим очагам и слабого уровня его накопления в критических по радиочувствительности органах и тканях.
2. Выбирается такая толерантная доза облучения наиболее радиочувствительного органа, которая обеспечит непревышение заданной вероятности возникновения лучевых осложнений в этом органе безотносительно того, какими окажутся дозы облучения патологических очагов и будут ли они достаточны для достижения канцерцидного эффекта. Такой подход был назван принципом АНАСА (As High As Safely Achievable) [1].

С клинической точки зрения второй подход, базирующийся на принципе АНАСА, представляется более приемлемым. Основным недостатком такого подхода — отсутствие надежных клинических данных по толерантным дозам системного внутреннего облучения радиочувствительных органов. Вместо них приходится использовать соответствующие данные для локального внешнего облучения при КЛТ в соответствии с системой QUANTEC, которая представляет собой согласованное на международном уровне обобщение многочисленных клинических данных по схеме доза → облученный объем → вероятность осложнений в нормальных тканях по 16 органам [5]. Другой недостаток — трудности оценки очаговых доз по выбранному значению толерантной дозы облучения нормального органа. Попытка установить такую связь посредством математической модели транспорта РФЛП в организме пациента [6] представляется не совсем удачной из-за отсутствия сведений о коэффициентах фармакокинетики модели для конкретного РФЛП и о биологической вариабельности параметров транспорта РФЛП, возникающей вследствие неучета степени тяжести и распространенности патологического процесса в организме конкретного больного.

Таким образом, современное состояние проблемы дозиметрического планирования РНТ следует оценить пока как неудовлетворительное и значительно уступающее по научно-методическому уровню и клинической пригодности дозиметрическому планированию при КЛТ.

Дозиметрическое сопровождение в отделении радионуклидной терапии

Результатом дозиметрического планирования является выбор вводимой пациенту активности терапевтического РФЛП, обоснованный в той или иной степени. В зависимости от типа РФЛП и клинической цели его использования, введение РФЛП в организм больного выполняют перорально (обычно Na^{131}I), либо внутривенно (подавляющее большинство терапевтических РФЛП), либо внутриартериально под рентгеновским или ультразвуковым контролем (например, радиоэмболизация печени с микросферами ^{90}Y).

Непосредственно при самом пероральном введении дозиметрический контроль обычно не выполняется. Однако при этом должны быть предприняты все возможные меры по

предотвращению возможного попадания раствора с РФЛП на кожу и одежду как пациента, так и процедурной медсестры, на поверхности оборудования, пол и стены процедурного кабинета. После препровождения пациента в «активную» палату дозиметрист должен измерить уровни радиоактивного загрязнения всех рабочих поверхностей в процедурном кабинете и организовать процедуру дезактивации при превышении их допустимых уровней.

С целью снижения достаточно высокой лучевой нагрузки на персонал при внутривенном введении РФЛП необходимо использовать средства индивидуальной защиты от внешнего облучения (экраны, защитные накидки и фартуки), предварительно катетеризировать вену больного и по возможности применять шприцы с автономной защитой и автоматические инъекторы. При инъекции без катетера возникает вероятность серьезной опасности экстравазального введения РФЛП, что квалифицируется как радиационная авария. При этом рассчитанная методом Монте-Карло доза локального аварийного облучения кожи и близлежащих мягких тканей пациента может варьировать от 20 до 200 Гр, вызывая местные лучевые повреждения от влажной десквамации до дермального некроза [7].

При внутриартериальном введении РФЛП под рентгеновским контролем должен проводиться мониторинг мощности дозы на рабочем месте рентгенохирурга и накапливаемой дозы совокупного облучения пациента γ -квантами РФЛП и фотонным излучением рентгеновского аппарата со штативом типа С-дуга. Наиболее эффективными средствами индивидуальной радиационной защиты персонала при таких интервенционно-радиологических процедурах являются просвинцованные пластмассовые фартуки и очки с просвинцованными стеклами. В соответствии с международными рекомендациями находящийся в пультовой рентгенолаборант должен своевременно извещать рентгенохирурга о достижении одного или нескольких дозовых порогов облучения пациента (входная кожная доза, кумулятивная доза, произведение доза \times площадь, продолжительность рентгеноскопии) [8].

Во время пребывания в «активной» палате пациент находится в закрытом режиме с запрещением доступа в другие помещения отделения РНТ, и дозиметрический контроль там не производится. В тех отделениях РНТ, где проводятся научные исследования, больного из «активной» палаты могут периодически

вызывать в кабинет радиометрии или сцинтиграфии с целью измерения функции удержания терапевтической активности введенного в организм РФЛП, определения накопленной в патологических очагах дозы внутреннего облучения и последующей оценки эффективности лечения по полученной зависимости накопления дозы в патологических очагах. Хотя при этих процедурах обязательно соблюдаются все необходимые требования по обеспечению радиационной безопасности участвующего в измерениях персонала и по предотвращению распространения радиоактивных загрязнений, дозиметрический контроль обычно показывает избыточный уровень профессионального облучения персонала. Поэтому в клинической практике РНТ подобные исследования проводятся достаточно редко.

Выписка больных после пребывания в «активных» палатах на закрытом режиме выполняется при обязательном дозиметрическом контроле. При этом после дезактивации кожных поверхностей тела пациента (принятие душа) измеряется мощность амбиентного эквивалента дозы на расстоянии 1 м от тела пациента. При амбулаторном режиме РНТ или режиме дневного стационара дезактивация не требуется. Если результат измерений не превышает установленный в НРБ-99/2009 норматив, то пациент может покинуть отделение РНТ без нарушения требований к обеспечению радиационной безопасности отдельных лиц из населения, вступающих с ним в эпизодические или регулярные контакты. В действующей теперь версии НРБ-99/2009 [9] соответствующие нормативы приведены для терапевтических радионуклидов ^{131}I , ^{153}Sm , ^{188}Re , а в проекте новой версии данного документа — дополнительно для ^{67}Cu , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{225}Ac .

После выписки пациента из отделения РНТ в палате проводится обязательная дезактивация с удалением накопившихся твердых радиоактивных отходов и с последующим радиометрическим контролем радиоактивного загрязнения всех рабочих поверхностей, в том числе мебели и санитарно-технического оборудования. Собранные из «активных» палат твердые радиоактивные отходы передаются на хранение с целью выдержки на распад. Поскольку все они, как правило, относятся к категории очень низкоактивных, то по результатам дозиметрического контроля после выдержки они могут удаляться как обычные нерадиоактивные медицинские отходы, если мощность амбиентного эквивалента дозы не превышает

1 мкЗв/час на расстоянии 10 см от пластикового мешка с отходами [10].

Ситуация с радиационным контролем удаляемых жидких радиоактивных отходов (ЖРО) гораздо сложнее. Образующиеся ЖРО из «активных» палат поступают в систему спецканализации. Обычно такая система содержит несколько баков-накопителей, где ЖРО выдерживаются с целью снижения своей удельной радиоактивности до значения, регламентированного в отечественных нормативных документах, причем эти значения без какого-либо разумного радиационно-гигиенического обоснования в 2013 г. были значительно ужесточены по сравнению с международными рекомендациями [11]. С целью контроля распада ЖРО из заполненного бака, находящегося в режиме выдержки на распад, периодически отбирают пробы, подвергая их радиометрии. Иногда эта процедура выполняется автоматически, но чаще ее проводят вручную, что чревато не только обонятельным дискомфортом для персонала, но и возможностью возникновения аварийного радиоактивного загрязнения рабочих поверхностей и оборудования. При этом возникает и другое затруднение, связанное с тем, что в баке одновременно выдерживаются на распад ЖРО с разными радионуклидами, которые распадаются с различной скоростью. В частности, в отделении РНТ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина госпитализируются пациенты, проходящие курсы РНТ с ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{223}Ra . Поэтому результаты такого радиометрического контроля следует привести в соответствие с нормативами безопасного удаления ЖРО различного радионуклидного состава, но подобные нормативы пока имеются только для ЖРО с единственным радионуклидом. Процедура радиационного контроля ЖРО может быть значительно упрощена, если вместо радиометрического контроля проб использовать регулярно проводимый дистанционный дозиметрический контроль общей радиоактивности в баке-накопителе, но проблема отсутствия нормативов безопасного удаления ЖРО смешанного радионуклидного состава по-прежнему имеет место.

Таким образом, и на этом технологическом этапе процесса доставки предписанной дозы пациенту дозиметрическое сопровождение РНТ требует решения ряда актуальных задач и поэтому значительно уступает таковому для КЛТ как по научно-методическому уровню, так и по техническому исполнению, поскольку в КЛТ проблемы удаления радиоактивных

отходов нет вообще, а процесс доставки предписанной дозы терапевтического облучения пациенту технологически хорошо проработан и надежно контролируется с использованием расчетных и экспериментальных методов дозиметрии.

Методы оценки эффективности радионуклидной терапии

Анализ литературных данных показывает, что критерии эффективности РНТ следует одновременно классифицировать по нескольким основаниям. Они, прежде всего, должны быть разделены на два больших класса — критерии противоопухолевой эффективности и критерии радиотоксичности. Критерии первого класса определяют степень локального контроля (канцерцидного эффекта) опухолевых очагов, а второго класса — наличие и степень клинической и лабораторной выраженности лучевых осложнений. В свою очередь, каждый из этих классов разделяется на подклассы долгосрочных, то есть проявляющихся в то или

иное время после завершения курса фракционированной РНТ, и краткосрочных критериев, которые позволяют оценить результативность лечения после каждой фракции и непосредственно после всего курса РНТ. При этом такие оценки формируются как локально для каждого визуализированного очага, так и системно для организма больного в целом. Такая классификация приведена в табл. 3 и 4, где указаны уже более конкретные критерии оценки эффективности.

Все долгосрочные критерии обоих классов могут быть реализованы только через значительный интервал времени после окончания всего курса РНТ и требуют для обеспечения своей достоверности накопления данных наблюдения достаточной статистической мощности. Определенным исключением является критерий времени до повторного прогрессирования основного заболевания, поскольку его можно использовать для оценки эффективности лечения конкретного пациента, но только после положительного ответа на лечебное воз-

Таблица 3

Критерии противоопухолевой эффективности Criteria for antitumor efficacy

Долгосрочные	Краткосрочные	
	Локальные	Системные
Общая выживаемость	Количество очагов	Опухолевые маркеры
Безрецидивная выживаемость	Дозиметрические оценки (?)	Обезболивающий эффект (шкалы Watkins, аналоговая визуальная)
Время до прогрессирования (продолжительность полной ремиссии)	Изменения плотности очагов (по данным КТ)	Биохимические показатели
Качество жизни (шкалы ECOG, Карновского)	Критерии RECIST 1.1.	Гематологические показатели
Прогностические критерии (шкалы IPSS, IPSS-R)	Метаболический ответ	Гормональные показатели
		Цитогенетические показатели

Таблица 4

Критерии радиотоксичности Criteria for radiotoxicity

Долгосрочные	Краткосрочные	
	Локальные	Системные
Отсроченные лучевые осложнения (апоптоз, ускорение старения)	Ранние органные лучевые осложнения (почки, сердце)	Биохимические показатели (нефротоксичность)
Радиационно-индуцированные опухоли и лейкозы	Ранние тканевые лучевые осложнения (некроз, воспаление, повреждение капилляров)	Гематологические показатели (миелотоксичность, кардиотоксичность)
	Дозиметрические оценки (?)	Опухолевые маркеры

действие или после стабилизации опухолевого процесса. Критерий качества жизни жестко связан с болевым порогом, сильно варьирующим у разных больных, в связи с чем данный критерий, в отличие от остальных долгосрочных критериев, страдает определенным субъективизмом. Прогностические критерии также требуют большого массива данных наблюдений за пациентами в динамике развития или подавления опухолевого процесса, чтобы получить такой результат, достоверность которого позволит использовать его в рутинной клинической практике РНТ. Отсроченные лучевые осложнения, как правило, не имеют четкого клинического проявления и потому могут быть выявлены только с низкой достоверностью. Что касается критерия радиационно-индуцированных злокачественных опухолей и лейкозов, то у больных с костными и другими отдаленными метастазами существует лишь небольшой шанс дожить до их возникновения из-за большого латентного периода (5–10 лет).

При рассмотрении краткосрочных системных критериев обоих классов, то есть критериев как противоопухолевой эффективности, так и радиотоксичности, следует отметить, что все они относятся к клинико-лабораторным показателям за исключением обезболивающего эффекта. Разные авторы используют, как правило, отдельно биохимические, гематологические, гормональные и маркерные показатели (шкала NCI CTCv5.0) без какого-либо априорного подтверждения их достаточности для достоверного отражения ответа организма больного на РНТ. В меньшей степени это относится к опухолевым маркерам. Практически отсутствуют работы, где для оценки эффективности данного метода лечения использовалось бы одновременно несколько системных критериев. Анализ литературных источников показывает, что для РНТ с остеотропными радиофармпрепаратами наиболее критическим проявлением радиотоксичности является миелотоксичность, и именно из-за критического ухудшения гематологических показателей чаще всего приходится прерывать курс фракционированной РНТ. В качестве цитогенетических показателей могут быть использованы радиационно-индуцированные хромосомные aberrации лимфоцитов периферической крови, но этот тест технически достаточно сложен и скорее является методом ретроспективной биологической дозиметрии, чем критерием противоопухолевой эффективности лечения. Обезболивающий эффект сильно влияет на ка-

чество жизни, но для решения задачи оценки именно противоопухолевой эффективности он является не основным, а вспомогательным критерием.

Таким образом, все рассмотренные краткосрочные системные критерии отражают лишь общую реакцию организма пациента на проводимое лечение, то есть позволяют в принципе оценивать обе компоненты эффективности РНТ, но обособленно от оценки локальных изменений. При этом для уверенного управления курсом фракционированной РНТ по системным показателям необходимо предварительно сформировать для каждого из них шкалу пороговых значений, позволяющую принимать объективно обоснованные решения по изменению режима фракционирования и (или) дозирования вводимого пациенту РФЛП.

Наиболее очевидным краткосрочным локальным критерием противоопухолевой эффективности является изменение количества метастазов, выявленных методами планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ. Однако, вследствие ограниченного пространственного разрешения этих методов визуализации, количество выявленных очагов будет заведомо меньше их реального числа. Дозиметрические оценки в РНТ по сравнению с КЛТ имеют ряд специфических особенностей, которые были рассмотрены отдельно выше, а их возможности использования для оценки эффективности РНТ будут рассмотрены ниже на клиническом примере, чтобы снять знак вопроса в табл. 3 и 4. Изменения физической плотности тканей опухолевых очагов, оцениваемые по единицам Хаунсфилда при КТ, будут отсутствовать для остеобластических метастазов, а при остеолитических метастазах будут заметны только при условии наличия значительных репаративных процессов, происходящих под воздействием излучения накопившегося в очаге РФЛП. Рентгенологические критерии RECIST 1.1 являются наиболее часто используемым в клинической онкологии критерием противоопухолевой эффективности любого консервативного лечения, но для костных метастазов эта система критериев неприменима вследствие того, что они относятся к так называемым неизмеряемым новообразованиям; измеряемой является только мягкотканная компонента остеолитических очагов.

Наиболее адаптированным к РНТ костных метастазов следует считать критерий метаболического ответа, предложенный ранее для оценки локального ответа на лечение лимфо-

пролиферативных заболеваний по следующей шкале [12]:

1. Полный метаболический ответ (полное отсутствие метаболически активных новообразований).
2. Частичный метаболический ответ (снижение более чем на 30 % показателя накопления РФЛП опухоль/тканевой фон для наиболее активных очагов до и после лечения с визуально уменьшенным накоплением РФЛП по сравнению с исходным его уровнем и остаточной массой опухолевого очага любого размера).
3. Стабилизация заболевания (отсутствие достоверных изменений накопления радиофармпрепарата по сравнению с его исходным уровнем, либо не достигающего уровня ни частичного метаболического ответа, ни прогрессирования опухолевого процесса).
4. Метаболическое прогрессирование (увеличение более чем на 30 % показателя накопления опухоль/фон или появление новых опухолевых очагов).

Аналогичная шкала PERCIST 1.0 была разработана позднее для оценки противоопухолевого эффекта на основе метаболических данных, получаемых методом ПЭТ/КТ, где вместо отношения уровней накопления РФЛП опухоль/тканевой фон используется стандартизованный показатель накопления SUV. Теперь чаще стали использовать более точный показатель SUL, в котором для нормировки используется не общая масса тела пациента, а его мышечная (тощая) масса. В PERCIST 1.0 оценка ответа опухоли выражается в процентном изменении пикового SUV для наиболее активного новообразования [13]. При использовании метода ОФЭКТ/КТ для визуализации пространственного распределения β - γ -излучающего терапевтического РФЛП в ходе фракционированной РНТ целесообразно использовать тот же показатель SUV, что и при ПЭТ/КТ.

Относительно краткосрочных локальных критериев радиотоксичности в табл. 4 следует отметить, что в КЛТ ранние постлучевые осложнения оцениваются по общепринятой системе QUANTEC, содержащей значения толерантных доз внешнего фотонного облучения различных органов и тканей [5]. Подобная система для РНТ метастазов отсутствует вообще, имеются только разрозненные наблюдения по ранним локальным лучевым осложнениям в некоторых органах (почки, слюнные и околоушные железы, сердце) в зависимости от вве-

денной в организм пациента активности терапевтического РФЛП. Пока еще не установлены общепринятые значения толерантных органических доз внутреннего облучения не только для всех остеотропных терапевтических РФЛП, но и для наиболее часто используемого в ядерной медицине Na^{131}I .

В многочисленных исследованиях было установлено, что поглощенная доза внутреннего облучения при РНТ с достаточной достоверностью коррелирует с проявлениями радиотоксичности в критических органах. Но в то же время имеются работы, в которых отмечается отсутствие корреляции между накопленными очаговыми дозами и радиационно-индуцированным патоморфозом злокачественных опухолей, что не позволяет использовать значения этих доз для оценки противоопухолевой эффективности РНТ. Чтобы прояснить это противоречие, надо сопоставить дозиметрические и клиничко-лабораторные показатели на конкретном клиническом примере, для чего предварительно рассмотрим простой метод дозиметрического контроля внутреннего облучения патологических очагов с накопленным в них РФЛП.

Упрощенный метод определения поглощенных доз облучения опухолевых очагов

Для определения доз облучения от инкорпорированного радиофармпрепарата сейчас применяется три подхода: а) использование формализма MIRD; б) интегрирование по пространственному распределению радионуклида в теле пациента с использованием дозового ядра точечного изотропного источника; в) прямое моделирование переноса излучения с использованием метода Монте-Карло.

По результатам проведенного нами в работе [14] сравнительного анализа достоинств и недостатков этих трех методов определения поглощенных доз внутреннего облучения в опухолевых очагах и анатомических структурах, накапливающих терапевтический РФЛП, следует сделать следующий вывод: все они в той или иной степени малопригодны для рутинного использования в клинической практике радионуклидной терапии. Причинами этого являются: а) их избыточная сложность для персонала отделений РНТ, где в настоящее время имеет место острый дефицит медицинских физиков; б) чрезмерно высокие затраты компьютерного времени для проведения расчетов; в) привязка рассчитываемых доз к гео-

метрическим или воксельным фантомам, но не к анатомии конкретного пациента.

В связи с этим необходима разработка такого упрощенного метода определения поглощенных доз облучения опухолевых очагов, который был бы в основном свободен от перечисленных недостатков. Но любое упрощение в процедуре такого определения неизбежно приводит к снижению точности получаемых результатов. И поэтому возникает вопрос — насколько можно пожертвовать точностью оценки опухолевой дозы, чтобы эта оценка осталась клинически приемлемой? Следует отметить, что алгоритмы расчетов во всех трех рассмотренных выше методах обладают максимально возможной точностью в рамках принятых для них допущений. Однако общая точность дозовых оценок зависит не только от точности собственно расчетов, но и от точности исходных данных для этих расчетов. К ним следует отнести погрешности следующих процедур [1]:

1. Определение вводимой пациенту активности на клиническом радиометре фасовок РФЛП (часто его неправильно называют дозкалибратором).
2. Планарная и (или) ОФЭКТ/КТ-визуализация анатомической области с опухолевыми очагами. Качество и, следовательно, точность получаемых изображений обусловлены наличием или отсутствием коррекции влияния следующих деградирующих факторов:
 - ослабление γ -излучения РФЛП в теле пациента;
 - рассеяние γ -излучения РФЛП в теле пациента;
 - размывание изображения вследствие недостаточной разрешающей способности гамма-камеры;
 - движения самого пациента и периодические смещения его органов;
 - точность совмещения радионуклидных и рентгеновских изображений при ОФЭКТ/КТ-визуализации.
3. Определение общей или объемной активности опухолевого очага по зарегистрированным изображениям. Здесь на точность оценки активности влияют следующие факторы:
 - мертвое время гамма-камеры, поправку на которое необходимо вводить при высоких скоростях счета регистрируемых импульсов; отсутствие такой поправки приводит к некоторому занижению оцениваемой дозы;
 - сегментация или оконтуривание изображений опухолевого очага, правильность об-

рисовки границ которого определяет точность определения объема очага;

- перевод оптической плотности очага на КТ-изображении, выраженной в единицах Хаунсфилда, в физическую плотность тканей очага, выраженную в единицах г/см³; точность такого перевода зависит от точности определения плотности элементов рентгеновского фантома;
 - калибровка гамма-камеры по активности с использованием специального калибровочного фантома с последующим определением так называемого коэффициента восстановления (отношения значений реальной и визуализируемой активности очага), который для малоразмерных очагов может быть менее 1;
 - так называемый эффект частичного объема, связанный с дискретизацией контуров гладких границ очага; влияние этого эффекта на оцениваемую дозу в неконтролируемой степени зависит от оператора.
4. Определение эффективного периода полувыведения РФЛП из организма больного, который рассчитывается по формуле:

$$T_{eff} = \frac{T_{1/2}T_{biol}}{T_{1/2} + T_{biol}}, \quad (1)$$

где $T_{1/2}$ — период физического полураспада радионуклида, T_{biol} — период биологического полувыведения РФЛП из организма больного, который, как правило, для конкретного пациента априорно неизвестен.

Влияние некоторых из перечисленных факторов в современных ОФЭКТ/КТ-сканерах учитывается автоматически, но реализация остальных процедур характеризуется существенной зависимостью от оператора, что приводит к появлению неконтролируемых погрешностей в исходных данных для расчетов очаговой дозы. В такой ситуации введение некоторых упрощающих допущений в собственно алгоритм расчета поглощенной (эквивалентной) дозы в опухолевом очаге представляется вполне правомерным, поскольку такой расчет базируется на неточных исходных данных.

При разработке такого упрощенного метода следует учитывать, что на современных ОФЭКТ/КТ-сканерах уже появилась и широко используется опция автоматического определения объемной активности накопленного в опухолевом очаге РФЛП в абсолютных единицах МБк/мл, причем значение этой активности также автоматически пересчитывается на дату и точное время внутривенного введения РФЛП в организм пациента.

С учетом возможности рутинного использования указанной опции был разработан упрощенный способ оценки поглощенной дозы в опухолевых очагах [14]. Прежде всего, необходимо учитывать, что общая поглощенная доза в очаге обусловлена как внутренним облучением β -частицами и γ -квантами накопившегося в его тканях РФЛП, так и внешним облучением γ -квантами того же РФЛП, содержащегося на момент измерений в окружающих очаг тканях и средах всего тела пациента. Однако в работе [14] было показано, что вторая и третья компоненты вносят пренебрежимо малый вклад в общую дозу внутреннего облучения при использовании терапевтического РФЛП ^{177}Lu -ПСМА-617, и для определения очаговой дозы с клинически приемлемой точностью достаточно рассчитать только первую компоненту, то есть β -облучение.

Для расчета β -компоненты самооблучения очага принимаются следующие упрощающие допущения:

- источник β -частиц — изотропный бесконечно-протяженный с однородным распределением РФЛП; это допущение выполняется с достаточной точностью, если размеры очага превышают длину среднего пробега β -частиц используемого радионуклида в его тканях (как правило, от 0,5 до 2,5 мм), что имеет место для подавляющего большинства опухолевых очагов и терапевтических РФЛП;
- физическая плотность ткани очага однородна по всему его объему; как правило, это условие полностью соблюдается для очагов в мягких тканях, а для костных метастазов — за исключением границ очага;
- концентрация РФЛП в тканях очага со временем снижается только вследствие радиоактивного распада радионуклида, тогда как его биологическое выведение предполагается пренебрежимо малым; данное допущение позволяет избежать многократных измерений очаговой активности в пределах каждой фракции всего курса РНТ, хотя и приводит к некоторому завышению рассчитываемой накопленной дозы.

В рамках этих допущений поглощенная доза β -излучения в очаге представляет собой полностью выделенную и полностью поглощенную в его тканях энергию β -частиц на единицу массы этой ткани и поэтому рассчитывается по следующей простой формуле:

$$D_{\beta} = 0,831 \frac{E_{\beta} q T_{1/2}}{\rho} \text{ Гр}, \quad (2)$$

где 0,831 — коэффициент, согласовывающий размерность всех входящих в формулу (2) величин и множитель $(\ln 2)^{-1}$; E_{β} — средняя энергия β -частиц радионуклида, МэВ/распад; q — объемная активность радионуклида в очаге, МБк/мл, которая определяется по результатам цифровой визуализации методом ОФЭКТ/КТ; $T_{1/2}$ — период полураспада радионуклида, час; ρ — плотность тканей очага, г/см³, которая определяется по значению числа Хаунсфилда HU для тканей очага, измеренному с помощью предварительно откалиброванного по фантому КТ-сканера, то есть по зависимости $\rho = f(HU)$.

Отметим, что только поглощенная в тканях очага доза D_{β} обладает свойством аддитивности, позволяя определять полную дозу β -излучения, накопленную за все фракции фракционированной РНТ:

$$D_{\Sigma} = \sum_i D_{\beta i}, \quad (3)$$

где $D_{\beta i}$ — поглощенная доза β -частиц, полученная очагом за фракцию под номером i .

Это позволяет использовать динамику накопления очаговых доз совместно с клинико-лабораторными показателями для получения текущих оценок радиотоксичности проводимой фракционированной РНТ.

Для оценки противоопухолевой эффективности может быть рассчитан и показатель SUV , хотя в современных ОФЭКТ/КТ-сканерах его значение вычисляется автоматически по известным значениям введенной пациенту активности Q и массы тела m :

$$SUV = \frac{q}{q_0} = \frac{q}{Q/m}, \quad (4)$$

где q и q_0 — объемная активность РФЛП, равномерно распределенная по всему объему опухолевого очага и по объему всего тела пациента соответственно, МБк/мл.

Из формулы (4) можно видеть, что оба радиационно-физических показателя q и SUV относятся к разряду метаболических, поскольку каждый из них определяется уровнем тропности РФЛП к патологическим очагам, то есть они зависят от его метаболизма в организме конкретного пациента.

Результаты и обсуждение

Разработанный в [14] упрощенный метод определения поглощенной дозы внутреннего облучения костных метастазов был использован для формирования «дозиметрического портрета» больного С. с кастрационно-резистентным раком предстательной железы в ходе

5 фракций РНТ с внутривенным введением РФЛП ^{177}Lu -ПСМА-617.

Медицинская визуализация по γ -излучению ^{177}Lu выполнялась методом планарной сцинтиграфии в передней и задней проекциях и методом ОФЭКТ/КТ. Интервал времени между моментами введения активности пациенту и актами измерений составлял от 2 до 3 сут, интервалы между фракциями ~2 мес. Другие исходные данные для расчетов:

- напряжение на рентгеновской трубке рентгеновского компьютерного томографа в ОФЭКТ/КТ-сканере при сканировании фантома и тела пациента — 120 кВ;
- период полураспада ^{177}Lu — 159 ч;
- средняя энергия β -частиц на 1 распад ^{177}Lu , просуммированная по 3 основным каналам β -распада в [14], — 0,1331 МэВ/распад;
- результаты КТ-сканирования специализированного рентгеновского фантома представлены в табл. 5 в виде зависимости $\rho = f(HU)$ для отдельных значений плотности ρ элементов фантома.

Необходимые значения плотности ρ в зависимости от измеренных значений чисел Хаунсфилда HU для костных очагов пациента определяются путем линейной интерполяции или по построенному графику. Следует отметить, что для рассмотренного здесь клинического случая значения величины ρ варьировали в узком диапазоне плотностей — от 1,22 до 1,33 г/см³, в связи с чем расчеты доз для всех 5 фракций проводились по усредненному значению плотности костных очагов 1,26 г/см³.

В табл. 6 представлены результаты расчета снижения показателя SUV по завершению всего курса 5-фракционной РНТ, а в табл. 7 — результаты вычислений поглощенной дозы β -излучения нарастающим итогом в 7 выявленных костных метастазах для 5 последовательно проведенных фракций РНТ. На рис. 3 показана визуальная динамика накопления РФЛП в костных очагах пациента С. за 5 отдельно выполненных фракций РНТ с ^{177}Lu -ПСМА-617.

Для оценки противоопухолевой эффективности рассмотрим возможность использования

Таблица 5

Зависимость $\rho = f(HU)$ для рентгеновского фантома

Dependence $\rho = f(HU)$ for X-ray phantom

Число Хаунсфилда, HU	-970	-646	-630	-420	-415	+15	+121	+731
Плотность, г/см ³	0,034	0,37	0,54	0,67	0,70	1,03	1,18	1,37

Таблица 6

Динамика изменения показателя SUV в 7 костных метастазах в результате проведения 5-фракционного курса радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617

Dynamics of changes in the SUV indicator in 7 bone metastases as a result of a 5-fraction course of radionuclide therapy with ^{177}Lu -PSMA-617

SUV	Th2	Th7	Th12	L2	L4	L5	S2
Исходный (первая фракция)	31,5	32,7	46,2	35,0	43,2	45,5	32,6
Конечный (пятая фракция)	13,6	14,8	7,4	9,9	14,9	13,6	8,7
Снижение, %	57	55	84	72	66	70	73

Таблица 7

Динамика накопления поглощенной дозы β -излучения в 7 костных метастазах в ходе 5-фракционного курса радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617, Гр

Dynamics of accumulation of the absorbed dose of β -radiation in 7 bone metastases during a 5-fraction course of radionuclide therapy with ^{177}Lu -PSMA-617, Gy

Номер фракции	Th2	Th7	Th12	L2	L4	L5	S2
1	38,2	40,3	56,4	42,4	52,2	55,0	39,6
2	42,8	44,9	59,6	45,6	58,2	66,6	44,2
3	55,8	64,9	64,2	57,2	75,4	83,8	51,6
4	64,6	83,5	73,0	68,8	89,8	101,0	60,4
5	80,3	100,7	81,8	80,4	107,0	116,8	70,6

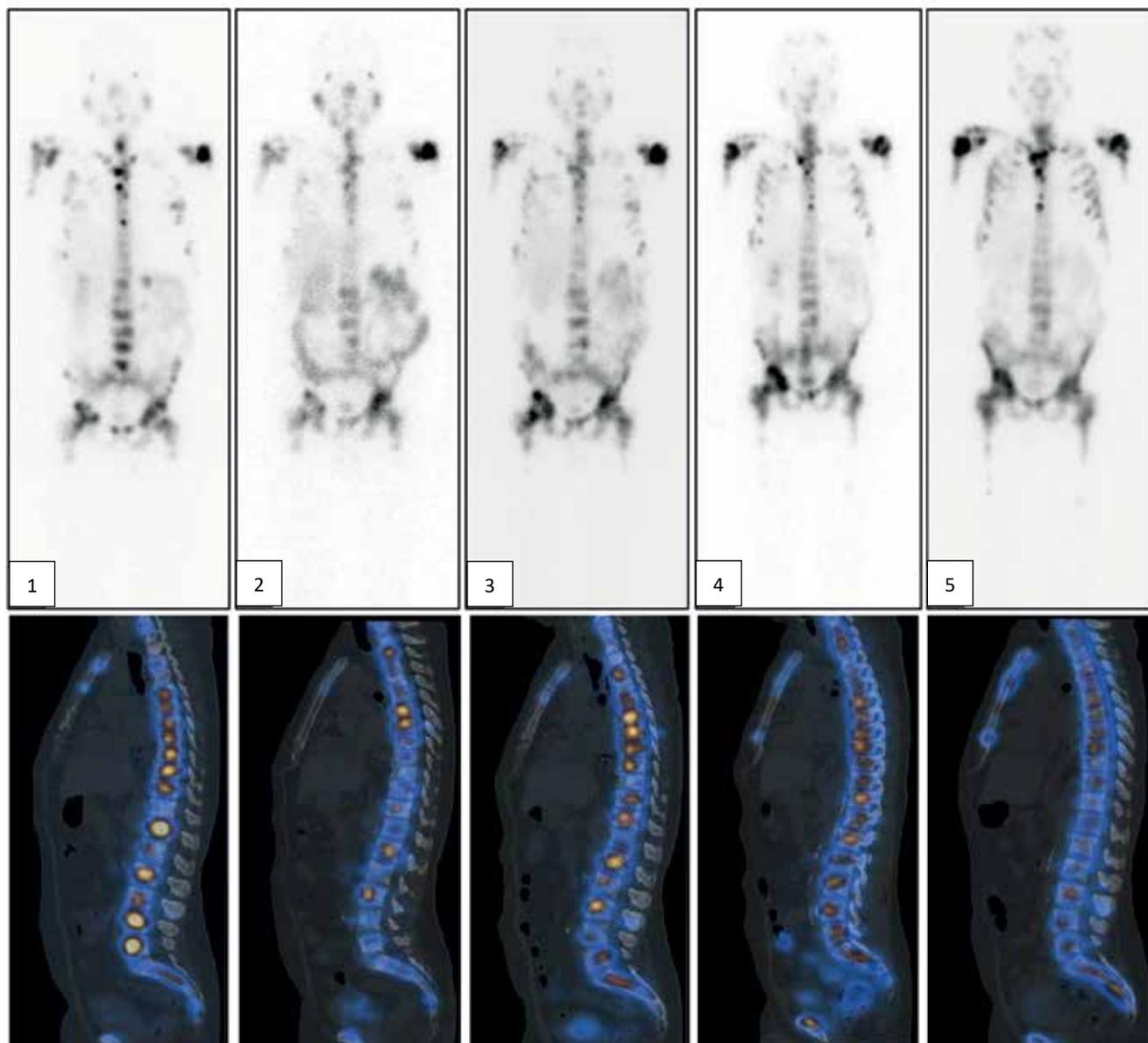


Рис. 3. Последовательные радионуклидные изображения пациента С. с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, выполненные через 48 ч после введения терапевтической активности ^{177}Lu -ПСМА-617 в каждую из 5 последовательных фракций курса радионуклидной терапии. Цифры соответствуют номеру фракции. Верхний ряд — планарная сцинтиграфия по γ -излучению ^{177}Lu в режиме визуализации всего тела, передняя проекция. Нижний ряд — соответственно гибридные ОФЭКТ/КТ-срезы в сагиттальной плоскости

Fig. 3. Sequential radionuclide images of patient S. with metastatic castration-resistant prostate cancer, taken 48 hours after the introduction of the therapeutic activity of ^{177}Lu -PSMA-617 into each of the 5 consecutive fractions of the course of radionuclide therapy. The numbers correspond to the fraction number. Upper row — ^{177}Lu planar scintigraphy in whole body imaging mode, anterior projection. Bottom row — respectively hybrid SPECT/CT slices in the sagittal plane

указанного выше метаболического критерия противоопухолевой эффективности из работы [11], где только вместо показателя относительного накопления РФЛП опухоль / фон использован показатель SUV. Анализ данных табл. 6 показывает, что по всем выявленным костным

очагам произошло снижение показателя SUV на 55–84 %. Это означает, что для больного С. проведенный 5-фракционный курс РНТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 вызвал частичный метаболический ответ, поскольку пороговое снижение SUV более чем на 30 % было достоверным, в том числе

Таблица 8

Коэффициенты корреляции клинико-лабораторных показателей с динамикой накопления дозы облучения в 7 костных метастазах в ходе 5-фракционного курса радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617

Correlation coefficients of clinical and laboratory parameters with the dynamics of radiation dose accumulation in 7 bone metastases during a 5-fraction course of radionuclide therapy with ^{177}Lu -PSMA-617

Тест \ Позвонок	Th2	Th7	Th12	L2	L4	L5	S2
Простат-специфический антиген	0,429	0,457	0,442	0,455	0,43	0,362	0,409
Тестостерон	-0,278	-0,355	-0,383	-0,353	-0,324	-0,350	-0,343
Щелочная фосфатаза	0,997	0,990	0,984	0,991	0,996	0,995	0,995
Креатинин	-0,037	-0,121	-0,140	-0,118	-0,079	-0,071	-0,086
Лактатдегидрогеназа	0,240	0,275	0,152	0,253	0,254	0,225	0,191
Гемоглобин	-0,990	-0,989	-0,968	-0,987	-0,992	-0,991	-0,984
Лейкоциты	-0,995	-0,983	-0,978	-0,984	-0,990	-0,987	-0,989
Эритроциты	-0,987	-0,976	-0,957	-0,975	-0,983	-0,978	-0,975
Нейтрофилы	-0,824	-0,824	-0,875	-0,835	-0,818	-0,785	-0,836
Тромбоциты	-0,994	-0,979	-0,987	-0,984	-0,987	-0,979	-0,991
Скорость оседания эритроцитов	0,726	0,784	0,716	0,770	0,757	0,750	0,726

не только для наиболее активного метастаза в позвонке Th12, но и для всех остальных 6 выявленных опухолевых очагов.

При определении корреляционной связи показателей SUV_i с поглощенной дозой β -излучения в 7 очагах $D_{\beta i}$ (i — номер фракции) были получены следующие результаты: 1) для начальных значений этих показателей SUV_1 и $D_{\beta 1}$ (то есть рассчитанных после 1-ой фракции — первая строка в табл. 6 и в табл. 7, не считая «шапки» таблицы), коэффициент корреляции составил 0,999, чего и следовало ожидать согласно формулам (2) и (4), где между SUV и D_{β} практически существует прямая пропорциональная зависимость; 2) аналогичные значения коэффициента корреляции имеют место при сопоставлении и остальных 4 фракционных значений SUV_i и $D_{\beta i}$ (парциальных, а не накопленных); 3) для конечного показателя SUV_5 (то есть рассчитанного после 5-ой фракции — вторая строка табл. 6) и накопленной за 5 фракций поглощенной дозой β -излучения D_{Σ} (пятая строка табл. 7) коэффициент корреляции составил только 0,724.

Это означает, что фракционные значения SUV_i и $D_{\beta i}$ (но не D_{Σ}) обладают одинаковой информативностью в оценке противоопухолевого эффекта РНТ. Данный результат вполне предсказуем благодаря тому, что интервал между фракциями облучения составлял ~2 мес, то есть

более 9 периодов полураспада радионуклида ^{177}Lu , в связи с чем влияние предыдущей фракции облучения на последующую становится клинически незначимым (опухолевый очаг как бы «забывает» о предыдущей фракции).

В табл. 8 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязи клинико-лабораторных показателей с дозой внутреннего облучения в 7 костных метастазах, накапливаемой в ходе курса РНТ.

Из табл. 8 видно, что показатель опухолевого маркера ПСА, гормональный показатель тестостерон и два биохимических показателя (креатинин и ЛДГ) слабо коррелируют с накапливаемой дозой, тогда как еще один биохимический показатель (щелочная фосфатаза) и 4 из 6 гематологических показателей (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) показывают чрезвычайно сильную корреляционную связь с процессом накопления дозы во всех 7 выявленных костных метастазах. Это означает, что дозиметрическое сопровождение в виде расчета накапливаемой дозы нарастающим итогом в ходе фракционной РНТ обладает одинаковой информативностью с 5 указанными клинико-лабораторными показателями (4 гематологических и 1 биохимический) в оценке радиотоксичности проводимого лечения.

В данном клиническом случае именно резкое проявление миелотоксичности после 5-ой

фракции обусловило прекращение курса запланированного ранее 6-фракционного курса РНТ.

Выводы

1. Дозиметрическое сопровождение в конвенциональной лучевой терапии и в радионуклидной терапии существенно различается по своему составу на всех технологических этапах лечения — при дозиметрическом планировании облучения, обеспечении целевой доставки дозы облучения к патологическим очагам и количественной оценке эффективности проведенного радиационного лечения. Основная причина этих различий заключается в том, что при внешнем облучении происходит только локальное воздействие на опухолевые очаги и на окружающие их нормальные органы и ткани, тогда как при радионуклидной терапии происходит системное облучение не только опухолевых очагов, но и нормальных органов и тканей всего организма в целом.
2. Современные концептуальные подходы к дозиметрическому планированию радионуклидной терапии и соответствующие алгоритмы расчета активности терапевтического радиофармпрепарата, вводимого в организм конкретного пациента, не гарантируют ни достижение планируемого клинического эффекта, ни отсутствие превышения клинически приемлемого уровня радиотоксичности. Если в конвенциональной лучевой терапии дозиметрическое планирование является надежной технологией, обеспечивающей неопределенность доставки предписанной дозы к опухолевой мишени не более 5 %, то в рутинной практике радионуклидной терапии этап дозиметрического планирования зачастую вообще отсутствует из-за своей низкой точности.
3. При фракционированной лучевой терапии на современных радиационно-терапевтических аппаратах дозиметрическое сопровождение позволяет своевременно корректировать процесс доставки дозы в зависимости от межфракционных изменений облучаемых патологических и нормальных анатомических структур, тогда как дозиметрическое сопровождение при радионуклидной терапии не позволяет выполнять такую коррекцию и сводится в основном к радиационному контролю обеспечения радиационной безопасности персонала, отдельных лиц их населения и окружающей среды.
4. На технологическом этапе оценки эффективности радионуклидной терапии дозиметрическое сопровождение может быть реализовано с помощью предложенного нами упрощенного метода определения поглощенной дозы β -облучения опухолевых очагов, доступного широкому кругу клинических пользователей, то есть не только медицинским физикам, но и врачам-радиологам.
5. В качестве основного критерия оценки противоопухолевого эффекта целесообразно использовать модернизированный метаболический критерий, в котором вместо предложенного ранее относительного показателя накопления радиофармпрепарата опухоль / тканевой фон предложен стандартизованный показатель накопления SUV, широко применяемый для той же цели путем наблюдений в динамике методом ПЭТ. Значение метаболического критерия фактически прямо пропорционально фракционной поглощенной дозе облучения опухолевого очага, но накопленная за все фракции доза плохо коррелирует с текущим метаболическим критерием.
6. На клиническом примере радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 больного раком предстательной железы показано, что основными критериями оценки радиотоксичности должны быть показатели миелотоксичности (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) и биохимический показатель щелочной фосфатазы, с которыми в сильной корреляционной связи находится дозиметрический показатель накапливаемой с каждой фракцией поглощенной очаговой дозы.
7. В отличие от конвенциональной лучевой терапии с внешним облучением опухолевых очагов, дозиметрическое сопровождение радионуклидной терапии костных метастазов имеет только вспомогательное значение при оценке ее эффективности.
8. Современное состояние дозиметрического сопровождения радионуклидной терапии сильно уступает по научно-методическому уровню и клинической эффективности дозиметрическому сопровождению в конвенциональной лучевой терапии, особенно на технологическом этапе дозиметрического планирования. Следует полагать, что это обусловлено пока еще не преодоленными трудностями применения в радионуклидной терапии фундаментальной концепции лучевой терапии, а именно радиотерапевтического интервала.

Список литературы / References

- ICRU Report 96. Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. Journal of ICRU. 2021;21(1).
- Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. Nature Reviews: Drug Discovery. 2020;19:589-608.
- Наркевич БЯ, Долгушин МБ, Крылов ВВ, Мещерякова НА, Невзоров ДИ. Функциональная оптимизация радионуклидных пар в тераностике рака предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(1):38-56. [Narkevich BYa, Dolgushin MB, Krylov VV, Meshcheryakova NA, Nevzorov DI. Functional optimization of radionuclide pairs in theranostics of prostate cancer. Journal of Oncology: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2020;3(1):38-56 (In Russian)].
- Липанова НН, Клёпов АН, Наркевич БЯ. Дозиметрическое планирование и дозовый контроль в радиоiodотерапии рака щитовидной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012;57(3):53-65. [Lipanova NN, Klepov AN, Narkevich BYa. Dosimetric planning and dose control in radioiodine therapy for thyroid cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2012;57(3):53-65 (In Russian)].
- Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3):3-9.
- Grudzinski JJ, Burnette RR, Weichert JP, Jeraj R. Dosimetric Effectiveness of Targeted Radionuclide Therapy Based on a Pharmacokinetic Landscape. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. 2010;25(4):417-25.
- Лысак ЮВ, Наркевич БЯ, Рыжов СА. Экстравазальное введение терапевтических радиофармпрепаратов. Медицинская физика. 2019;(4):46-51. [Lysak YuV, Narkevich BYa, Ryzhov SA. Extravasal administration of therapeutic radiopharmaceuticals. Medical physics. 2019;(4):46-51 (In Russian)].
- Наркевич БЯ, Долгушин БИ. Радиационная безопасность в интервенционной радиологии. Гл. 3. В кн.: Интервенционная радиология в онкологии. Национальное руководство в 3 томах. Под ред. Долгушина БИ. М.: Издательский дом Видар-М. 2022:51-66. [Narkevich BYa, Dolgushin BI. Radiation Safety in Interventional Radiology. Ch. 3. In the book: Interventional Radiology in Oncology. National guide in 3 volumes. Ed. by Dolgushin BI. Moscow. 2022:51-66 (In Russian)].
- Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. СанПиН 2.6.1.2523-09. [Standards of Radiation Safety NRB-99/2009. SanPiN 2.6.1.2523-09 (In Russian)].
- Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами (СПОРО-2002) (в ред. изменений и дополнений от 16.09.2013) [Sanitary Rules for Radioactive Waste Management (SPORO-2002) (as amended and supplemented on 09/16/2013) (In Russian)].
- Наркевич БЯ. Актуальные вопросы обращения с радиоактивными отходами в ядерной медицине. Радиоактивные отходы. 2022;(1):28-37. [Narkevich BYa. Topical issues of radioactive waste management in nuclear medicine. Radioactive Waste. 2022;(1):28-37 (In Russian)].
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. Поддубной ИВ, Савченко ВГ. М.: ММА МедиаМедика, 2014. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Poddubnaya IV, Savchenko VG. Moscow. 2014] (In Russian)].
- Гележе ПВ, Морозов СП, Мандельблат ЮЭ, Либсон ЕИ. Что нового в критериях оценки онкологических заболеваний в лучевой диагностике: RECIST vs. PERCIST. Лучевая диагностика и терапия. 2014;(2):28-36. [Gelezhe PV, Morozov SP, Mandelblat YuE, Libson EI. What's News in Cancer Evaluation Criteria in Medical Imaging: RECIST vs. PERCIST. Radiation Diagnostics and Therapy. 2014;(2):28-36] (In Russian)].
- Наркевич БЯ, Крылов АС, Рыжков АД. Упрощенный способ расчета доз внутреннего облучения костных метастазов при радионуклидной терапии. Медицинская физика. 2023;(1):48-57. [Narkevich BYa, Krylov AS, Ryzhkov AD. A simplified method for calculating internal doses of bone metastases during radionuclide therapy. Medical Physics. 2023;(1):48-57 (In Russian)].

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Наркевич Борис Ярославович — д.т.н., профессор, научный консультант лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИКиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; президент Ассоциации медицинских физиков России. SPIN-код: 4931-8394, Researcher ID: I-8311-2017.

Сведения об остальных авторах статьи

Крылов Александр Сергеевич — к.м.н., заведующий лабораторией, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИКиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 4254-3930, Author ID: 723683, Scopus ID: 57192816516.

Рыжков Алексей Дмитриевич — д.м.н., в.н.с., врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИКиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, SPIN-код: 6743-4859. Гелашвили Тамара Мамуковна — к.м.н., заведующая отделением радионуклидной терапии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИКиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, РИНЦ ID: 1051967.

Dosimetric Support of Radionuclide Therapy

B.Ya. Narkevich^{1,2}, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov^{1,3}, T.M. Geliashvili¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; narvik@yandex.ru

² Association of Medical Physicists of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1, build. 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Purpose: Analysis of modern approaches to dosimetric support of radionuclide therapy at the technological stages of dosimetric planning, hospitalization in a hospital and evaluation of treatment effectiveness.

Material and methods: A comparative analysis of the methodological specifics of the dosimetric support of radionuclide therapy with the introduction of radiopharmaceuticals into the body and conventional radiation therapy using sealed sources of ionizing radiation was carried out.

Two methodically different approaches to dosimetric planning of the level of internal exposure from a radiopharmaceutical introduced into the patient's body are considered.

The features of radiation monitoring are discussed both for the patient's stay in the radionuclide therapy department and for safe discharge from the department for others, and for the solid and liquid radioactive waste being removed.

A comparative analysis of the functionality of various criteria for assessing the long-term and short-term effectiveness of radionuclide therapy for bone metastases was carried out.

Focal absorbed doses of internal exposure are considered as one of the criteria, for the determination of which a simplified method for their calculation is proposed based on quantitative data from SPECT/CT scanning of an X-ray phantom and a real patient who has been injected with a β - γ -emitting therapeutic radiopharmaceutical.

Results: On a clinical example of radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in a patient with stage 4 prostate cancer, dose estimates of internal irradiation of foci with β -particles were obtained. Calculations were made for bone metastases of 7 localizations in dynamics for each of the 5 fractions of the course of radionuclide therapy. It is shown that the total focal doses for 5 fractions of internal exposure vary from 70.6 to 116.8 Gy for different foci, which corresponds to the literature data obtained by more accurate methods of dosimetry of internal exposure. The obtained dosimetric data were compared with efficacy estimates based on metabolic, hematological, hormonal and biochemical parameters, as well as on the tumor marker PSA.

Conclusion: In contrast to conventional radiation therapy, dosimetric support for planning and evaluating the effectiveness of treatment has not yet become the fundamental methodological basis of modern radionuclide therapy.

Key words: *radionuclide therapy, planning of administered activity, radiation monitoring, assessment of the effectiveness of therapy, dosimetric support*

For citation: Narkevich BYa, Krylov AS, Ryzhkov AD, Gelashvili TM. Dosimetric Support of Radionuclide Therapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(1):66-84. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-66-84

Information about the authors:

Narkevich B.Ya. <https://orcid.org/0000-0002-4293-7358>

Krylov A.S. <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Ryzhkov A.D. <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>

Gelashvili T.M. <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>