

Радиационно-гигиеническое обоснование радионуклидной терапии в амбулаторном режиме

Б.Я. Наркевич^{1,2}, С.В. Ширяев², А.Н. Клепов³, Н.Н. Липанова^{1,2}, Ю.В. Лысак⁴

¹ Институт медицинской физики и инженерии, Москва

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

³ Обнинский институт атомной энергетики – филиал НИЯУ «МИФИ», Обнинск

⁴ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

В расчетных исследованиях определена возможность использования в амбулаторном режиме различных терапевтических радиофармпрепаратов (РФП), меченных одним из 19 β-γ-излучающих радионуклидов или из 6 α-β-γ-излучающих радионуклидов. Критерием допустимости амбулаторного режима является эффективная доза облучения отдельных лиц из населения, которые эпизодически или постоянно контактируют с больным после введения ему РФП. На основе пределов доз, установленных в НРБ-99/2009, рассчитаны максимально допустимые активности указанных радионуклидов для различных геометрий и сценариев облучения. Показано, что даже для наиболее консервативных условий облучения госпитализации подлежат больные, проходящие курсы радионуклидной терапии только с ¹¹¹In и ¹³¹I.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, терапевтические радиофармпрепараты, амбулаторный режим применения.

Введение

Наиболее развивающимся разделом ядерной медицины в настоящее время является радионуклидная терапия (РНТ), основанная на введении в организм больных тех или иных терапевтических радиофармпрепаратов (РФП). По данным НКДАР ООН, за период с 1991 по 1996 г. во всем мире было проведено более 400 тыс. курсов РНТ, и это число увеличилось вдвое за последующее десятилетие. Увеличение частоты и области применения РНТ обусловлено появлением новых физически доступных радионуклидов и коммерчески доступных терапевтических РФП, обладающих все более возрастающими способностями избирательного накопления РФП в патологической мишени и, следовательно, расширением круга клинических показаний к проведению РНТ.

При этом предполагается возможность терапевтического облучения больных как в стационарном, так и в амбулаторном режимах. Вполне очевидными являются преимущества амбулаторного режима лечения по сравнению с лечением в стационаре. К ним относятся:

- резкое снижение стоимости курса РНТ, поскольку она фактически сводится к стоимости только РФП;
- исключение стресса от многосуточного пребывания больного на закрытом режиме в «активной» палате, особенно при отсутствии прямых клинических (то есть нерациональных) показаний к использованию такого режима;
- возможность немедленного возвращения пациентов к обычному режиму жизни и даже своим трудовым обязанностям;
- существенное снижение уровня профессионального облучения персонала отделения РНТ;
- смягчение требований к числу необходимых рабочих помещений, к их площадям и оснащению при проектировании и строительстве радиологического корпуса.

Критерием выбора амбулаторного режима лечения является в первую очередь соблюдение норм радиаци-

онной безопасности для лиц, систематически или эпизодически контактирующих с пациентом в течение всего времени удержания в теле пациента введенного в организм РФП. К одной категории таких лиц относятся ухаживающие за больным родственники и близкие пациента. К другой категории относятся дети пациента, его коллеги и другие лица, с которыми больной будет эпизодически контактировать. Для лиц первой категории в НРБ-99/2009 установлен норматив предельно допустимой эффективной дозы, равный 5 мЗв в год, тогда как для остальных лиц норматив равен пределу дозы для населения, т.е. 1 мЗв в год [1].

Как в НРБ-99/2009, так и в предписаниях МКРЗ [2] и МАГАТЭ [3] критерием выписки пациента из стационара является значение величины мощности дозы на определенном расстоянии от тела пациента для всех используемых в терапевтических целях радионуклидов. Оно, в свою очередь, обусловлено величиной активности РФП, введенной в организм пациента. Тот же критерий необходим и при определении возможности использования амбулаторного режима РНТ, когда сразу после введения терапевтической активности РФП больной отпускается домой. В НРБ-99/2009 указаны допустимые для выписки больного мощности дозы от тех терапевтических РФП, которые помечены только ¹³¹I, ¹⁵³Sm и ¹⁸⁸Re. Их значения были строго обоснованы в работе [4]. Несколько ранее в работе [5] на основе того же подхода уровень радиационной безопасности для отдельных лиц из населения был оценен для 13 диагностических и 13 терапевтических радионуклидов. В статье [6] такая же оценка была получена при радионуклидной терапии с ¹³¹I на основе радиометрических измерений *in vivo* 220 больных раком щитовидной железы и гипертиреозом; эта оценка затем была подтверждена серией последующих исследований, включающей группы больных данных категорий, в целом, до 500 человек [7, 8]. При этом в работах [6–8] оценка доз

внешнего облучения была основана на сценариях социального поведения больных в контакте с окружающими его лицами (прежде всего – родственниками); данные сценарии были разработаны авторами на основе специализированных популяционных исследований, проведенных Обнинским центром социально-психологических исследований совместно со специалистами Медицинского радиологического научного центра Минздрава РФ.

Цель исследования – проведение расчетных исследований возможности использования амбулаторного режима РНТ для различных РФП, меченных 19 различными β - γ -излучающими радионуклидами и 6 различными α - β - γ -излучающими радионуклидами, с учетом вклада в дозу γ -облучения от их дочерних радионуклидов при различных геометриях и сценариях этого облучения. Решение о правомерности использования в амбулаторном режиме того или иного РФП, меченного тем или иным радионуклидом, принимается при выполнении следующего условия. Необходимо, чтобы рассчитанная по наиболее консервативному сценарию активность РФП, обеспечивающая радиационную безопасность всех контактирующих с пациентом лиц, была бы выше, чем реально используемая в клинике активность любого из известных РФП, меченных одним и тем же данным радионуклидом. Если при литературном поиске обнаруживалось, что одним и тем же радионуклидом были помечены два или более различных терапевтических РФП, то решение о возможности амбулаторного режима принималось по тому из них, для которого вводимая пациенту активность была наибольшей.

Материалы и методы

Расчеты допустимой активности радионуклидов проводились для трех геометрий облучения, расположенных по убывающей степени упрощения:

1. Тело пациента аппроксимировано точечным изотропным источником фотонного излучения, расстояние от источника до точки измерения равно 115 см. Вкладом в дозу облучения β -частиц, выходящих из тела пациента, пренебрегали.

2. Тело пациента аппроксимировано точечным изотропным источником фотонного излучения, расстояние от поверхности тела до точки измерения равно 100 см, учитывается поглощение излучения в мягких тканях толщиной 15 см.

3. Тело пациента аппроксимировано прямым круговым цилиндром радиусом 15 см и высотой 170 см. Расчет проведен с учетом эквивалентности состава цилиндра мягкой биологической ткани ($Z_{эфф} = 7,42$) и равномерного распределения РФП по всему объему фантома. Мощность дозы с учетом поглощения излучения в фантоме рассчитывалась на расстоянии 100 см от боковой поверхности цилиндра в плоскости, нормальной к его центральной оси, лежащей на половине его высоты (то есть в плоскости центрального поперечного сечения цилиндрического фантома). Данная аппроксимация менее консервативна по сравнению с геометрией точечного источника, но она наиболее приближена к реальной ситуации, поскольку в момент принятия решения о необходимости госпитализации больного или его отправления домой подавляющее большинство

РФП обычно бывает равномерно распределенным по всему телу пациента и еще не локализуется в патологическом участке тела.

Для обеих геометрий точечного источника расчет допустимой активности A введенного РФП проводился на основании выражения для мощности поглощенной дозы в воздухе \dot{D} от точечного изотропного источника на расстоянии R [4]:

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

где Γ – керма-постоянная радионуклида; AF (absorption factor) – доля излучения радионуклида, поглощаемого в тканях тела пациента. Значение AF принято равным 0,9 для всех радионуклидов, обладающих мягким спектром фотонного излучения. Для источников со средней энергией спектра γ -излучения 0,1 МэВ и выше, значение AF принято равным 0.

Для геометрии цилиндрического фантома расчет допустимой активности РФП при аппроксимации тела пациента цилиндрическим источником γ -излучения с самопоглощением испускаемых фотонов в тканезквивалентном материале фантома проводился путем численного интегрирования по всему объему цилиндрического фантома по формулам с эллиптическими интегралами из работы [9], для чего была составлена соответствующая компьютерная программа. Расчетные формулы здесь не приводятся из-за своей громоздкости.

Расчеты мощности поглощенной дозы по формуле (1) проводились в единицах мкГр/ч. Чтобы уровни облучения отдельных лиц из населения можно было сравнивать с пределами дозы, установленными в НРБ-99/2009 [1] для эффективной дозы облучения в единицах мЗв, необходимо провести пересчет от значений поглощенной дозы к значениям эффективной дозы. Коэффициенты такого пересчета (так называемые коэффициенты дозовой конверсии) зависят от геометрии наружного облучения, энергии фотонов, размеров тела облучаемого лица и некоторых других факторов и приведены в докладе МКРЕ [10]. В данной работе мы использовали зависящие от энергии значения коэффициентов пересчета для наиболее консервативной передне-задней геометрии облучения, которую считаем более реалистичной для большинства сценариев облучения, чем ротационная геометрия, принятая в работе [4], особенно для партнеров пациента и лиц, ухаживающих за больным в домашних условиях.

Расчеты значений допустимой активности были проведены для различных сценариев облучения лиц, контактирующих с пациентом, причем при аппроксимации тела пациента как точечным изотропным источником (наиболее консервативная геометрия облучения лиц, контактирующих с больным), так и цилиндрическим тканезквивалентным фантомом (наиболее реальная геометрия облучения). Были приняты следующие категории облучаемых лиц в зависимости от временного и дистанционного сценария облучения:

1. Лица, перевозящие пациента на личном транспорте: время задержки начала облучения после введения РФП пациенту составляет 1 ч, продолжительность облучения 1 ч, среднее расстояние между пациентом и субъектом облучения 1 м.

2. Лица, находящиеся поблизости от больного в общественном транспорте: время задержки 1 ч, продолжительность облучения 1 ч, среднее расстояние 20 см.

3. Лица, находящиеся на работе совместно с пациентом: время задержки 24 ч, продолжительность облучения по 8 ч в сутки, среднее расстояние 1 м.

4. Лица, относящиеся к категории партнеров, особенно супруги: время задержки 1 ч, облучение в течение 8 ч на расстоянии 20 см каждые сутки и в течение 8 ч на расстоянии 1 м каждые сутки.

5. Лица, осуществляющие уход за больными в домашних условиях. Ввиду невозможности стандартизации условий облучения этих лиц, приближенная оценка считается средним арифметическим доз облучения лиц категории 3 и 4.

6. Дети в семье пациента:

а) в возрасте от 0 до 1 года: время задержки 1 ч, облучение в течение 4 ч на расстоянии 20 см каждые сутки.

б) в возрасте от 1 до 5 лет: время задержки 1 ч, облучение в течение 8 ч в сутки на расстоянии 1 м.

в) в возрасте от 5 до 12 лет: время задержки 1 ч, облучение в течение 4 ч в сутки на расстоянии 1 м.

Особое внимание было уделено тем радионуклидам, дочерние продукты распада которых также являются источниками α -, β - и γ -излучения, т.к. в данных случаях необходимо учитывать индивидуальный вклад каждого из дочерних продуктов распада в суммарную дозу излучения от пациента с введенным РФП. С этой целью в выражение для консервативного расчета допустимой активности радионуклида вводится поправка на излучение дочерних продуктов по формулам, приведенным в работе [11].

Так, допустимая активность РФП на основе радионуклидов с тремя дочерними α - β - γ -излучателями в цепочке распада (например, ^{212}Bi) была вычислена на основании следующей формулы:

$$D = \sum_{i=0}^{365} D_i = \frac{A}{R^2} \sum_{i=0}^{365} \left(\int_{t_i}^{t_i+\tau} (1 + \varepsilon_2 + \varepsilon_3) \cdot (\Gamma_1 + \Gamma_2 \cdot \varepsilon_2 + \Gamma_3 \cdot \varepsilon_3) \exp(-\alpha_1 t) dt \right) \quad (2)$$

где поправки ε_1 и ε_2 на влияние дочерних продуктов распада описываются формулами:

$$\varepsilon_2 = \frac{\alpha_2}{\alpha_2 - \alpha_1} \cdot (1 - e^{-(\alpha_2 - \alpha_1) \cdot t}) \quad (3)$$

$$\varepsilon_3 = \alpha_2 \cdot \alpha_3 \cdot \left(\frac{1}{(\alpha_2 - \alpha_1) \cdot (\alpha_3 - \alpha_1)} + \frac{1}{e^{-(\alpha_2 - \alpha_1) \cdot t}} + \frac{1}{(\alpha_1 - \alpha_3) \cdot (\alpha_3 - \alpha_2)} + \frac{1}{e^{-(\alpha_3 - \alpha_1) \cdot t}} + \frac{1}{(\alpha_1 - \alpha_3) \cdot (\alpha_2 - \alpha_3)} \right) \quad (4)$$

где τ – время ежедневного контакта облучаемых лиц с пациентом в зависимости от рассматриваемого сценария облучения (например, $\tau = 8$ ч для третьего сценария); t_i – временной промежуток после введения пациенту РФП; i – количество дней после курса РНТ; α_n – постоянная распада n -го продукта реакции, Γ – керма-постоянная радионуклида, R – расстояние от источника излучения до точки измерения. В данном случае значение верхнего предела интегрирования T было принято равным 1 году для возможности корректного сравнения величин расчетной допустимой активности и реально вводимой активности

РФП в рамках условия нормирования эффективной дозы облучения за 1 год.

Аналогично проводился расчет допустимой активности радионуклидов с одним (^{103}Ru , ^{115}Cd), двумя (^{211}At , ^{212}Bi), тремя (^{211}Pb), четырьмя (^{213}Bi), шестью (^{223}Ra) и семью (^{225}Ac) радиоактивными дочерними продуктами в цепочках распада. При этом для радионуклидов, распад которых происходит одновременно по нескольким ветвям, расчет допустимой активности проводился с учетом поправочного коэффициента, характеризующего процентный вклад каждой из ветвей распада в общую цепочку [12].

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о допустимых уровнях активности терапевтических РФП на основе «чистых» β -излучателей без генерации γ -квантов. Все известные к настоящему времени подобные РФП на основе ^{32}P , ^{89}Sr , ^{169}Er и ^{90}Y разрешены к амбулаторному применению благодаря тому, что β -частицы от них практически не выходят за пределы поверхности тела пациента. Тем не менее, несмотря на малые пробеги β -частиц в ткани, из тела больного выходит заметный поток тормозного излучения, на который всегда реагируют контрольные детекторы фотонного излучения при предполетном таможенном досмотре пассажиров после курса РНТ с указанными РФП. В связи с этим для β -излучающих РФП был также проведен расчет максимально допустимой активности, хотя он и не имеет реальной радиационно-гигиенической значимости для защиты лиц, контактирующих с пациентом.

Выход тормозного излучения β -частиц оценивался по формуле для торможения β -частиц, обладающих непрерывным спектром [11]:

$$Y = 1,23 \cdot 10^{-4} (Z + 3) \sum_{i=1}^m E_{\beta i}^2 \eta_{\beta i} \quad (5)$$

где Y – выход тормозного излучения, МэВ/распад, Z – атомный номер вещества, в котором происходит торможение (в данном случае костная ткань), $E_{\beta i}$ – граничная энергия β -излучения i -й энергетической группы, $\eta_{\beta i}$ – выход β -частиц на один распад ядра, m – число энергетических групп в спектре нуклида.

Далее мощность дозы, создаваемая тормозным излучением радионуклидов, входящих в состав РФП, рассчитывалась по формуле для точечного изотропного источника:

$$\dot{D} = (A \cdot \gamma \cdot \mu_m) / 4\pi R^2 \quad (6)$$

где A – активность источника, μ_m – массовый коэффициент поглощения излучения в биологической мягкой ткани, усредненный по спектру тормозного излучения.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены результаты расчетов значения максимально допустимой активности радионуклидов для трех геометрий измерения мощности дозы и наиболее консервативного сценария облучения ба. Здесь R_1 – расстояние от источника до точки измерения (геометрия облучения 1); R_2 – расстояние от поверхности тела пациента до точки измерения (геометрия 2); R_3 – расстояние от поверхности цилиндра до точки измерения (геометрия 3); A_1 – значение активности при измерении в геометрии точечного источника без ослабления излучения; A_2 – значение активности в геометрии точечного источника с ослаблением излучения; A_3 – значение активности в геометрии цилиндрического источника.

Таблица 1

Значения максимально допустимой активности β-γ-радионуклидов для трех геометрий облучения в непрерывном режиме

Радионуклид	Период полураспада	$\frac{A_{Гр} \times M^2}{c \times Bк}$ Г,	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	39
⁶⁷ Cu	61,9 час	3,62	0,16	7,15	54,0	51
¹¹¹ In	2,80 сут	21,4	0,21	1,04	7,85	7,43
^{117m} Sn	14,0 сут	9,87	0,16	0,48	3,65	3,43
¹²⁵ I	59,9 сут	9,88	0,04	0,07	0,54	0,50
¹³¹ I	8,04 сут	14,1	0,38	0,49	3,73	3,50
¹⁵³ Sm	46,4 час	2,71	0,10	14,1	107	101
¹⁶⁵ Dy	2,30 час	0,99	0,31	612	4630	4372
¹⁶⁶ Ho	27,0 час	0,94	0,30	55,0	416	393
¹⁶⁹ Yb	30,7 сут	11,6	0,14	0,19	1,42	1,36
¹⁷⁰ Tm	129 сут	0,18	0,08	3,89	29,4	28
¹⁷⁵ Yb	4,20 сут	1,38	0,22	9,18	69,4	66
¹⁷⁷ Lu	6,70 сут	0,69	0,18	13,5	102	96
¹⁸⁶ Re	90,6 час	0,64	0,14	27,5	208	196
¹⁸⁸ Re	17,0 час	2,06	0,28	39,7	300	284
¹⁹⁸ Au	2,69 сут	15,1	0,42	1,38	10,4	9,86
¹⁹⁹ Au	3,13 сут	3,04	0,17	7,00	53,0	50

A₁ – значение активности при измерении в геометрии точечный источник без ослабления излучения; A₂ – значение активности в геометрии точечный источник с ослаблением излучения; A₃ – значение активности в геометрии цилиндрический источник; R₁ – расстояние от источника до точки измерения; R₂ – расстояние от поверхности мягкой ткани до точки измерения; R₃ – расстояние от поверхности цилиндра до точки измерения.

В таблице 2 приведены результаты расчетов значения максимально допустимой активности радионуклидов для указанных выше 6 сценариев облучения лиц, контактирующих с пациентом, при аппроксимации тела пациента точечным изотропным источником без учета поглощения излучения в теле пациента (геометрия 1). В таблице 3 представлены результаты аналогичных расчетов при аппроксимации тела пациента тканеэквивалентным фантомом цилиндрической формы при равномерном распределении РФП по всему объему фантома (геометрия 3).

Для определения допустимости амбулаторного режима применения терапевтических РФП были использованы литературные данные о реально применяемых в терапевтических целях активностях радионуклидов [13–37]. Если значение рассчитанной максимально допустимой активности превышает значение введенной активности, конкретизированной согласно литературным данным, амбулаторный режим является радиационно-безопасным для окружающих и поэтому становится клинически и экономически целесообразным.

Не все терапевтические радионуклиды, приведенные в таблице 1–3 и ниже в других таблицах, уже используются непосредственно в клинической практике. Некоторые из них (⁴⁷Sc, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁰Tm, ¹⁷⁵Yb, ¹⁹⁹Au) находятся в стадии доклинических испытаний, проводимых на мелких лабораторных животных (мыши и крысы). В таких случаях значения терапевтических активностей пересчитывались на основании теории межвидового переноса доз с учетом массы и площади поверхности тела от животных к человеку по официальным рекомендациям, изложенным в справочном руководстве [38].

Был выполнен комплекс расчетов максимально допустимых при амбулаторном режиме значений активности и мощности дозы для всех трех геометрий облучения и всех шести сценариев облучения. В таблице 4 приведены результаты расчетов допустимой активности для геометрии облучения от точечного источника без ослабления излучения в теле больного (геометрия 1) при четвертом сценарии облучения населения как наиболее часто встречающегося в ежедневной практике и поэтому наименее радиационно-безопасного для взрослых. Там же приведены аналогичные результаты для той же геометрии при сценарии ба) как наиболее консервативном из всех сценариев. Кроме того, в таблице 4 приведены значения максимально допустимых мощностей дозы для обоих сценариев облучения, ниже которых устанавливается возможность амбулаторного режима. Там же указаны взятые из литературы диапазоны активностей РФП, реально применяемых в клинике или пересчитанных к человеку по данным доклинических испытаний.

Можно видеть, что для большинства радионуклидов имеет место превышение значений реально используемых активностей по сравнению с максимально допустимыми в рамках сценария ба. Особенно большое различие имеет место для ¹¹¹In, ¹³¹I, ¹⁹⁸Au, для которых амбулаторный режим невозможен при всех сценариях и геометриях облучения. Аналогичный вывод о недопустимости амбулаторного режима можно было бы сделать и относительно остальных радионуклидов, входящих в указанное большинство. Однако в реальной клинической практике такой вывод может оказаться не только преждевременным, но и вообще ошибочным по следующим причинам:

Таблица 2

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 1)

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
^{117m} 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

Таблица 3

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

Радионуклид	A ₃ , ГБк							
	Взрослые					Дети		
	1	2	3	4	5	6а	6б	6в
⁴⁷ Sc	658	28	111	3,29	44	1,36	17	33
⁶⁷ Cu	829	33	138	2,71	55	1,64	22	41
¹¹¹ In	1207	48	207	6,00	81	2,50	31	61
^{117m} Sn	611	25	81	3,00	40	1,23	15	31
¹²⁵ I	92	3,72	12	0,43	6,00	0,24	2,29	4,64
¹³¹ I	62	2,50	8,64	0,29	4,07	0,14	1,57	3,07
¹⁵³ Sm	1579	63	209	8,00	108	3,21	42	80
¹⁶⁵ Dy	1,7E+4	686	5E+6	189	2543	51	979	1271
¹⁶⁶ Ho	5,5E+4	221	1364	29	392	112	151	287
¹⁶⁹ Yb	24	1,00	3,07	0,14	1,57	0,07	0,57	1,21
¹⁷⁰ Tm	5029	201	643	24	326	9,79	126	244
¹⁷⁵ Yb	1107	44	195	5,43	73	2,23	28	56
¹⁷⁷ Lu	1671	67	234	8,14	110	3,36	43	84
¹⁸⁶ Re	2971	131	471	16	219	6,64	84	166
¹⁸⁸ Re	3486	139	1279	19	260	7,43	100	185
¹⁹⁸ Au	160	6,43	27	0,79	101	0,36	4,14	8,50
¹⁹⁹ Au	829	33	123	4,07	55	1,64	21	42

Значения максимально допустимой активности радионуклидов и максимально допустимой мощности дозы облучения в геометрии 1 для сценариев 4 и 6а сравнительно с литературными данными по реально используемым активностям

Радионуклид	A1, ГБк	D1, мкГр/ч	A2, ГБк	D2, мкГр/ч	Ареал, ГБк	Литературный источник
⁴⁷ Sc	0,5	6,6	0,19	2,4	0,3 – 0,5	[11]
⁶⁷ Cu	0,4	5,3	0,2	2,6	0,03 – 0,07	[12]
¹¹¹ In	0,8	62	0,4	31	20 – 40	[17]
^{117m} Sn	0,4	15	0,17	6,04	0,2 – 0,4	[13]
¹²⁵ I	0,06	2,05	0,03	0,9	0,5 – 0,7	[14]
¹³¹ I	0,04	2,03	0,02	1,2	2,0 – 6,0	[15]
¹⁵³ Sm	1,12	11	0,5	4,9	2,0 – 4,0	[13]
¹⁶⁵ Dy	26	93	7,14	25	8,0 – 11,0	[16]
¹⁶⁶ Ho	4,07	14	1,6	5,4	0,4 – 1,2	[18]
¹⁶⁹ Yb	0,02	0,9	0,01	0,5	0,10 – 0,15	[20]
¹⁷⁰ Tm	3,4	2,2	1,4	0,9	0,5 – 1,0	[19]
¹⁷⁹ Yb	0,8	4,3	0,3	1,5	0,3 – 0,5	[21]
¹⁷⁷ Lu	1,14	2,8	0,5	1,2	6,6 – 7,4	[22]
¹⁸⁶ Re	2,3	2,3	0,9	2,2	1,3 – 3,0	[13]
¹⁸⁸ Re	2,7	15	1,04	7,7	3,3 – 12,4	[13]
¹⁹⁸ Au	0,12	6,5	0,05	2,7	2,4 – 3,6	[23]
¹⁹⁹ Au	0,6	6,6	0,2	2,2	0,6 – 0,7	[24]

A₁, D₁ – сценарий облучения 4;
A₂, D₂ – сценарий облучения 6а.

1. В проведенных расчетах были использованы сценарии облучения с избыточной консервативностью. Многочисленные литературные данные свидетельствуют, что по данным индивидуальной дозиметрии для родственников, проживающих совместно с больным и ухаживающих за ним после курса РНТ, реальные значения уровней облучения на 1–2 порядка ниже официально установленных пределов эффективной дозы 1 и 5 мЗв соответственно [2, 3, 6, 39].

2. Такой же вывод об избыточной консервативности следует сделать и относительно выбранных для расчетов геометрий облучения, за исключением, возможно, геометрии тканезквивалентного цилиндрического фантома. Об этом свидетельствуют результаты расчетов для такой геометрии по большинству сценариев облучения: здесь количество радионуклидов с максимально допустимыми активностями, которые превышают их реальные клинические значения, существенно выше. Это видно при сопоставлении соответствующих данных в таблице 3 и таблице 4.

3. В расчетах не учитывалось биологическое выведение РФП из организма, которое также снижает уровни облучения лиц, постоянно контактирующих с больным. Данный эффект можно реально использовать для такого снижения, если больной после введения РФП и последующего дозиметрического контроля с результатом, препятствующим амбулаторному режиму, будет помещен в условия так называемого дневного стационара на 3–4 ч. Практика показывает, что за это время в среднем от 20 % до 40 % от перорально или внутривенно введенной активности перейдет в мочевой пузырь, и после мочеиспускания

такой больной может быть отпущен из отделения РНТ домой, конечно, при положительном результате повторного дозиметрического контроля.

4. Больной должен быть снабжен письменной инструкцией по временному ограничению его контактов с другими лицами с учетом его семейных обстоятельств и жилищных условий. Такая индивидуальная инструкция составляется врачом-радиологом по результатам расчетов, выполненных медицинским физиком, в том числе и с использованием предложенной здесь методики расчетов и их результатов. Типовая форма подобной инструкции приведена в нормативном документе [40]. Проведение указанных расчетов по моделированию уровней облучения окружающих лиц особенно необходимо для тех радионуклидов, для которых в нормативных документах пока не установлены оперативные радиологические критерии по допустимости амбулаторного режима.

Наибольшие расхождения между значениями максимально допустимой активности и реальной активности имеются у РФП, меченных ¹¹¹In и ¹³¹I. Поэтому больные с нейроэндокринными опухолями, которым вводится, например, ¹¹¹In-октреотид, подлежат безусловной госпитализации в «активные» палаты. Но зарубежный опыт клинических испытаний этого РФП показал, что для снижения лучевой нагрузки на окружающих и повышения терапевтической эффективности целесообразно использовать в качестве радионуклидной метки не ¹¹¹In, а ¹⁷⁷Lu.

Такая же ситуация имеет место и для больных дифференцированным раком щитовидной железы, которым вводят ¹³¹I-йодид натрия активностью 2–6 ГБк. Однако

для больных гипертиреозом с введенной активностью ^{131}I 0,3–0,6 ГБк вполне возможен амбулаторный режим при наличии инструкции по временному ограничению контактов с родственниками; такие достаточно общие инструкции были разработаны и представлены в [7]. Однако более целесообразен индивидуальный подход к составлению подобной инструкции, для чего было разработано соответствующее программное обеспечение DOZA2 [8]. Используя повременные данные радиометрии больных после введения лечебной активности ^{131}I , а также сведения о родственниках пациента, программа DOZA2 распечатывает для него индивидуальные рекомендации на бланке, которые и передаются ему за подписью лечащего врача сразу на момент выписки.

Далее нужно указать, что необходима госпитализация при РНТ и с ^{198}Au , но такое лечение теперь морально устарело и в клинической практике теперь не применяется, в том числе и из-за повышенной лучевой нагрузки на пациентов и персонал.

В таблице 5 приведены значения максимально допустимых и реальных активностей для РФП с «чистыми» β -излучающими радионуклидами, а в таблице 6 – то же самое для РФП, распадающихся с образованием радиоактивных дочерних радионуклидов, из которых первые шесть представляют собой α - β - γ -излучатели, а остальные

два – β - γ -излучатели. Можно видеть, что для всех указанных в таблицах 5 и 6 радионуклидов реальные активности меньше допустимых даже для наиболее жестких ограничений облучения (геометрия 1, сценарий ба). Это позволяет отнести все РФП, меченные этими радионуклидами, к амбулаторно применяемым.

Последнее обстоятельство приобретает особую роль при проектировании системы очистки жидких радиоактивных отходов для отделения РНТ, поскольку отпадает необходимость проектирования и строительства отдельных линий и баков-накопителей спецканализации только для отходов с α -излучающими радионуклидами, у которых норматив по сбросу в хозяйственно-бытовую канализацию в 10 раз жестче, чем у β -излучателей [41].

Все указанные выше радионуклиды (19 β - γ -излучающих, 6 α - β - γ -излучающих и 4 β -излучающих) либо уже используются в клинической практике, либо находятся в стадии доклинических испытаний и поэтому были рассмотрены в данной работе. Однако в литературе обсуждаются возможности использования для РНТ и других радионуклидов, в том числе ^{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 [42], но оценка их радиационно-гигиенических характеристик пока представляется преждевременной.

Таблица 5

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

Радионуклид	Период полураспада	A_1 , ГБк	A_2 , ГБк	A_3 , ГБк	Ареал, ГБк	Литературный источник
		$R_1 = 1,15 \text{ м}$	$R_2 = 1,0 \text{ м}$	$R_3 = 1,0 \text{ м}$		
^{32}P	14,3 сут	6,6	500	47	0,3 – 0,8	[32]
^{89}Sr	50,6 сут	2,4	18	17	0,15 – 0,2	[32]
^{90}Y	64,2 час	38	2,9E+3	271	0,04 – 10	[33]
^{169}Er	9,4 сут	189	1,4E+4	1350	0,3 – 0,4	[34]

Таблица 6

Значения максимально допустимой активности радионуклидов и максимально допустимой мощности дозы облучения в геометрии 1 для сценария ба α - β - γ -излучающих радионуклидов с цепочками распада

Радионуклид	A , ГБк	D , мкГр/ч	$A_{\text{реал}}$, ГБк	Литературный источник
^{211}At	5,5	45	1,4	[25]
^{212}Bi	8,12	4E+6	3,7	[26]
^{211}Pb	29	7E+6	2,3	[27]
^{223}Ra	0,03	2E+4	0,02	[28]
^{213}Bi	22	298	3,5	[30]
^{225}Ac	0,02	2E+4	1,9E–3	[29]
^{103}Ru	0,08	5,6	0,05	[31]
^{115}Cd	1,12	63	0,7	[35]

Выводы

1. Для 14 из 29 рассмотренных радионуклидов амбулаторный режим РНТ обеспечивает радиационную безопасность всех окружающих лиц даже при наиболее консервативных условиях радиационного воздействия на них.

2. Амбулаторный режим РНТ невозможен при РНТ с ¹¹¹In. При использовании ¹³¹I госпитализация необходима только для больных раком щитовидной железы, но для больных гипертиреозом амбулаторный режим вполне возможен.

3. У остальных 15 из 29 радионуклидов имеется различие между реальной и допустимой активностями. Однако оно не столь велико, как у ¹¹¹In и ¹³¹I, и поэтому возможность их амбулаторного применения может быть реализована путем объективной оценки условий домашнего пребывания пациента, использования режима дневного стационара и составления индивидуальной инструкции по ограничению контактов больного с окружающими лицами.

4. Допустимость амбулаторного режима РНТ со всеми известными к настоящему времени α-излучающими радионуклидами позволяет отказаться от раздельного сбора α- и β-излучающих жидких радиоактивных отходов во всех подразделениях радионуклидной терапии.

Литература

1. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарные правила и нормативы (СанПиН 2.6.1.2523 – 09): утв. и введены в действие 01.09.2009 г.
2. ICRP. Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides. Recommendation of the ICRP Publication 94. // Annals of the ICRP. – 2004. – V. 34, № 2. – 80 p.
3. IAEA Publication 1207. Applying of Radiation Safety Standards in Nuclear Medicine. Safety Reports Series No. 40. – Vienna: IAEA, 2005.
4. Баллонов, М.И. Радиологические критерии выписки пациента из клиники после радионуклидной терапии или брахитерапии с имплантацией закрытых источников / М.И. Баллонов, В.Ю. Голиков, И.А. Звонова // Радиационная гигиена. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 5–9.
5. Наркевич, Б.Я. Уровни облучения отдельных лиц из населения от пациентов с введенными радиофармпрепаратами / Б.Я. Наркевич, Н.П. Зиновьева // Медико-радиологическая и радиационная безопасность. – 2002. – Т. 47, № 1. – С. 27–33.
6. Шишканов, Н.Г. О радиационной безопасности отдельных лиц из населения при общении с пациентами, прошедшими курс радиоiodотерапии / Н.Г. Шишканов, Ю.М. Бакун, Р.А. Розиев // Медико- радиологическая и радиационная безопасность. – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 34–46.
7. Чабань, Ю.М. Радиационная безопасность населения при проведении радиоiodотерапии / Ю.М. Чабань [и др.]. – М.: Гэтар-Медиа, 2009. – С. 142–151.
8. Клёпов, А.Н. Применение методов математического моделирования в ядерной медицине / А.Н. Клёпов [и др.]. – Обнинск: СОЦИН, 2006. – 204 с.
9. Гусев, Н.Г. Защита от излучения протяженных источников / Н.Г. Гусев [и др.]. – М.: Госатомиздат, 1961. – 250 с.
10. ICRU Report 57. Conversion Coefficients for Use in Radiological Protection Against External Radiation. – 1998. – 137 p.
11. Машкович, В.П. Защита от ионизирующих излучений : справочник / В.П. Машкович [и др.]. – М.: Энергоатомиздат, 1995. – 496 с.
12. ICRP Publication 107. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations // Annals of the ICRP. – V. 38, № 3. – P. 7–96.

13. Neves, M. Chemical and biological evaluation of ¹⁵³Sm and ^{46/47}Sc complexes of indazolebisphosphonates for targeted radiotherapy / M.Neves [et al.] // Appl. Radiat. Isotopes. – 2011. – V. 69, № 1. – P. 80–84.
14. Novak-Hofer, I. Copper-67 as a therapeutic nuclide for radimmunotherapy / I. Novak-Hofer [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2002. – V. 29, № 6. – P. 821–830.
15. Lewington, V.J. Bone-seeking radionuclides for therapy / V.J. Lewington // J. Nucl. Med. – 2005. – V. 46, № 1, Suppl. – P. 38S–47S.
16. Fondell, A. Two-step targeting for effective radionuclide therapy. Preclinical evaluation of ¹²⁵I-labelling anthracycline delivered by tumor targeting liposomes / A. Fondell. – Uppsala Univ., 2011.
17. Gerard, S.K. ¹³¹I dosimetry and thyroid stunning / S.K. Gerard [et al.] // J. Nucl. Med. – 2003. – V.44, № 12. – P. 2039–2040.
18. Pinch, C. Radiation synovectomy using ¹⁶⁵Dy ferric-hydroxide and oxidative DNA damage in patients with different types of arthritis / C. Pinch [et al.] // J. Nucl. Med. -2000. – V. 41, № 2. – P. 250–257.
19. Valkema, R. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [¹¹¹In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience / R. Valkema [et al.] // Seminars Nucl. Med. – 2002. – V. 32, № 2. – P.110–122.
20. Giral, S. ¹⁶⁶Ho-DOTPM plus melphalan followed by peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: results of two phase ½ trials / S. Giral [et al.] // Blood. – 2003. – V. 102, № 7. – P. 2684–2691.
21. ¹⁷⁰Tm-EDTMP: a potential cost-effective alternative ⁸⁹SrCl2 for bone pain palliation // Nucl. Med. Biol. – 2009. – V. 36, № 5. – P. 561–568.
22. Ando, A. Study of subcellular distribution of ¹⁶⁹Yb and ¹¹¹In in tumor and liver / A. Ando // Radioisotopes. – 1977. – V. 26, № 3. – P. 169–174.
23. Chakraborty, S. ¹⁷⁵Yb labeled hydroxyapatite: a potential agent for use in radiation synovectomy of small joints / S. Chakraborty [et al.] // Nucl. Med. Biol. – 2006. – V. 33, № 4. – P. 585–591.
24. Bakker, W.H. Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy ¹⁷⁷Lu-[DOTA0,Tyr3]octreotate / W.H. Bakker [et al.] // Q. J. Nucl. Med Mol. Imaging. – 2006. – V. 50, № 4. – P. 265–271.
25. Kannan, R. Functionalized radioactive gold nanoparticles in tumor therapy / R. Kannan [et al.] // Nanomedicine and Nanobiotechnology. – 2011. – V. 4, № 1. – P. 42–51.
26. Abrams, P.G. Radioimmunotherapy of Cancer / P.G. Abrams. – NY: CRC Press. – 2000. – 416 p.
27. Zalutsky, M.R., Targeted α-particle radiotherapy with ²¹¹At-labeled monoclonal antibodies / M.R. Zalutsky [et al.] // Nucl. Med. Biol. – 2007. – V. 34, № 7. – P. 779–785.
28. Miao, Y. Melanoma therapy via peptide-targeted alpha-radiation / Y. Miao [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2005. – V. 11, № 15. – P. 5615–5621.
29. Yong, K. Towards of ²¹²Pb as a clinical therapeutic; getting the lead in / K. Yong [et al.] // Dalton Trans. – 2011. – V. 40, № 23. – P. 6068–6076.
30. Sartor, O. Targeted use of alpha particles: current status in cancer therapeutics / O. Sartor [et al.] // Nucl. Med. Radiat. Ther. – 2012. – V. 3, № 4. –
31. Miederer, M. Realizing the potential of actinium-225 radionuclide generator in targeted alpha-particle therapy application / M. Miederer [et al.] // Adv. drug Deliv. Rev. – 2008. – V. 60, № 12. – P. 1371–1382.
32. Allen, B.J. Systemic targeted alpha radiotherapy for cancer / B.J. Allen // Радиационная онкология и ядерная медицина. – 2013. – № 2. – С. 82–98.
33. Mukhopadhyay, B. Application of the carrier free radioisotopes of second transition series elements in the field of nuclear

- medicine / B. Mukhopadhyay // J. Nucl. Med. Radiat. Ther. – 2011. – V. 2, № 2. –
34. Hillegonds, D.J. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy / D.J. Hillegonds // J. Natl. Med. Assoc. – 2007. – V. 99, № 7. – P. 785–794.
35. Kucuk, O.N. Selective intraarterial radionuclide therapy with ^{90}Y microspheres for unresectable primary and metastatic liver tumors / O.N. Kucuk [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2011. – V. 9, № 1. – P. 86–96.
36. Rajendran, J.G. Therapeutic Radioisotopes / J.G. Rajendran // In: Nuclear Medicine Therapy. Ed. by J.F. Eary, W. Brenner. – N.-Y., London: Informa Healthcare, 2007. – 195 p.
37. Ehrhardt, G.I. A new Cd-115 leads to In-115m radionuclide generator / G.I. Ehrhardt [et al.] // J. Nucl. Med. – 1983. – V. 24, № 4. – P. 342–352.
38. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых форм фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. – М.: Медицина, 2005.
39. Lubin, E. Definitive improvement in the approach to the treated patient as a radioactive source / E. Lubin // J. Nucl. Med. – 2002. – V. 43. – P. 364–365.
40. 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.
41. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010): СП 2.6.1.2612-10): зарегистрирован 11 августа 2010 г. Регистрационный № 18115. – М.: Минюст России, 2010. – 82 с.
42. Neves, M. Radionuclides used for therapy and suggestion for new candidates / M. Neves // J. Radioanal. Nucl. Chem. – 2005. – V. 266. – № 3. – P. 377–384.

B. Ja. Narkevich^{1,2}, S.V. Shiryaev², A.N. Klyopov³, N.N. Lipanova^{1,2}, Yu.V. Lysak⁴

Radiation-hygienic justification of outpatient radionuclide therapy

¹Institute of Medical Physics and Engineering, Moscow

²Cancer Research Center after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow

³Institute of Nuclear Power Engineering in National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk

⁴National Research Nuclear University MEPhI, Moscow

Abstract. The possibility of the use of the different therapeutic radiopharmaceuticals labeled with one of the $^{19}\beta\text{-}\gamma$ -emitting radionuclides or 6 $\alpha\text{-}\beta\text{-}\gamma$ -emitting radionuclides in the outpatient regime was identified in the estimate investigations. A criterion for admissibility of outpatient regime is effective dose of individuals from the population who occasionally or permanently contact the patients after the radiopharmaceutical introduction. Basing on the dose limits established by the Radiation Safety Standard-99/2009, maximal allowable activities of the mentioned radionuclides were calculated for various geometries and exposure scenarios. It is shown that only patients taking radionuclide therapy courses with ^{111}In and ^{131}I have to be hospitalized even in the case of the most conservative exposure conditions.

Key words: radionuclide therapy, therapeutic radiopharmaceuticals, outpatient mode of application.

Б.Я. Наркевич
Тел. (499) 324-10-54
E-mail: narvik@yandex.ru

Поступила: 20.12.2013 г.