

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ТИРЕОТОКСИКОЗА: ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ КОНЦЕПЦИЙ

П.О. Румянцев, д. м. н., заместитель директора по инновационному развитию, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии;

А.А. Трухин, медицинский физик;

М.В. Дегтярев, заведующий отделением радионуклидной диагностики

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России,
ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация

PERSONALIZED APPROACH TO THYROTOXICOSIS TREATMENT: THE HISTORY OF DOSIMETRIC CONCEPTS DEVELOPMENT

P.O. Rumyantsev, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Innovative Development,
Head of Radionuclide Diagnostics and Therapy Department;

A.A. Trukhin, Medical Physicist;

M.V. Degtyarev, Head of Department of Radionuclide Diagnosis

Endocrinology Research Center,

ul. Dmitriya Ul'yanova, 11, Moscow, 117036, Russian Federation

В последнее десятилетие в ядерной медицине наметилась отчетливая тенденция к совершенствованию дозиметрического планирования радионуклидной терапии. Исторически в ядерной медицине сложился следующий алгоритм индивидуального расчета эффективной терапевтической активности: назначение фиксированной трейсерной активности радиопрепарата, изучение его индивидуальной радиобиокинетики с последующим математическим моделированием процессов переноса излучения и расчетом оптимальной терапевтической активности. Данный подход реализует концепцию тераностики в ядерной медицине.

Разнообразие существующих протоколов дозиметрического планирования радионуклидной терапии является свидетельством того, что оптимальный алгоритм, учитывающий все индивидуальные параметры человека и параметры излучения (радиобиокинетика в мишени и в организме в целом, объем и функциональное состояние, влияние иных эндогенных факторов), пока не предложен. Разработка робастной модели дозиметрического планирования радионуклидной терапии требует учета всех факторов, независимо и значимо влияющих на формирование эффективной дозы облучения в очагах поражения, с одной стороны, и побочного облучения других органов и тканей, с другой стороны.

Ключевые слова: исторический обзор; дозиметрическое планирование; математическое моделирование методом Монте-Карло; радионуклидная терапия.

Для цитирования: Румянцев П.О., Трухин А.А., Дегтярев М.В. Персонализированный подход к лечению тиреотоксикоза: история развития дозиметрических концепций. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017; 98 (4): 214–8. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-4-214-218

Для корреспонденции: Трухин Алексей Андреевич; E-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

In recent decade, nuclear medicine demonstrates a tendency towards improvement of dosimetry approaches to radionuclide therapy. Historically there were developed several methods for calculating effective therapeutic activity: prescription of standard activities (fixed activities) and personalized assessment of effective activity based on evaluation of individual radiobiokinetics, followed by the mathematical modeling.

Accumulated variety of approaches to dosimetric planning of radionuclide therapy demonstrates that an optimal algorithm for calculation has not been developed so far. Developing robust pre-therapeutic dosimetric planning protocol for radionuclide therapy requires consideration of all factors (individual biokinetics, geometry, properties of radionuclide) which are independently and significantly affects target absorbed dose delivery on the one hand, and exposure of other organs and tissues, on another hand.

Index terms: historical review; dosimetry planning; Monte Carlo simulation; radionuclide therapy.

For citation: Rumyantsev P.O., Trukhin A.A., Degtyarev M.V. Personalized approach to thyrotoxicosis treatment: the history of dosimetric concepts development. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2017; 98 (4): 214–8 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-4-214-218

For correspondence: Aleksey A. Trukhin; E-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

Information about authors:

Rumyantsev P.O., orcid.org/0000-0002-7721-634X

Trukhin A.A., orcid.org/0000-0001-5592-4727

Degtyarev M.V., orcid.org/0000-0001-5652-2607

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received May 24, 2017

Accepted June 8, 2017

Введение

Зависимость функционирования щитовидной железы от баланса йода, который как химический элемент был открыт в 1811 г., впервые отметил в своих работах Е. Baumann в 1896 г., что является уникальной метаболической особенностью этого органа. Клетки щитовидной железы активно захватывают йод из крови и используют его для синтеза гормонов. Чем выше функциональная активность щитовидной железы, тем интенсивнее ее клетки захватывают йод из крови [1–4].

В 1849 г. в Санкт-Петербурге была выполнена первая тиреоидэктомия под общим (эфирным) обезболиванием. Безопасность хирургического вмешательства в то время была невысока, что служило стимулом для поиска нехирургических способов лечения тиреотоксикоза.

Первое документированное применение естественной радиоактивности при лечении диффузного токсического зоба, или болезни Грейвса (названа в честь R. Graves, в 1835 г. впервые описавшего диффузный зоб с экзофтальмом), датируется 1904 г. Первую аппликацию ^{226}Ra в

щитовидную железу провел R. Abbe. Лечение болезни Грейвса ^{226}Ra не увенчалось успехом, тогда как его применение для лечения рака прямой кишки, рака влагалища, шейки и тела матки было более успешным, по крайней мере в части уменьшения болевого синдрома [5].

Фундаментальное исследование по разработке технологий измерения дозы облучения проведено в 1902 г. командой ученых под руководством G. Holzknecht. Был разработан пенетрометр, в котором использован эффект обесцвечивания гидрососолей при воздействии излучения [6, 7].

На этом поиск альтернатив хирургическому вмешательству не прекратился. В 1916 г. M. Seymour из Massachusetts General Hospital опубликовал первые результаты применения рентгеновского излучения с пиковой энергией 140 кВ_{пик} при лечении тиреотоксикоза [8].

Концепцию радиотрейсинга в изучении биокинетики ввел G. Hevesy в 1924 г., за что был удостоен Нобелевской премии по химии (1943 г.).

S. Hertz первым в мире назначил радиоактивный йод (смесь

изотопов ^{130}I и ^{131}I) пациентке с болезнью Грейвса в январе 1941 г. [4].

Использование радиоактивности в лечении требовало разработки методик ее эффективного применения. На примере радиоактивного йода можно проследить поэтапную эволюцию протокола дозиметрического планирования радионуклидной терапии.

В таблице представлены исторические этапы развития дозиметрических подходов в медицине.

Первый опыт. Формула Marinelli

Первые попытки оптимизировать лечение радиоактивными веществами были предприняты E. Quimby (рис. 1, а) и L. Marinelli (рис. 1, б) в 1948 г. [9]. В основе их подхода лежат дозиметрические методы расчета внутреннего облучения равномерно распределенных источников ^{226}Ra . Энергия рожденных бета-частиц ^{131}I , по их допущению в расчетах, поглощалась в местах их возникновения.

L. Marinelli со своими коллегами акцентировали внимание на важных для расчета терапевтиче-

Этапы развития дозиметрического планирования

Методика	Преимущества	Недостатки
Формула L.D. Marinelli (1948 г.)	Учитывает экспоненциальное уменьшение изотопа в мишени. Учитывает массу мишени	При расчете используется средняя энергия бета-частиц. Фиксированный фактор накопления дозы. Не учитывает динамику изменения концентрации йода в ЦЖ. Не учитывает постлучевую деградацию ткани мишени
Формула W.H. Ellett et al. (1964 г.). MIRD-схема (1968 г.)	Учитывает экспоненциальное уменьшение изотопа в мишени. Учитывает массу мишени. Учет вклада в поглощенную дозу от сторонних органов. Учет биокинетики радиотрейсера в мишени	Факторы накопления дозы, рассчитанные на фантомах. Не учитывает постлучевую деградацию ткани мишени
Монте-Карло код Geant4, MNCP (после 1964 г.). Активное внедрение (после 2000 г.)	Учитывает экспоненциальное уменьшение изотопа в мишени. Учитывает массу мишени. Учет вклада в поглощенную дозу от сторонних органов. Учет биокинетики радиотрейсера в мишени. Учет индивидуальных размеров очаговой зоны	Не учитывает постлучевую деградацию ткани мишени. Требуется специально обученный персонал

ской активности (A) ^{131}I этапах изучения биокинетики и физико-математического моделирования распространения элементарных частиц и предложили максимально простую реализацию комбинации этих этапов в виде следующей формулы:

$$A = \frac{25 \cdot m \cdot D}{U_{24\text{ч}} \cdot T_{\text{eff}}}$$

Формула учитывает эффективное время полувыведения ^{131}I (T_{eff} , с) в массе (m , г) щитовидной железы от 24-го к 48-му часу, процент захвата ^{131}I на 24-й час после введения ($U_{24\text{ч}}$). Средняя энергия бета-частиц ^{131}I учтена в конверсионном коэффициенте (25) между активностью и дозой (D , Гр).

Е. Quimby в 1951 г. представила сферические модели органов, необходимых для расчета поглощенных доз излучения. Выполненные ею наблюдения позволили сделать вывод, что захват исследуемой ткани в фиксированное время после введения сильно зависит от особенностей биокинетики человека и тем самым вносит погрешность в расчет терапевтической активности.

В 1957 г. Food Drugs Agency утвердило первый радиофармпрепарат (РФП) на основе ^{131}I под названием «IODOТОPE», что стало стимулом для широкого применения радиойодтерапии во всем мире [10].

Биобезопасность радионуклидной терапии

Наиболее «критическим» органом с точки зрения пагубного воздействия излучения является костный мозг. В 1962 г. R.S. Vepia предложил методику прямой дозиметрии образцов крови. Он обнаружил, что терапия радиойодом безопасна при условии, если поглощенная доза облучения крови (и, соответственно, костного мозга) не превышает 2 Гр (200 Рад). Данный метод дозиметрии показан прежде всего в случаях терапии рака щитовид-



Рис. 1. Медицинские физики Edith Quimby (1891–1982) (а) и Leonidas Marinelli (1906–1974) (б)

ной железы высокими активностями (120 мКи и более), как на этапе предтерапевтического дозиметрического планирования, так и радиометрического мониторинга непосредственно в процессе лечения. При радиойодтерапии активностями в пределах 120 мКи общее облучение крови обычно не превышает максимально допустимой дозы облучения крови (2 Гр). Эмпирический подход к выбору лечебной (фиксированной, стандартной) активности не учитывает индивидуальных особенностей биокинетики конкретного пациента, поэтому порог 120 мКи является весьма условным. Для лечения отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы в отдельных случаях обосновано применение довольно высоких активностей (7,4 ГБк и более). При этом необходимо контролировать порог максимальной лучевой нагрузки на кровь в пределах 2 Гр.

Биодозиметрия в процессе лечения по образцам крови (2 мл) сопряжена с высокой лучевой нагрузкой на обслуживающий медицинский персонал. Поэтому данный вид дозиметрии на практике применяется редко.

Нагрузка на костный мозг в рамках подготовки к лечению рака щитовидной железы зависит от таких параметров пациента, как объем циркулирующей крови (ОЦК) и функция почек.

Объем циркулирующей крови мужчины и женщины рассчитывается по формулам:

$$\text{ОЦК}_\text{м} (\text{мл}) = 31,9 \cdot \text{рост} (\text{см}) + 26,3 \cdot \text{масса пациента} (\text{кг}) - 2402;$$

$$\text{ОЦК}_\text{ж} (\text{мл}) = 56,9 \cdot \text{рост} (\text{см}) + 14,1 \cdot \text{масса пациента} (\text{кг}) - 6460.$$

Функциональное состояние почек довольно вариабельно и определяется главным образом скоростью клубочковой фильтрации, которая у взрослых в норме составляет 100–120 мл/мин. После фильтрации в клубочках первичная моча подвергается реабсорбции биологически важных веществ в тубулярной сети и петлях Генле. Регуляция почечной функции и, опосредованно, давления и объема крови находится под влиянием эндокринных регуляторов: ренина, ангиотензинов, вазопрессина, альдостерона и пр. Функция почек может быть угнетена воспалительными заболеваниями, наследственной патологией, травмами, операциями и т. п.

Эталонным методом для измерения выведения ^{131}I считают планарную сцинтиграфию. Измерения всего тела проводят два раза: 1) после введения ^{131}I и до мочеиспускания; 2) через 48 ч с момента введения ^{131}I .

На этапе диагностики, при оценке поведения ^{131}I вводится до 74 МБк. Малую концентрацию активности ^{131}I в 1 мл измеряют на спектрометрах, оборудованных низкофоновой защитой.

Применение биодозиметрии как контроля безопасности высокой терапевтической активности является важным аспектом радиационной безопасности пациентов, и прежде всего профилактики возникновения вторичных радиационно-обусловленных опухолей (лейкемия и солидные опухоли).

Математическое моделирование методом Монте-Карло

Начало 1960-х годов, когда компьютеры уже могли обеспечить сложные расчеты, можно считать начальным этапом развития математического моделирования методом Монте-Карло. Развитие данного метода закономерно привело к созданию в 1965 г. Комитета сообщества ядерной медицины по вопросам дозы внутреннего медицинского излучения (MIRD). В 1968 г. MIRD определил базовую на сегодняшний день схему расчета облучения при попадании известного количества изотопа в организм [11].

Основные правила MIRD-модели расчета внутреннего облучения:

1) изучение процесса распространения введенной малой диагностической (трейсерной) активности РФП для оценки индивидуальных биологических параметров (биокинетики);

2) применение формулы W.H. Ellett et al. (1964 г.) для расчета поглощаемой дозы [12, 13]:

$$D_{r_k} = \sum_h \tilde{A}_h \cdot S(r_k \leftarrow r_h),$$

где r – радиус-вектор, h – источник (анатомическая структура), k – орган, в котором ведется расчет дозы, D – доза, $\tilde{A}$ – кумулятивная активность (Бк·с), S – фактор накопления дозы во времени (Гр/Бк·с).

Таблицы значений S -факторов были рассчитаны для MIRD-фантомов (женщина и мужчина), состоящих из примитивных фигур (сфера, цилиндр и т. д.), описывающих органы [14]. В течение

последующих 10 лет врачи и медицинские физики во всем мире накапливали данные о вариантах распределения во времени радиоактивных веществ в теле человека, что в итоге позволило создать фантомы: беременной женщины, 1-, 5-, 10- и 15-летнего человека.

На практике биологическая мишень чрезвычайно вариабельна с точки зрения объема, структуры и физиологии. Кроме того, параметры могут меняться во времени (прогрессирование, ответ на лечение). До настоящего времени алгоритмы учета этих факторов не разработаны, и возможность этого представляется маловероятной.

«Массовые» технологии в дозиметрии

С 1976 г. началась эра компьютеризированных расчетов в дозиметрии: P. Feller разработал программный пакет CAMRID/II с базовым набором органов и их стандартной биокинетикой. Новая программа содержала таблицы MIRD S -факторов для 20 органов и более чем 120 радионуклидов [15].

В 1987 г. Radiation Internal Dose Information Center (RIDIC) в институте г. Окриджа начинает распространять программный пакет MIRDOSE. Данные пакеты содержат уникальные биокинетические модели для расчета доз внутреннего облучения, набор фантомов и радионуклидов [16].

Массовая система RADAR была разработана для обеспечения специалистов ядерной медицины данными для выполнения расчетов поглощенной дозы облучения. Группа, работавшая над этой системой, создала и поддерживает в Интернете вебсайт (www.doseinfo-radar.com), откуда можно получить оценки доз внутреннего и внешнего облучений. Большая часть данных доступна для прямой загрузки. Сайт RADAR обеспечивает данными по схемам распада и дозовым факторам в геометрии «Family» фантомов, разработанных под руководст-

вом К. Eskermap, для более чем 800 радионуклидов [17].

Научные технологии

С начала 1980-х годов начинается внедрение в медицинскую практику интроскопических методов диагностики: ультразвуковое сканирование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная томография, позитронная эмиссионная томография. Взгляд «внутрь» позволил точнее определять размеры, в том числе геометрию расположения патологических очагов, форму органа-мишени и тем самым предоставлять входные данные для моделирования переноса излучения в ткани органа-мишени.

С 2001 г. в CERN открытым сообществом развивается программный пакет GATE [18], собранный на базе библиотек Geant4 [19]. Библиотеки Geant4 содержат экспериментально подтвержденную информацию о физических характеристиках распространения элементарных частиц в веществе. Данный программный пакет является инструментом в руках медицинского физика для расчета влияния излучения в разных клинических случаях. Результаты расчетов экспериментально подтверждаются и не расходятся с другими средами моделирования по методу Монте-Карло, например MNCP (Monte Carlo N-Particle) код [20].

Дозиметрическое планирование радионуклидной терапии должно учитывать результаты таких методов интроскопии, как ОФЭКТ-КТ и ПЭТ-КТ. Единственным ограничением остается разрешение методов визуализации, которое не позволяет планировать дозу облучения мишени меньше, чем пространственное разрешение применяемого метода томографии.

Заключение

Сегодня ассоциации специалистов ядерной медицины во всем мире совершенствуют персонали-

зированные подходы к дозиметрически обоснованному расчету терапевтических активностей [1–3]. Важно найти оптимальный баланс эффективности и безопасности лечения при условии:

1) минимально необходимого количества сеансов радионуклидной терапии;

2) отсутствия избыточного облучения других органов, в первую очередь радиочувствительных (костный мозг, половые железы, сетчатка глаза и др.).

Радионуклидная терапия представляет важный эволюционный этап развития в связи с необходимостью персонализированного подхода к лечению, повышению его эффективности и безопасности. Совершенствуются технологическая база и вычислительные мощности, методы физической и биологической радиометрии. Прогресс в изучении фундаментальных основ патологических процессов позволит прогнозировать и влиять на эффект лечения, подбирать оптимальную терапевтическую активность и комбинацию иных методов.

Главная задача дозиметрического планирования радионуклидной терапии сегодня – изучение индивидуальной *in vivo* радиобиокинетики (захват, накопление, выведение РФП) и персонализация плана лечения с достижением оптимального соотношения эффективности и безопасности. Традиционный подход основан на применении тераностиков – одного и того же РФП для диагностики и лечения. Выяснив «поведение» небольшой (трейсерной) активности РФП в организме *in vivo*, можно предвидеть биокинетику высокой активности этого же РФП на этапе лечения. Основные достижения по совершенствованию дозиметрического планирования радионуклидной терапии в мире отработаны и продолжают совершенствоваться на классическом тераностике – ^{131}I , который ус-

пешно применяется для лечения заболеваний щитовидной железы с середины 1940-х годов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература [References]

1. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. ATA / Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guide. *Endocr. Pract.* 2011; 17 (3): 1–65.
2. Skanjeti A., Miranti A., Yabbar G.M.D., Bianciotto D., Trevisiol E., Stasi M. et al. A simple and accurate dosimetry protocol to estimate activity for hyperthyroidism treatment. *Nucl. Med. Rev.* 2015; 18 (1): 13–8.
3. Stokkel M.P.M., Handkiewicz-Junak D., Lassmann M., Dietlein M., Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2010; 37 (11): 2218–28.
4. Румянцев П.О., Коренев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015; 11 (4): 51–5. [Rumyantsev P.O., Korenev S.V. History of radioiodine therapy uprise. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tiroidologiya (Clinical and Experimental Thyroidology, Russian journal)*. 2015; 11 (4): 51–5 (in Russ.).]
5. Abbe T. Notes on the physiologic and the therapeutic action of radium. *Wash. Med. Ann.* 1904; 2: 363–76.
6. Holzknecht G. Eine neue einfache Dosierungsmethode in der Röntgentherapie. *Münch. Med. Wochenschr.* 1902; 45.
7. Holzknecht G. Ueber das Chromoradiometer. II. Internationaler Kongreß für med. *Elektrologie und Radiologie*. 1902; 6 (49).
8. Seymour M. Treatment of Grave's disease by Roentgen rays. *Boston Med. Surg. J.* 1916; 175: 568–9.

9. Marinelli L.D. Dosage determination in the use of radioactive isotopes. *J. Clin. Invest.* 1949; 1271 (80).
10. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (accessed 9 August 2017).
11. Howell R.W., Wessels B.W., Loevinger R. The MIRD perspective. *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 37S–44S.
12. Ellen W.H., Callahan A.B., Brownell G.L. Gamma-ray dosimetry of internal emitters. I. Monte Carlo calculations of absorbed dose from point sources. *Br. J. Radiol.* 1964; 37: 45–52.
13. Ellett W.H., Callahan A.B., Brownell G.L. Gamma-ray dosimetry of internal emitters. II. Monte Carlo calculations of absorbed dose from uniform sources. *Br. J. Radiol.* 1965; 38: 541–4.
14. Snyder W.S., Ford M.R., Warner G.G. MIRD Pamphlet No. 5: Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. *J. Nucl. Med.* 1969; Suppl. 3: 7–52.
15. Feller P.A. CAMIRD/II-Computer software to facilitate absorbed-dose calculations. In: Radiopharmaceutical dosimetry symposium proceedings. Rockville. 1976; 1976, 76 (8044); 119–26.
16. Stabin M.G. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J. Nucl. Med.* 1996; 37: 538–46.
17. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. М.; 2011. [Klimanov V.A. Radiobiology and dosimetry planning of distant radiotherapy and radionuclide therapy. Moscow; 2011 (in Russ.).]
18. Documentation and recommendations for users | GATE. Available at: <http://www.opengatecollaboration.org/UsersGuide/> (accessed 9 August 2017).
19. Geant4: a toolkit for the simulation of the passage of particles through matter. Available at: <https://geant4.web.cern.ch/geant4/> (accessed 9 August 2017).
20. Los Alamos National Laboratory: MCNP Home Page. Available at: <https://mcnp.lanl.gov/> (accessed 9 August 2017).

Поступила 24.05.2017
Принята к печати 08.06.2017