

## Совершенствование подхода к определению радиологических критериев выписки пациентов после радионуклидной терапии

Л.А. Чипига<sup>1,2,3</sup>, И.А. Звонова<sup>1</sup>, А.В. Водоватов<sup>1,4</sup>, А.В. Петрякова<sup>1,5</sup>, А.А. Станжевский<sup>2</sup>,  
Д.А. Важенина<sup>2</sup>, М.Я. Смолярчук<sup>6,7</sup>, С.А. Рыжов<sup>8,9,10</sup>

- <sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия
- <sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
- <sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
- <sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
- <sup>5</sup> Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия
- <sup>6</sup> ООО «Медицина и ядерные технологии», Москва, Россия
- <sup>7</sup> МОО «Общество ядерной медицины», Москва, Россия
- <sup>8</sup> Ассоциация медицинских физиков России, Москва, Россия
- <sup>9</sup> Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, Департамент здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- <sup>10</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*Установленные в НРБ-99/2009 радиологические критерии выписки пациентов после радионуклидной терапии относятся только к четырём радионуклидам, которые использовались в Российской Федерации в период подготовки документа. Рассчитанные только с учётом радиоактивного распада радионуклида-метки, они дают консервативные оценки, которые требуют пребывания пациента в «активных» палатах радиотерапевтического отделения несколько дней и не позволяют проводить радионуклидную терапию пациентам в режиме дневного стационара, что безусловно снижает доступность этого вида лечения. Учет биологического выведения радиофармпрепарата из организма пациента может существенно смягчить критерии выписки пациентов после терапии. В последнее время появились новые перспективные радионуклиды и радиофармпрепараты для терапии, внедрение которых в медицинскую практику тормозится отсутствием критериев выписки пациентов. Настоящая работа посвящена обоснованию подхода к определению радиологических критериев выписки пациентов после радионуклидной терапии для перспективных и применяемых радиофармацевтических лекарственных препаратов с учётом их биологического выведения из организма пациента. В качестве примера расчёты критериев выписки пациентов выполнены для <sup>177</sup>Lu-ПСМА, <sup>177</sup>Lu-ДОТА-ТАТЕ, <sup>131</sup>I-МИБГ и Na<sup>131</sup>I. Для расчётов использовалась дозиметрическая модель, на основании которой определены действующие радиологические критерии выписки пациентов, вошедшие в НРБ-99/2009. Дополнительно учитывалось биологическое выведение радионуклида в РФЛП из организма пациента, которое оценивалось по данным из опубликованных работ. Для рассматриваемых препаратов характерно две фракции выведения (быстрая и медленная). Основной вклад в снижение активности радионуклида в теле пациента происходит в первые часы после введения РФЛП – быстрая фракция; за 4-6 часов после введения около 50% этих препаратов выводятся с мочой. Для расчёта критериев выписки использовались медленные фракции выведения, которые характеризуют снижение активности в теле после выписки пациента. Используются следующие значения эффективного периода полувыведения для <sup>177</sup>Lu-ПСМА – 60 часов, для <sup>177</sup>Lu-ДОТА-ТАТЕ – 100 часов, для <sup>131</sup>I-МИБГ – 45 часов, для Na<sup>131</sup>I – 7,5 сут. Выполненные расчёты показывают, что при планировании курса терапии с четырьмя сеансами введения радиофармпрепарата <sup>177</sup>Lu-ПСМА допускается выписка при мощности дозы 20 мкЗв/ч от пациента на расстоянии 1 м, при терапии с <sup>177</sup>Lu-ДОТА-ТАТЕ допускается выписка при 12 мкЗв/ч. Учитывая быстрое выведение*

**Чипига Лариса Александровна**

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева  
**Адрес для переписки:** 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 8; E-mail: larisa.chipiga@gmail.com

*РФЛП из организма пациента в первые часы после введения, можно предполагать, что большему числу пациентов с нормальной функцией почек возможно проводить РНТ с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА в условиях дневного стационара. Отдельные пациенты после введения  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА и пациенты при терапии с  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-ТАТЕ могут быть задержаны в отделении в «активной палате» на 1–2 суток до снижения мощности дозы от пациента до допустимых уровней. Для препарата  $^{131}\text{I}$ -МИБГ учет биологического выведения радионуклида в РФЛП позволяет смягчить критерий выписки в четыре раза, а для  $\text{Na}^{131}\text{I}$  – на 10% что позволит раньше выписывать пациента из отделения радионуклидной терапии, и повысит пропускную способность отделений радионуклидной терапии, без снижения уровня радиационной безопасности населения и членов семьи пациента.*

**Ключевые слова:** ядерная медицина, радионуклидная терапия, радиофармацевтический лекарственный препарат, радиологические критерии выписки, радиационная безопасность, эффективный период полувыведения.

### Введение

Широкое внедрение технологий радионуклидной терапии (РНТ) в Российской Федерации происходит в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» и федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Особенность радионуклидной терапии с точки зрения радиационной безопасности связана с возможностью облучения окружающих людей при контакте с пациентом после введения терапевтического радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП), например, в общественном транспорте или дома. Согласно общепринятому подходу, обеспечение радиационной безопасности населения основано на ограничении значений мощности дозы, при которых пациент может быть выписан из медицинской организации (так называемых радиологических критериев выписки) [1–7]. Радиологические критерии выписки направлены на не превышение установленных дозовых критериев внешнего облучения для населения и для лиц, осуществляющих уход за пациентом (1 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 5 мЗв в год)<sup>1</sup> [1,4].

Согласно отечественным нормативным документам<sup>2</sup>, пациенты, проходящие курс РНТ, могут быть выписаны из отделения при уровне гамма- и рентгеновского излучения, испускаемого из тела, равном или ниже радиологического критерия выписки. В СанПиН 2.6.1.2368-08 прописан единый для всех радионуклидов критерий выписки пациентов по мощности дозы фотонного излучения на расстоянии 1 м от пациента – 3 мкЗв/ч, который является предельно консервативным. В 2009 г. были разработаны и утверждены в НРБ-99/2009 специфические критерии выписки для ряда радионуклидов, применяемых в РНТ:  $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{188}\text{Re}$  и для  $^{125}\text{I}$  в составе имплантов для тканевой брахитерапии. Обновленные критерии выписки регламентируют значения мощности дозы гамма- и рентгеновского излучения на расстоянии 1 м от пациента и соответствующую величину активности радионуклида, при которых обеспечивается не превышение годового предела дозы у окружающих пациента лиц. Значение активности в теле пациента в критериях выписки позволяет спланировать время нахождения пациента в отделении радионуклидной терапии.

Фактическая выписка пациентов осуществляется по результатам измерения мощности дозы гамма-излучения на расстоянии 1 м от пациента и сопоставления полученного значения с соответствующим критерием. Установленные специфические критерии выписки учитывают снижение активности в теле пациента и мощности дозы за счет радиоактивного распада радионуклида, входящего в состав РФЛП [1]. В случае проведения курса РНТ, состоящего из нескольких введений РФЛП, значения критериев выписки по мощности дозы и вводимой/остаточной активности радионуклида в теле пациента необходимо снизить в число раз, равное числу введений РФЛП.

Установленные в НРБ-99/2009 радиологические критерии выписки относятся только к тем радионуклидам, которые широко использовались в практике РНТ во время подготовки документа, и не включают ряд перспективных радионуклидов, которые в настоящее время уже применяются в отечественной практике. Помимо этого, методика определения критериев выписки основана на упрощенной дозиметрической модели, учитывающей только радиоактивный распад [1]. Использованная дозиметрическая модель не учитывает снижение активности радионуклида в теле пациента за счет биологического выведения РФЛП из организма и соответствующее снижение излучения от пациента, которое является специфичным для каждого РФЛП. Это приводит к излишней консервативности данных критериев, неоправданно снижает пропускную способность медицинской организации и лишает часть пациентов возможности получения данного вида высокотехнологического лечения. В 2015 г. на основании уже описанной дозиметрической модели Наркевич Б.Я. и Лысак Ю.В. [8] определили радиологические критерии выписки пациентов для 29 перспективных для терапии радионуклидов, при этом также не учитывалось биологическое выведение РФЛП из организма пациентов.

Отсутствие специфических критериев выписки для перспективных радионуклидов и РФЛП также тормозит их применение в медицинских организациях в режиме дневного стационара. Например, отсутствие критериев выписки для препаратов на основе простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) для терапии рака

<sup>1</sup> НРБ-99/2009. Нормы радиационной безопасности. СанПиН 2.6.1.2523-09 [Norms of the Radiation Safety NRB- 99/2009 (In Russ.)]

<sup>2</sup> НРБ-99/2009. [NRB- 99/2009], СанПиН 2.6.1.2368–08. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников. М.: Роспотребнадзор, 2008. 99 с. [Sanitary Regulations and Standards 2.6.1.2368–08 «Hygienic requirements for radiation safety during radiation therapy using open radionuclide sources». Moscow: Rosпотребнадзор; 2008. 99 p. (In Russ.)]

предстательной железы и пептидов для лечения нейроэндокринных опухолей, меченных <sup>177</sup>Lu [9, 10], существенно препятствует развитию отечественной ядерной медицины и ограничивает оказание полноценной онкологической помощи населению.

**Цель исследования** – обоснование необходимости совершенствования подхода к определению радиологических критериев выписки пациентов после радионуклидной терапии для перспективных и применяемых РФЛП (на примере РФЛП, меченных <sup>177</sup>Lu и <sup>131</sup>I).

**Материалы и методы**

За основу была взята используемая дозиметрическая модель, на основании которой определены действующие радиологические критерии выписки пациентов после радионуклидной терапии, вошедшие в НРБ-99/2009, и которая детально описана в научной литературе [1, 2]. Данная дозиметрическая модель учитывает радиационные характеристики радионуклидов (А – активность радионуклида в теле пациента, Г – гамма-постоянная радионуклида), время контакта окружающих лиц с пациентом (OF), а также снижение активности радионуклида в теле пациента за счет радиоактивного распада (Т – период полураспада радионуклида) и поглощение излучения в теле пациента (AF – доля излучения, поглощаемая в теле пациента, принимается равной 0 при средней энергии спектра гамма-излучения радионуклида выше 100 кэВ) и в теле окружающих лиц (СС – коэффициент перехода от погло-

щенной дозы к эффективной дозе, принимается равным 1 при средней энергии спектра гамма-излучения радионуклида выше 100 кэВ). Согласно модели, активность в теле пациента моделируется точечным источником, а мощность поглощенной дозы в воздухе на расстоянии 1 м от пациента описывается выражением (1):

$$\dot{D} = A \cdot \Gamma \cdot (1 - AF_{E_\gamma}), \text{ мкГр/ч.} \quad (1)$$

Эффективная доза у лиц, окружающих пациента после выписки, описывается выражением (2):

$$E = 34,6 \cdot 10^{-3} \cdot \dot{D} \cdot T \cdot OF \cdot CC_{E_\gamma}, \text{ мЗв.} \quad (2)$$

Размерность параметров в формулах (1) и (2) приведена в таблице 1.

В настоящей работе дополнительно было учтено биологическое выведение радионуклида в РФЛП из организма пациента. Для этого вместо периода полураспада радионуклида в уравнении (2) применялся эффективный период полувыведения, который учитывает биологическое выведение РФЛП из организма пациента и радиоактивный распад радионуклида ( $\frac{1}{T_{\text{эф}}} = \frac{1}{T_{\text{био}}} + \frac{1}{T_p}$ ). В качестве примера расчёты выполнены для <sup>177</sup>Lu-ПСМА, <sup>177</sup>Lu-ДОТА-ТАТЕ, <sup>131</sup>I-МИБГ и Na<sup>131</sup>I.

Радиационные характеристики <sup>177</sup>Lu и <sup>131</sup>I были взяты из Публикации МКРЗ 107 [11]. Для оценки биологического выведения РФЛП из организма использовались данные из опубликованных работ (табл. 2) [12–23].

Таблица 1  
Параметры дозиметрической модели для <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617 и <sup>131</sup>I-МИБГ (формула 1)

[Table 1]

**Dosimetric model parameters for <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 and <sup>131</sup>I-mIBG]**

Параметр модели [Model parameter]	<sup>177</sup> Lu-ПСМА [177Lu-PSMA-617]	<sup>177</sup> Lu-ДОТА-ТАТЕ [177Lu-DOTA-TATE]	<sup>131</sup> I-МИБГ [131I-mIBG]	Na <sup>131</sup> I		
Г	Гамма-постоянная, мкГр·м <sup>2</sup> /(ГБк·ч) [Point source air kerma coefficient, μGy·m <sup>2</sup> /(GBq·h)]		4,75	52,2		
E <sub>γ</sub>	Средняя энергия гамма спектра, кэВ [Mean energy of gamma rays, keV]		175	378		
T <sub>физ</sub>	Период полураспада, сут [Half-life, d]		6,7	8,02		
T <sub>эфф</sub>	Эффективный период полувыведения, ч [Effective half-life, h]		60	100	45	180
OF	Доля времени пребывания окружающих лиц с пациентом [Percentage of time spent with patient]	Взрослые, осуществляющие уход за пациентом [Carers]	0,3 (7 ч/сут) [(7 h/day)]			
		Население, в том числе и дети, контактирующие с пациентом [General public including children in contact with patient]	0,15 (3-4 ч/сут) [(3-4 h/day)]			
AF <sub>E<sub>γ</sub></sub>	Фактор поглощения излучения в теле пациента [Radiation absorption factor in patient's body]		0			
CC <sub>E<sub>γ</sub></sub>	Коэффициент перехода от поглощенной дозы к эффективной дозе у окружающих лиц, Зв/Гр [Conversion factor from absorbed dose to effective dose, Sv/Gy]		1			
–	Предел дозы для облучаемых лиц, мЗв/год [Dose limit, mSv/y]	Взрослые, осуществляющие уход за пациентом [Carers]	5			
		Население, в том числе и дети, контактирующие с пациентом [General public including children in contact with patient]	1			

Таблица 2

Фармакокинетические свойства РФЛП для оценки биологического выведения из организма

[Table 2]

Pharmacokinetic characteristics of radiopharmaceuticals for assessment of biological excretion

РФЛП [Radio-pharmaceutical]	Вводимые активности, ГБк [Administered activity, GBq]	Источник [Reference]	Выведенная активность, % от введения [Excretion activity, % of the administered activity]	Эффективный период полувыведения [Effective half-life]	Мощность дозы, мкЗв/ч [Dose rate, $\mu$ Sv/h]
<sup>177</sup> Lu-ПСМА-617 [ <sup>177</sup> Lu-PSMA-617]	6,3	Kurth et al. [12]	4 ч – [h] 50±8% 12 ч [h] – 70±7%	$T_{эф1} = 1,7 \pm 0,8$ ч [h] $T_{эф2} = 41 \pm 9$ ч [h]	На расстоянии 2 м [at 2 m from patient] 2 ч [h] – 3,6±0,7 24 ч [h] – 1,6±0,6 48 ч [h] – 1,1±0,5 72 ч [h] – 0,7±0,4
	7,4	Demir et al. [13]	6 ч [h] – 45%	$T_{эф2} = 33$ ч [h]	На расстоянии 2 м [at 2 m from patient] 2 ч [h] – 17±6 4 ч [h] – 11±4 24 ч [h] – 3±1 48 ч [h] – 1±0,3 На расстоянии 1 м [at 1 m from patient]
	6,5 (3,5–9,0)	Schuchardt et al. [14]	–	$T_{эф2} = 42$ ч [h]	–
	5 – 10	Крылов и др. [15]	48 ч [h] – 34–89%	–	–
РФЛП [Radio-pharmaceutical]	Вводимые активности, ГБк [Administered activity, GBq]	Источник [Reference]	Выведенная активность, % от введения [Excretion activity, % of the administered activity]	Эффективный период полувыведения [Effective half-life]	Мощность дозы, мкЗв/ч [Dose rate, $\mu$ Sv/h]
<sup>177</sup> Lu-ПСМА-I&T [ <sup>177</sup> Lu-PSMA-I&T]	6,1 (3,4–7,6)	Schuchardt et al. [14]	–	$T_{эф2} = 35$ ч [h]	–
<sup>177</sup> Lu-ДОТА-TATE [ <sup>177</sup> Lu-DOТА-TATE]	5,5	Wehrmann et al. [16]	4 ч [h] – 38% 20 ч [h] – 70% 48 ч [h] – 80%	$T_{эф1} = 2,5 \pm 0,9$ ч [h] $T_{эф2} = 56 \pm 11$ ч [h]	–
	7	Levart et al. [17]	24 ч [h] – 67% 96 ч [h] – 83%	$T_{эф1} = 4,7 \pm 1,4$ ч [h] $T_{эф2} = 87 \pm 15$ ч [h]	На расстоянии 1 м [at 1 m from patient] 5 ч [h] – 15±3 18 ч [h] – 7±3
<sup>131</sup> I-МИБГ [ <sup>131</sup> I-mIBG]	4–11 [20]	Jacobsson et al. [18]	24 ч [h] – 60% 48 ч [h] – 80%	$T_{эф1} = 3$ ч [h] $T_{эф2} = 28 \pm 8$ ч [h]	–
Na <sup>131</sup> I	Онкология: 1,1–14 [3] Тиреотоксикоз: 0,2–0,8	[3, 19, 21, 22]	24 ч [h] – 50–60% [3]	$T_{эф1} = 8$ ч [h] $T_{эф2} = 5,5–7,5$ сут [d] [19, 21, 22]	Онкология: на расстоянии 1 м (введено 5,5 ГБк) [23] [Cancer: at 1 m from patient (administered activity: 5,5 GBq)] 0 ч [h] – 250 24 ч [h] – 100 48 ч [h] – 40 96 ч [h] – 10

Препараты, меченные  $^{177}\text{Lu}$ , которые применяют в РНТ, обладают общими фармакокинетическими свойствами: благодаря малым размерам молекул они быстро (в пределах 15–20 мин) распределяются по объёму крови, активно захватываются специфическими рецепторами раковой опухоли и одновременно быстро выводятся с мочой: через 4–6 ч введенная активность в теле пациента уменьшается примерно вдвое ( $T_{\text{эф1}}$ ). Далее скорость выведения из организма снижается, так как она определяется процессом высвобождения с поверхности опухолевых клеток и из других органов и тканей, которые захватывают РФЛП ( $T_{\text{эф2}}$ ). Скорость выведения  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА характеризуется средним эффективным периодом полувыведения из тела пациента около 40 ч;  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-ТАТЕ выводится медленнее со средним периодом от 56 до 87 ч в разных исследованиях. Среднеквадратичное отклонение этих оценок составляет примерно 20% от среднего значения.

Опубликованные данные о фармакокинетике  $^{131}\text{I}$ -МИБГ демонстрируют достаточно быстрое вымывание данного РФЛП из крови: 50–70% от введенной дозы экскретируется с мочой в течение 24 ч [24]. Выведение из организма пациента происходит с двумя скоростями: быстрая фракция (0,36) имеет период биологического полувыведения 3 ч, медленная фракция (0,63) – 1,4 дня [18, 19]. Фармакокинетика  $\text{Na}^{131}\text{I}$ , который используется для лечения рака щитовидной железы и тиреотоксикоза, характеризуется медленной фракцией выведения  $^{131}\text{I}$  из организма, обусловленной секрецией  $^{131}\text{I}$  из щитовидной железы в составе тиреоидных гормонов, со скоростью биологического выведения 80–100 сут. Для пациентов с тиреотоксикозом характерен высокий захват  $^{131}\text{I}$  щитовидной железой и ускоренное выведение его из железы в составе тиреоидных гормонов с периодом биологического полувыведения до 15–20 сут (соответственно,  $T_{\text{эф2}}$  около 5,5 сут) [21, 22].

Для определения радиологических критериев выписки пациентов большее значение имеет медленная фаза выведения РФЛП (после выписки пациента из отделения РНТ), поэтому для рассмотренных РФЛП в работе использовалась медленная фракция выведения РФЛП из организма.

Индивидуальные оценки биологического выведения активности радионуклидов из организма пациента имеют большой разброс даже в рамках одного исследования [12, 16, 17]. Использование средних значений скоростей выведения может привести к превышению допустимого предела дозы у окружающих лиц, контактирующих примерно с 50% пациентов. Если взять в расчёт среднее значение плюс два среднеквадратичных отклонения, то в этот интервал попадают 95% измеренных пациентов, тем самым рассчитанный критерий выписки обеспечит радиационную безопасность окружающих лиц. Таким образом, для расчёта критериев выписки пациентов после РНТ использовали следующие значения эффективного периода полувыведения для  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА – 60 ч, для  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-ТАТЕ – 100 ч, для  $^{131}\text{I}$ -МИБГ – 45 ч, для  $\text{Na}^{131}\text{I}$  – 7,5 сут.

Рассматривались два сценария:

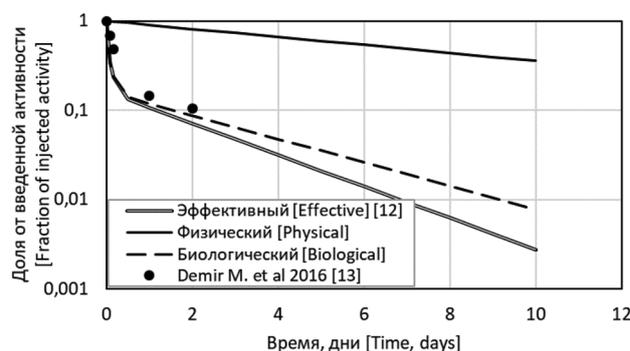
- облучение взрослых лиц, осуществляющих уход за пациентом;
- облучение отдельных лиц из населения, в том числе и детей, контактирующих с пациентом.

Параметры модели, использованные для расчёта критериев выписки пациентов после терапии с введением

$^{177}\text{Lu}$ -ПСМА,  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-ТАТЕ,  $^{131}\text{I}$ -МИБГ и  $\text{Na}^{131}\text{I}$  приведены в таблице 1.

### Результаты и обсуждение

Снижение активности  $^{177}\text{Lu}$  в теле пациента после введения  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА за счет распада радионуклида, за счет биологического выведения РФЛП, а также суммарное выведение приведено на рисунке [12, 13]. Видно, что основной вклад в снижение активности радионуклида в первые часы после введения РФЛП вносит биологическое выведение. Например, через 4 ч после введения РФЛП за счет физического распада радионуклида активность  $^{177}\text{Lu}$  в теле снизится на 2%, а с учётом биологического выведения – на 50%.



**Рис.** Снижение активности  $^{177}\text{Lu}$  в теле пациента после введения  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 с учетом радиоактивного распада радионуклида, его биологического выведения из организма пациента с РФЛП и суммарное (эффективное) снижение активности [12, 13]

**[Fig.]** Decrease of  $^{177}\text{Lu}$  in patient's body after injection of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 considering radionuclide half-life, biological excretion, and cumulative (effective) half-life [12, 13]

Выведение РФЛП из организма пациента приводит к образованию радионуклидов в отходах пациентов [25, 26]. С точки зрения радиационной безопасности населения целесообразно, чтобы первые часы после введения РФЛП пациент проводил в отделении РНТ. Отходы пациентов во время нахождения их в отделении РНТ должны собираться и выдерживаться до снижения уровня удельной активности радионуклидов до допустимых значений. Для пациентов, проходящих лечение в условиях дневного стационара, рекомендовано пребывание пациентов в отделении РНТ не менее 4–6 ч. Нахождение пациентов в отделении РНТ во время фазы быстрого выведения РФЛП обеспечивает сбор биологических радиоактивных отходов от пациентов для их выдержки в резервуарах спецканализации в отделениях РНТ. Такой подход обеспечивает снижение активности радионуклидов, попадающих в бытовые системы канализации и водоотведения, и снижает облучение лиц из населения.

С использованием консервативных оценок эффективных периодов полувыведения были определены уровни остаточной активности в теле и мощности дозы на расстоянии 1 м от пациента после введения им  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА,  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-ТАТЕ и  $^{131}\text{I}$ -МИБГ при выписке из отделения РНТ, обеспечивающие не превышение годового предела дозы у окружающих лиц за счет внешнего облучения (радиологические критерии выписки пациентов) (табл. 3).

Таблица 3

Остаточная активность в теле и мощность дозы на расстоянии 1 м от пациента при выписке, обеспечивающие непревышение годового предела дозы у окружающих лиц

[Table 3

Residual activity in the body and dose rate at 1 m from patient during release, which ensure non-exceedance of annual dose limit for people around]

Параметр [Parameter]	РФЛП [Radiopharmaceutical]							
	<sup>177</sup> Lu-ПСМА [ <sup>177</sup> Lu-PSMA]		<sup>177</sup> Lu-ДОТА-ТАТЕ [ <sup>177</sup> Lu-DOTATATE]		<sup>131</sup> I-МИБГ [ <sup>131</sup> I-mIBG]		Na <sup>131</sup> I	
	С учётом T <sub>p</sub> , сут	С учётом T <sub>эф</sub> , сут	С учётом T <sub>p</sub> , сут	С учётом T <sub>эф</sub> , сут	С учётом T <sub>p</sub> , сут	С учётом T <sub>эф</sub> , сут	С учётом T <sub>p</sub> , сут	С учётом T <sub>эф</sub> , сут
Взрослые, осуществляющие уход за пациентом [Carers]								
Мощность дозы, мкЗв/ч [Dose rate, μSv/h]	72	190	72	115	60	260	60	65
Активность, ГБк [Activity, GBq]	15	40	15	24	1,2	4,9	1,1	1,3
Население, в том числе дети, контактирующие с пациентом [General public including children in contact with patient]								
Мощность дозы, мкЗв/ч [Dose rate, μSv/h]	29	80	29	46	24	100	24	26
Активность, ГБк [Activity, GBq]	6,1	16	6,1	10	0,5	2,0	0,46	0,51

Наиболее консервативным оказался сценарий облучения для лиц из населения, включая детей, обеспечивающий непревышение дозового предела 1 мЗв от проведения одной терапевтической процедуры в год. Поэтому этот сценарий целесообразно применять для регламентирования критериев выписки пациентов.

Согласно международным рекомендациям, стандартная активность <sup>177</sup>Lu-ПСМА и <sup>177</sup>Lu-ДОТА-ТАТЕ на одно введение составляет 6,0–7,4 ГБк, а курс лечения может состоять из 4 введений РФЛП с интервалом 4–8 недель [27–29]. Радиологические критерии выписки пациентов после проведения РНТ с <sup>177</sup>Lu, определенные на основании дозиметрической модели без учета биологического выведения <sup>177</sup>Lu в РФЛП, позволяют выписывать пациентов при остаточной активности в теле не выше 6,1 ГБк в случае однократного введения РФЛП за год. Для обеспечения радиационной безопасности окружающих пациента лиц и непревышения годовых пределов доз критерий выписки пациентов должен быть сокращен в число раз, равное числу введений РФЛП за курс РНТ. Радиологические критерии выписки, определенные без учета биологического выведения РФЛП из организма, не позволяют проводить РНТ пациентам в режиме дневного стационара и могут потребовать удержания пациента в отделении РНТ на несколько дней и организации в отделении «активных палат», что, безусловно, снижает доступность РНТ.

Учет биологического выведения РФЛП из организма пациента может существенно смягчить критерии выписки пациентов из отделения РНТ. При планировании курса терапии с 4 введениями РФЛП допускается выписка при мощности дозы 20 мкЗв/ч от пациента на расстоянии 1 м (остаточная активность в теле пациента 4 ГБк) при терапии с <sup>177</sup>Lu-ПСМА и 12 мкЗв/ч (остаточная активность в теле пациента 2,5 ГБк) при терапии с <sup>177</sup>Lu-ДОТА-ТАТЕ. Учитывая быстрое выведение РФЛП из организма пациента в первые часы после введения (см. табл. 2), можно

предполагать, что большему числу пациентов с нормальной функцией почек возможно проводить РНТ с <sup>177</sup>Lu-ПСМА в условиях дневного стационара. Отдельные пациенты после введения <sup>177</sup>Lu-ПСМА и пациенты при терапии с <sup>177</sup>Lu-ДОТА-ТАТЕ могут быть задержаны в отделении в «активной палате» на 1–2 сут до снижения контролируемых дозиметрических параметров до допустимых уровней.

Радиологический критерий выписки пациента при РНТ с <sup>131</sup>I, согласно НРБ-99/2009, составляет: 0,4 ГБк и 20 мкЗв/ч на расстоянии 1 м от пациента. Пациенты, проходящие такую терапию, остаются в отделениях РНТ на несколько дней до снижения мощности дозы от них до допустимых уровней. Предлагаемый подход позволит смягчить действующие радиологические критерии выписки для пациентов, проходящих терапию с <sup>131</sup>I-МИБГ в стационарных условиях. При РНТ вводится от 3,7 до 11,2 ГБк <sup>131</sup>I-МИБГ в зависимости от массы тела пациента, при этом курс терапии состоит из нескольких введений [20]. Для препарата <sup>131</sup>I-МИБГ учет биологического выведения радионуклида в РФЛП позволяет смягчить критерий выписки в 4 раза, что позволит раньше выписывать пациента из отделения РНТ, не снижая радиационную безопасность окружающих пациента лиц, и повысит пропускную способность отделений РНТ.

Критерий выписки для пациентов, проходящих РНТ с Na<sup>131</sup>I, скорость биологического выведения которого составляет 80–100 сут, а эффективный периодом полувыведения – 7,5 сут для взрослых и отличается от периода полураспада (8,02 сут) менее чем на 10%, изменится на 10%.

Согласно документам международных организаций (МКРЗ, МАГАТЭ и др.), решение о выписке пациента рекомендуется принимать в индивидуальном порядке с учётом условий проживания пациента [3, 5, 8, 9, 30, 31]. Для обеспечения радиационной защиты от пациента после РНТ выделяют две группы лиц: лица из населения, с кото-

рыми пациент может случайно взаимодействовать, и члены семьи и близкие люди, которые, осуществляют уход за пациентом. Радиационная защита населения в ситуации планируемого облучения основана на применении концепции граничной дозы [3–7]. Для лиц из категории населения пациент после РНТ может рассматриваться как один из источников техногенного облучения. Доза от данного источника не должна превышать граничной дозы (доли от предела дозы). Для лиц, осуществляющих уход за пациентом, МАГАТЭ и МКРЗ рекомендуют значение граничной дозы, равное 5 мЗв [3,5]. Для лиц из категории населения, с которыми контактирует пациент, при пределе дозы в 1 мЗв за год, граничная доза, как правило, принимается равной 0,3 мЗв [3,5], что ещё больше ужесточает критерии выписки терапевтических пациентов. Однако единый подход к установлению граничных доз пока не принят.

В отечественных нормативных документах понятие граничной дозы, которая устанавливается для контроля и ограничения дозы от отдельного техногенного источника, отсутствует. Вместо этого используется предел дозы для населения – 1 мЗв за год, и ограничение годовой эффективной дозы в 5 мЗв для лиц, ухаживающих за пациентом. При этом оба варианта относятся к полному курсу терапии за год, независимо от числа сеансов – введений РФЛП.

При выписке пациента после РНТ предполагается, что медицинский физик или специалист по радиационной безопасности в отделении РНТ на основании остаточной активности радионуклида в теле пациента, соответствующей мощности дозы и эффективного периода полувыведения, определяет, что доза у лиц из населения не превысит предел дозы, а доза у лиц, осуществляющих уход за пациентом, – граничную дозу [5]. Методика по оценке дозы у окружающих пациента лиц прописана в ряде работ [2, 7, 32]. Дополнительно рекомендуется принимать индивидуальные решения о выписке пациента с учётом следующих факторов: способ перемещения пациента до дома, жилищные условия, возможность

быть изолированным от домочадцев, в частности, от детей и беременных женщин, наличие человека, который будет оказывать помощь и уход в период снижения активности в теле пациента. Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны дать письменное информированное согласие и получить инструкции по поведению, минимизирующему дозы облучения от пациента в каждом конкретном случае.

В настоящее время в международной практике нет единого подхода к выписке пациентов после РНТ, так же, как и к установлению граничных доз. Сравнение радиологических критериев выписки пациентов после терапии с РФЛП, меченными <sup>131</sup>I, в разных странах представлено в таблице 4. Из таблицы 4 видно, что действующие в нашей стране в настоящее время критерии выписки пациентов (НРБ-99/2009) сопоставимы с критериями, применяемыми в странах Европы, Японии и Австралии. Критерии выписки пациентов в США в 3 раза мягче и допускают выписку пациентов при более высоком содержании активности в теле пациента и, соответственно, мощности дозы от него. Радиологические критерии выписки пациентов после радионуклидной терапии с <sup>177</sup>Lu в международных руководствах отсутствуют, однако существующая практика в странах Европы чаще всего требует госпитализации пациентов после радионуклидной терапии с <sup>177</sup>Lu-ПСМА и <sup>177</sup>Lu-ДОТА-ТАТЕ на 1–2 дня [14], в таких странах, как Австралия, Канада, Турция, допускается лечение в режиме дневного стационара препаратами, меченными <sup>177</sup>Lu [15, 33].

За счет учета биологического выведения РФЛП из организма пациента предложенный в настоящей работе подход позволит снизить консерватизм действующих радиологических критериев выписки пациентов после РНТ, повысив пропускную способность «активных палат» в отделениях радионуклидной терапии, и повысить доступность терапии, в том числе и за счет проведения процедур в условиях дневного стационара. Однако данный подход требует наличия достоверных данных о биологическом выведении радионуклидов из организ-

Таблица 4

**Сравнение радиологических критериев выписки пациентов после РНТ с <sup>131</sup>I в РФ с практикой других стран**

[Table 4

**Comparison of radiological criteria for discharge of patients after RNT with <sup>131</sup>I in the Russian Federation with the practice of other countries]**

Страна [Country]	Радиологические критерии выписки пациентов [Patient release criteria]	
	Мощность дозы на 1 м от пациента, мкЗв/ч [Dose rate at 1 m from patient, μSv/h]	Активность, ГБк [Activity, GBq]
НРБ-99/2009 [NRB-99/2009]	20	0,4
РФ [Russia] Настоящая работа Na <sup>131</sup> I [Current study Na <sup>131</sup> I]	26	0,5
Настоящая работа <sup>131</sup> I-МИБГ [Current study <sup>131</sup> I-mIBG]	100	2,0
США, 2019 [7] [USA]	70	1,2
Европа [34] [EU]	–	0,4-0,6
Швеция [Sweden] [34]	–	0,6
Австралия [33] [Australia [34]]	–	0,6
Япония [34] [Japan [34]]	–	0,5

ма пациента, о фармакокинетики РФЛП и определения специфических радиологических критериев для каждого РФЛП или однотипных групп РФЛП. Ограниченные данные о фармакокинетики перспективных РФЛП не позволяют широко использовать этот метод. Для определения биологического выведения из организма пациента можно использовать данные о радиометрии пациента в разные временные точки после введения РФЛП, например:

- данные о радиометрии пациентов с помощью гамма-камеры;
- данные о мощности дозы на расстоянии 1–2 м от пациента в стандартизированной геометрии измерений;
- для тераностических пар можно использовать данные о биовыведении диагностического РФЛП-аналога.

Недостатком предложенного подхода является большой разброс в скоростях выведения РФЛП у пациентов, которое будет зависеть от распространенности патологического процесса, захвата РФЛП в очаге и других индивидуальных особенностей пациента. В случае отсутствия достоверных данных о биовыведении РФЛП из организма пациента целесообразно использовать консервативные радиологические критерии, специфичные для радионуклида, не учитывающие биовыведение радионуклида с РФЛП из организма.

### Заключение

Радиологические критерии выписки пациентов в настоящее время учитывают снижение активности радионуклида в теле пациента и, соответственно, мощности дозы от пациента только за счёт радиоактивного распада метки, что делает их необоснованно консервативными. Учет биологического выведения радионуклида на примере 4 РФЛП позволяет смягчить радиологические критерии, что допускает применение некоторых РФЛП в условиях дневного стационара, а также снижает время нахождения пациентов в стационаре в «активных» палатах без снижения радиационной безопасности населения и окружающих пациента лиц.

Определение специфических для РФЛП критериев выписки с учетом биологического выведения РФЛП из организма пациентов требует достоверных данных о фармакокинетики РФЛП в организме пациентов, при этом для расчёта критериев предлагается использовать среднее значение эффективного периода полувыведения, увеличенное на два среднеквадратичных отклонения, что охватывает 95% случаев из рассматриваемой выборки индивидуальных значений.

Стоит отметить, что предложенный в работе подход основан на использовании наиболее консервативного сценария облучения лиц, контактирующих с пациентом после РНТ, и не учитывает возможности дифференцированного подхода к выписке пациентов, проживающих в разных условиях.

### Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Чипига Л.А.– научное руководство исследованием, определение цели, разработка дизайна исследования, формулировка научных гипотез, обработка и анализ полученных результатов, написание текста.

Звонова И.А.– поиск и анализ литературы, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи.

Водоватов А.В.– разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов, обсуждение результатов исследования.

Петрякова А.В.– поиск и анализ литературы, проведение расчетов, описание материалов и методов, перевод.

Станжевский А.А.– поиск и анализ литературы, описание текущего состояния ядерной медицины в стране и проблематики.

Важенина Д.А.– анализ результатов.

Смолярчук М.Я.– анализ результатов.

Рыжов С.А.– анализ результатов.

### Благодарности

Авторы выражают свою благодарность отечественным специалистам ядерной медицины, принимавшим участие в обсуждении данной проблемы на многочисленных круглых столах и конференциях.

### Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Сведения об источнике финансирования

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора «Разработка и научное обоснование комплекса мер по обеспечению радиационной защиты в ядерной медицине».

### Литература

1. Балонов М.И., Голиков В.Ю., Звонова И.А. Радиологические критерии выписки пациента из клиники после радионуклидной терапии или брахитерапии с имплантацией закрытых источников // Радиационная гигиена. 2009. Т. 2, №4. С. 5-9.
2. Zvonova I., Balonov M., Golikov V. Release criteria for patients having undergone radionuclide therapy and criteria for their crossing the state border of the Russian Federation // Radiation Protection Dosimetry. 2011. Vol. 147, № 1-2. P. 254-257. doi: 10.1093/rpd/ncr308.
3. International Atomic Energy Agency, Release of Patients After Radionuclide Therapy, Safety Reports Series No. 63, IAEA, Vienna (2009).
4. International Atomic Energy Agency. Radiation protection and safety of radiation sources: international basic safety standards. Interim edition. Safety Standards Series No. GSR Part 3 (interim). IAEA, Vienna (2011).
5. International Commission on Radiological Protection. Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. ICRP Publication 94. Ann ICRP/ 2004. 34(2).
6. European Commission. Radiation protection following 131I-therapy. Exposures due to out-patients or discharged in-patients. Radiation Protection 97. Directorate General for Environment Nuclear Safety and Civil Protection, Brussels (1998).
7. U.S. Nuclear regulatory commission. Draft regulatory guide DG-8057. "Release of patients administered radioactive material", Washington, DC, 2019.
8. Наркевич Б.Я., Лысак Ю.В. Обеспечение радиационной безопасности при амбулаторном режиме применения терапевтических радиофармпрепаратов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т. 60, № 4. С. 27-35.
9. Воронцова М.С., Кармакова Т.А., Панкратов А.А., и др. Современные тенденции развития таргетной радионуклидной терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66, № 6. С. 63–70. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-6-63-70>.
10. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., и др. Радиоиммунотерапия в лечении злокачествен-

- ных образований // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т. 15, № 2. С. 101-106. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-101-106>.
11. International Commission on Radiological Protection. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. ICRP Publication 107. Ann. ICRP. 2008. 38 (3).
  12. Kurth J., Krause B.J., Schwarzenböck S.M., et al. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in <sup>177</sup>LuPSMA-targeted therapies // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging research. 2018. Vol. 8, №. 1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0386-4>.
  13. Demir M., Abuqbeith M., Uslu-Beşli L., et al. Evaluation of radiation safety in <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol // Journal of Radiological Protection. 2016. Vol. 36, No. 2. P. 269–278. doi:10.1088/0952-4746/36/2/269.
  14. Schuchardt C., Zhang J., Kulkarni H.R., et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Using <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T and <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Safety, Biodistribution, and Dosimetry // Journal of Nuclear Medicine. 2022. Vol. 63, P. 1199–1207. DOI: 0.2967/jnumed.121.262713.
  15. Крылов В.В., Легкодимова Н.С., Кочетова Т.Ю., и др. Радиолигандная терапия <sup>177</sup>Lu-ДОТА-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Фармакокинетика, безопасность, противоопухолевая эффективность // Лучевая диагностика и терапия. 2022. Т. 13, № 4. С. 75–85, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-75-85>.
  16. Wehrmann C., Senftleben S., Zachert C., et al. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu DOTA-TATE and <sup>177</sup>Lu DOTA-NOC // Cancer Biother Radiopharm. 2007. Vol. 22, № 3. P. 406–16.
  17. Levart, D., Kalogianni, E., Corcoran, B. et al. Radiation precautions for inpatient and outpatient <sup>177</sup>Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours // EJNMMI Physics. 2019. Vol. 6, P. 7. <https://doi.org/10.1186/s40658-019-0243-1>.
  18. Jacobsson L., Mattsson S., Johansson L., et al. Biokinetics and dosimetry of <sup>31</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) // Proc. Fourth Int. Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium. Oak Ridge 1985, Oak Ridge Assoc. Universities CONF-851113, Oak Ridge National Laboratories, Oak Ridge, Tennessee. 1986. P. 389-398.
  19. International Commission on Radiological Protection. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. Annals of the ICRP. 1988. 18 (1-4).
  20. Gear J., Chiesa C., Lassmann M., et al. EANM Dosimetry Committee. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for <sup>131</sup>I mIBG treatment of neuroendocrine tumours // EJNMMI Physics. 2020. Vol. 7, No. 1. P. 15. doi: 10.1186/s40658-020-0282-7.
  21. Звонова И.А., Лихтарев И.А., Николаева А.А. Облучение щитовидной железы, сопровождающее радиойодное обследование пациентов с тиреоидными заболеваниями // Медицинская радиология. 1982. Т. 4, С. 42-44.
  22. Трухин А.А. Методы и средства повышения эффективности лечебно-диагностических процессов в аппаратно-программном комплексе радиойодтерапии тиреотоксикоза человека: автореф. дисс. на соискание степени канд. техн. наук. Москва, 2022. 19 с.
  23. IAEA-TECDOC-1608. Nuclear Medicine In Thyroid Cancer Management: A Practical Approach IAEA, Vienna, 2009, 141 p.
  24. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT, 2004. С.317-319.
  25. Чипига Л.А., Водоватов А.В., Звонова И.А., и др. Обращение с биологическими отходами пациентов после проведения радионуклидной терапии // Радиационная гигиена. 2022. Т. 15, № 2. С. 19-30. DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-2-19-30.
  26. Чипига Л.А., Водоватов А.В., Петрякова А.В., и др. Обоснование дифференцированного подхода к обращению с биологическими отходами пациентов в подразделениях ядерной медицины // Радиационная гигиена. 2022. Т. 15, № 4. С. 34-44. DOI: <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-4-34-44>.
  27. Gleisner K.S., Chouin N., Gabina P.M., et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of <sup>177</sup>Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2022. Vol. 49, No. 6. P. 1778-1809. doi: 10.1007/s00259-022-05727-7.
  28. Станжевский А.А., Майстренко Д.Н., Важенина Д.А., и др. Методы дозиметрического планирования в радионуклидной терапии. Часть 2: уровни планирования // Лучевая диагностика и терапия. 2022. Т. 13, № 4. С. 16-26. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-16-26>.
  29. Sgouros G., Bolch WE, Chiti A., et al. ICRU REPORT 96, Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy // Journal of the ICRU. 2021. Vol. 21, No. 1. P. 1–212. doi: 10.1177/14736691211060117.
  30. International Atomic Energy Agency, Pan American Health Organization, World Health Organization, Radiological Protection for Medical Exposure to Ionizing Radiation, IAEA Safety Standards Series No. RS-G-1.5, IAEA, Vienna (2002).
  31. International Atomic Energy Agency. Nuclear Medicine Resources Manual 2020 Edition, IAEA Human Health Series No. 37, IAEA, Vienna (2020).
  32. Saha GB. Radiation Safety in Nuclear Medicine. A Practical, Concise Guide. Springer Nature Switzerland AG, 2019, 192 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16406-5>.
  33. Turner J.H. Outpatient therapeutic nuclear oncology. Annals of Nuclear Medicine. 2012. No 26. P. 289–97.
  34. Mattsson S., Hoeschen C. Radiation Protection in Nuclear Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013, 159 p.

Поступила: 27.04.2023 г.

**Чипига Лариса Александровна** – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории радиационной гигиены медицинских организаций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. **Адрес для переписки:** 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 8; E-mail: [larisa.chipiga@gmail.com](mailto:larisa.chipiga@gmail.com)

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9153-3061>

**Звонова Ирина Александровна** – доктор технических наук, главный научный сотрудник лаборатории радиационной гигиены медицинских организаций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной

гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4340-8666>

**Водоватов Александр Валерьевич** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией радиационной гигиены медицинских организаций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; доцент кафедры общей гигиены Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5191-7535>

**Петрякова Анастасия Валерьевна** – и.о. младшего научного сотрудника лаборатории радиационной гигиены медицинских организаций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; инженер по радиационной безопасности СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2663-9091>

**Станжевский Андрей Алексеевич** – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>

**Важенина Дарья Андреевна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории тераностики онкологических заболеваний Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент ВАК, Санкт-Петербург, Россия

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6236-709X>

**Смолярчук Максим Ярославович** – врач-радиолог, заместитель главного врача по КЭР ООО «Медицина и ядерные технологии», президент МОО «Общество ядерной медицины», Москва, Россия

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9819-8657>

**Рыжов Сергей Анатольевич** – вице-президент Ассоциации медицинских физиков России; научный сотрудник Научно-практического клинического центра диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы; начальник отдела радиационной безопасности и медицинской физики Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0640-7368>

**Для цитирования:** Чипига Л.А., Звонова И.А., Водоватов А.В., Петрякова А.В., Станжевский А.А., Важенина Д.А., Смолярчук М.Я., Рыжов С.А. Совершенствование подхода к определению радиологических критериев выписки пациентов после радионуклидной терапии // Радиационная гигиена. 2023. Т. 16, № 2. С. 19-31. DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-2-19-31

## Improvement of the approach to definition of patient release criteria after radionuclide therapy

Larisa A. Chipiga<sup>1,2,3</sup>, Irina A. Zvonova<sup>1</sup>, Aleksandr V. Vodovatov<sup>1,4</sup>, Anastasia V. Petryakova<sup>1,5</sup>, Andrey A. Stanzhevsky<sup>2</sup>, Daria A. Vazhenina<sup>2</sup>, Maksim Ya. Smoliarchuk<sup>6,7</sup>, Sergey A. Ryzhov<sup>8,9,10</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> A. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> The City Hospital No 40 of the Kurortny District, Saint-Petersburg, Russia

<sup>6</sup> "Medicine and Nuclear Technologies" LLC, Moscow, Russia

<sup>7</sup> Association of Nuclear Medicine, Moscow, Russia

<sup>8</sup> Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia

<sup>9</sup> Research and Practical Clinical Centre of Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>10</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*Current patient release criteria established in NRB-99/2009 relate to four radionuclides used in Russia that period of the document preparation. These criteria were calculated only considering the radionuclide decay. Thus, these criteria give conservative assessments which require the patient to stay in dedicated protected room ("hot" room) of the radiotherapy department for several days and do not allow to radionuclide therapy to be given in the outpatient hospital which certainly reduces the availability of this type of treatment. Consideration of the biological excretion of the radiopharmaceutical will be able to make the patient release criteria after radionuclide therapy significantly softer. Recently, new promising radionuclides and radiopharmaceuticals for therapy have appeared, the introduction of which into medical practice is obstructed by the lack of the patient release criteria. Current study is devoted to justification of improvement the approach to definition of patient release criteria after radionuclide therapy with promising and applied radiopharmaceuticals considering biological excretion of radiopharmaceutical. As examples, calculations of patient release criteria were performed for <sup>177</sup>Lu-PSMA, <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE, <sup>131</sup>I-mIBG u Na<sup>131</sup>I. The dosimetric model used for calculation is based on the model which was used for definition of the current patient release criteria in NRB-99/2009. Additionally, the biological excretion of the radionuclide in radiopharmaceutical, which was assessed according to the published data, was considered. Two phases of biological excretion were evaluated for considered radiopharmaceuticals (fast and slow fractions). The main contribution of the radionuclide decrease in the patient's body during the first hours after the injection is made by the fast-eliminated fraction. During 4-6 hours after the administration about 50% of these radiopharmaceuticals eliminated via urine. The calculation of patient release criteria were performed for slow-elimination fractions which characterize the decrease of radionuclide activity in the body after the patient release. The following effective half-lives were used: <sup>177</sup>Lu-PSMA – 60 hours, <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE – 100 hours, <sup>131</sup>I-mIBG – 45 hours, Na<sup>131</sup>I – 7.5 days. The calculations demonstrate when planning a course of radionuclide therapy with four administrations of <sup>177</sup>Lu-PSMA, the release of a patient is allowed at the dose rate of 20 μSv/h from the patient at the distance of 1 m; in case of radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE, release of a patient is allowed at the dose rate of 12 μSv/h. Considering the fast-eliminated fraction in the first hours after the administration, it can be assumed that more patients with normal renal function can undergo radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA in the outpatient hospital. Some patients after the <sup>177</sup>Lu-PSMA administration and patients in the therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE may be held in the department in the "hot" rooms for 1-2 days until the dose rate decrease to the acceptable levels. The consideration of biological excretion of radiopharmaceutical makes it possible to soften patient release criterion for <sup>131</sup>I-mIBG by four times and for Na<sup>131</sup>I – by 10%. It will allow to release patients after radionuclide therapy earlier without reduce of radiation safety of people around the patient and will increase the capacity of radionuclide therapy department.*

**Key words:** nuclear medicine, radionuclide therapy, radiopharmaceutical, patient release criteria, radiation safety, effective half-life.

**Larisa A. Chipiga**

Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev

**Address for correspondence:** Mira str., 8, Saint-Petersburg, 197101, Russia; E-mail: larisa.chipiga@gmail.com

**Information about the personal contribution of the authors to the work on the article**

Chipiga L.A.– scientific management of the study, determination of the aim of the study, development of the study design, formulation of the scientific conjectures, processing, and analysis of results, writing the text of the article.

Zvonova I.A.– search and analysis of literature, analysis and interpretation of the results, editing the text of the article.

Vodovatov A.V.– development of the study design, analysis and interpretation of the results, discussion of the results.

Petryakova A.V.– search and analysis of literature, calculations, description of materials and methods, translation.

Stanzhevsky A.A.– search and analysis of literature, description of current state of nuclear medicine in Russia and issue for the study.

Vazhenina D.A.– analysis of the results.

Smoliarchuk M.Ya.– analysis of the results.

Ryzhov S.A.– analysis of the results.

**Acknowledgements**

The authors express their gratitude to the domestic specialists in nuclear medicine who hosted the discussion of this problem at numerous round tables and conferences.

**Information about the conflict of interest**

The authors have no conflicts of interest to disclose.

**Information about the source of funding**

The work was performed as a part of the program of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing “Development and scientific justification of a set of measures to ensure radiation protection in nuclear medicine”.

**References**

1. Balonov MI, Golikov Vy, Zvonova IA. Radiological Criteria for Patient Release from Clinic after Radionuclide Therapy of Brachytherapy with Sealed Source Implantation. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2009;2(4): 5-9. (In Russian).
2. Zvonova I, Balonov M, Golikov V. Release criteria for patients having undergone radionuclide therapy and criteria for their crossing the state border of the Russian Federation. *Radiation Protection Dosimetry*. 2011;147(1-2): 254-257. doi: 10.1093/rpd/ncr308.
3. International Atomic Energy Agency, Release of Patients After Radionuclide Therapy, Safety Reports Series No. 63, IAEA, Vienna; 2009.
4. International Atomic Energy Agency. Radiation protection and safety of radiation sources: international basic safety standards. Interim edition. Safety Standards Series No. GSR Part 3 (interim). IAEA, Vienna; 2011.
5. International Commission on Radiological Protection. Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. ICRP Publication 94. *Annals of the ICRP*. 2004. 34(2).
6. European Commission. Radiation protection following 131I-therapy. Exposures due to out-patients or discharged in-patients. Radiation Protection 97. Directorate General for Environment Nuclear Safety and Civil Protection, Brussels; 1998.
7. U.S. Nuclear regulatory commission. Draft regulatory guide DG-8057. “Release of patients administered radioactive material”, Washington, DC; 2019.
8. Narkevich BYa, Lysak YuV. Radiation Safety in the Outpatient Regimen for the Use of Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost =*

- Medical Radiology and Radiation Safety*. 2015;60(4): 27-35. (In Russian).
9. Vorontsova MS, Karmakova TA, Pankratov AA, Kaprin AD. Current Trends in Targeted Radionuclide Therapy Development. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;6: 63-70. (In Russian) DOI: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-6-63-70>.
10. Chernov VI, Bragina OD, Siniilkin IG, Titskaya AA, Zelchan RV. Radioimmunotherapy in the Treatment of Malignancies. *Siberian journal of oncology*. 2016;15(2): 101-106. (In Russian) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-101-106>.
11. International Commission on Radiological Protection. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. ICRP Publication 107. *Annals of the ICRP*. 2008; 38 (3).
12. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, et al. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in <sup>177</sup>LuPSMA-targeted therapies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging research*. 2018;8(1): 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0386-4>.
13. Demir M, Abuqbeith M, Uslu-Beşli L, Yıldırım, Ö, Yeyin N, et al. Evaluation of radiation safety in <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *Journal of Radiological Protection*. 2016;36(2): 269–278. doi:10.1088/0952-4746/36/2/269.
14. Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, Chen X, Müller D, Baum RP. Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Using <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T and <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Safety, Biodistribution, and Dosimetry. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022; 63:1199–1207. DOI: 0.2967/jnumed.121.262713.
15. Krylov VV, Legkodimova NS, Kochetova TYu, Petriev VM, Sigov MA, Tishchenko VK, et al. Radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTA-PSMA in metastatic castration-resistant prostate cancer. Pharmacokinetics, safety, antitumour efficacy. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2022;13(4): 75-85. (In Russian) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-75-85>.
16. Wehrmann C, Senfleben S, Zachert C, Muller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu DOTA-TATE and <sup>177</sup>Lu DOTA-NOC. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*.2007;22(3): 406–16.
17. Levart D, Kalogianni E, Corcoran B, et al. Radiation precautions for inpatient and outpatient <sup>177</sup>Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Physics*. 2019;6: 7. <https://doi.org/10.1186/s40658-019-0243-1>.
18. Jacobsson L, Mattsson S, Johansson L, Lindberg S, Fjglling M. Biokinetics and dosimetry of <sup>31</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG). Proc. Fourth ht. Rndiophnrmuceutical Dosimetry Symposium. Oak Ridge 1985, Oak Ridge Assoc. Universities CONF-851113, Oak Ridge National Laboratories, Oak Ridge, Tennessee. 1986. P. 389-398.
19. International Commission on Radiological Protection. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. *Annals of the ICRP*. 1988;18 (1-4).
20. Gear J, Chiesa C, Lassmann M, et al. EANM Dosimetry Committee. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for 131I mIBG treatment of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Physicss*. 2020;7(1): 15. doi: 10.1186/s40658-020-0282-7.
21. Zvonova IA, Likhtarev IA, Nikolaeva AA. Thyroid irradiation accompanying radioiodine examination of patients with thyroid diseases. *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology*. 1982; 4: 42-44 (In Russian).
22. Trukhin A.A. Methods and tools for improving of diagnostic and treatment efficiency in the hardware complex of thyrotoxicosis radioiodine therapy [abstract of PhD thesis]. Moscow; 2022.

23. IAEA-TECDOC-1608. Nuclear Medicine in Thyroid Cancer Management: A Practical Approach IAEA, Vienna; 2009, P.141.
24. Radionuclide diagnostics for practitioners. Ed. Yu.B. Lishmanova, V.I. Chernov. Tomsk: STT; 2004. P. 317-319. (In Russian).
25. Chipiga LA, Vodovатов AV, Zvonova IA, Stanzhevsky AA, Petryakova AV, Anokina EE, et al. Management of biological waste of patients after radionuclide therapy. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2022;15(2): 19-30. (In Russian) <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-2-19-30>.
26. Chipiga LA, Vodovатов AV, Petryakova AV, Zvonova IA, Stanzhevsky AA, Maistrenko DN, et al. Justification of differential approach to management of patient biological waste in nuclear medicine departments. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2022;15(4):34-44. (In Russian) <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-4-34-44>.
27. Gleisner KS, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of <sup>177</sup>Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022;49(6): 1778-1809. doi: 10.1007/s00259-022-05727-7.
28. Stanzhevsky AA, Maistrenko DN, Vazhenina DA, Sysoev DS, Vodovатов AV, Chipiga LA, et al. Methods of dosimetry-based treatment planning in radiopharmaceutical therapy. Part 2: Planning levels. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2022;13(4): 16-26. (In Russian) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-16-26>.
29. Sgouros G, Bolch WE, Chiti A, et al. ICRU REPORT 96, Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. *Journal of the ICRU*. 2021; 21(1):1-212. doi: 10.1177/14736691211060117.
30. International Atomic Energy Agency, Pan American Health Organization, World Health Organization, Radiological Protection for Medical Exposure to Ionizing Radiation, IAEA Safety Standards Series No. RS-G-1.5, IAEA, Vienna; 2002.
31. International Atomic Energy Agency. Nuclear Medicine Resources Manual 2020 Edition, IAEA Human Health Series No. 37, IAEA, Vienna; 2020.
32. Gopal B. Saha. Radiation Safety in Nuclear Medicine. A Practical, Concise Guide. Springer Nature Switzerland AG, 2019; 192 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16406-5>.
33. Turner JH. Outpatient therapeutic nuclear oncology. *Annals of Nuclear Medicine*. 2012; 26: 289-97.
34. Mattsson S, Hoeschen C. Radiation Protection in Nuclear Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013; 159 p.

Received: April 27, 2023

**For correspondence: Larisa A. Chipiga** – Ph.D., research fellow, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; research fellow, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation; docent, Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Mira str., 8, Saint-Petersburg, 197101, Russia; E-mail: larisa.chipiga@gmail.com)

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9153-3061>

**Irina A. Zvonova** – Doctor of Technical Sciences, Chief Researcher of Protection Laboratory, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saint-Petersburg, Russia

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4340-8666>

**Aleksandr V. Vodovатов** – Ph.D., Head of Laboratory, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; docent, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5191-7535>

**Anastasia V. Petryakova** – acting junior researcher, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; radiation safety engineer, Saint-Petersburg City Hospital No. 40, Saint-Petersburg, Russia

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2663-9091>

**Andrey A. Stanzhevsky** – M.D., Deputy Director for Research, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>

**Daria A. Vazhenina** – M.D., Chief Researcher, Head of Laboratory of Theragnostic and Oncology, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6236-709X>

**Maksim Ya. Smoliarchuk** – Radiologist, Deputy Director of Clinical and Expert Work of “Medicine and Nuclear Technologies” LLC, President of Association of Nuclear Medicine, Moscow, Russia

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9819-8657>

**Sergey A. Ryzhov** – vice president, Association of Medical Physicists in Russia; head of the radiation safety and medical physics department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation; research fellow, Research and Practice Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies; Moscow, Russia

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0640-7368>

**For citation: Chipiga L.A., Zvonova I.A., Vodovатов A.V., Petryakova A.V., Stanzhevsky A.A., Vazhenina D.A., Smoliarchuk M.Ya., Ryzhov S.A. Improvement of the approach to definition of patient release criteria after radionuclide therapy. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2023. Vol. 16, No. 2. P. 19-31. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-2-19-31**