

## Динамика накопления и выведения $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора у больных с метастазами в кости при проведении радионуклидной терапии

Доля О.П.\*, Клепов А.Н.\*, Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Матусевич Е.С.\*

ГУ – Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск;

\* Обнинский государственный технический университет атомной энергетики (ИАТЭ), Обнинск

Исследована динамика накопления и выведения отечественного радиофармпрепарата (РФП)  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифор у 11-ти больных с метастазами в кости при проведении радионуклидной терапии. Проведены радиометрические исследования экскреции  $^{153}\text{Sm}$ . Определено эффективное время полувыведения РФП из плазмы крови и организма. Рассчитаны дозовые нагрузки на кровь, почки и стенку мочевого пузыря. Поглощенные дозы в органах и тканях при терапевтическом использовании  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора из расчета 1,0 мКи/кг массы имели широкий диапазон значений: в почках от 0,53 Гр до 3,28 Гр, в стенке мочевого пузыря от 0,12 Гр до 1,57 Гр, в крови от 0,02 Гр до 0,13 Гр. Каких-либо клинических проявлений лучевого поражения этих органов и тканей не отмечено.

### Введение

Действующие в мировой клинической практике стандартные протоколы назначения активностей для лечения онкологических больных не регламентируют проведение специальных мероприятий по дозиметрии проводимой или планируемой радионуклидной терапии (РНТ). Основные рекомендации по вводимым активностям опираются на директивы ICRP, выработанные в свое время применительно к поступлению в организм промышленных радионуклидов, представленных обычно в свободной изотопной форме. Между тем, применяемые в медицине радионуклиды в подавляющем числе случаев используются в химически связанной с носителями форме. Метаболизм таких соединений, как правило, существенно иной, чем у свободной формы радионуклида.

Кроме того, рекомендуемые данными документами методики расчета дозиметрических характеристик включают использование параметров кинетики радионуклидов, определенных по стандартным моделям. Обычно эти модели включают одно- или двухэкспоненциальные функции [3], параметры которых были в свое время подобраны (или усреднены) применительно к здоровым людям. Как показывают результаты имеющихся исследований, для пациентов с метастатическими поражениями костей параметры кинетики значительно варьируют, и в общем случае вряд ли могут быть с удовлетворительной точностью описаны стандартными моделями [5, 8].

Динамика содержания остеотропных радиофармпрепаратов (РФП) в ряде органов (плазма крови, печень, почки, мочевой пузырь) в значительной степени зависит от распространенности и функциональной активности костных метастазов, аккумулирующих препарат.

В ходе проведения РНТ с различными РФП, вводимыми по стандартным протоколам, дозовые нагрузки, приходящиеся на критические органы и ткани, зачастую оказываются сравни-

мыми с предельно допустимыми [6, 7]. Из ряда клинических исследований, проведенных за рубежом, следует, что динамика РФП в организме и формирование лучевых нагрузок на критические органы очень индивидуальны у разных пациентов [6, 7]. В этих условиях целесообразно планировать РНТ, предварительно проведя дозиметрическую оценку, исходя из условий безопасного радиационного облучения жизненно важных органов.  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифор в паллиативной терапии больных с костными метастазами также используется согласно стандартным протоколам [4]. Вводимая активность может составлять от 0,5 до 1,5 мКи/кг массы тела больного.

Настоящая разработка является первым систематическим радиометрическим исследованием  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора в динамике у онкологических больных, которым проведена и дозиметрическая оценка облучения ряда критических структур.

### Цель исследования

Исследование динамики накопления и выведения радиофармпрепарата  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифор у больных с метастазами в кости в процессе радионуклидной терапии.

### Материалы и методы

В исследуемую группу вошли 11 пациентов (8 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 19 лет до 81 года. У всех больных имелись метастазы в кости опухолей со следующими первичными локализациями: рак молочной железы – 8, рак предстательной железы – 1, рак легкого – 1, остеогенная саркома – 1. Все они получили в качестве паллиативного лечения однократное внутривенное введение  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора активностью 0,5 и 1,0 мКи/кг.

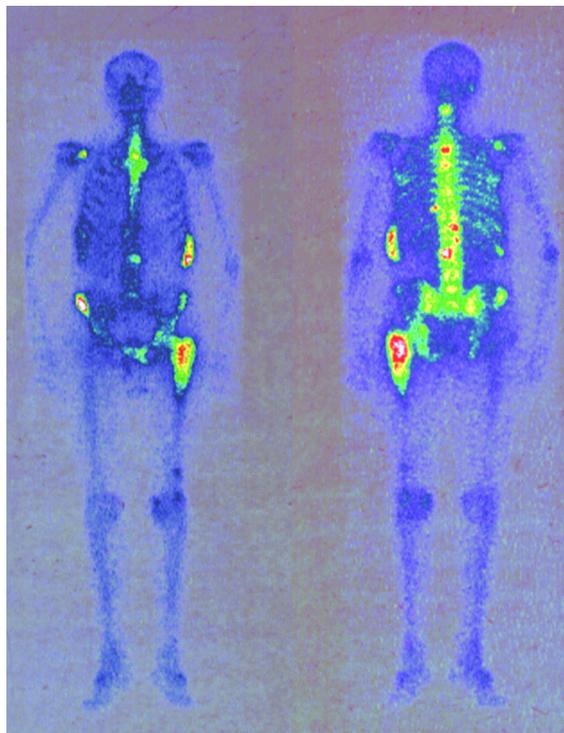
У 10 пациентов в течение двух суток после введения  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора осуществлялся порционный сбор мочи (через каждые 6 часов) с последующей радиометрией в колодезном счетчике (доз-калибратор «Atomlab-100»). У одного пациента в течение двух суток был выполнен ряд последовательных сцинтиграфических исследований (через каждые 4-8 часов) на гамма-камере «Sophy-camera DSX» (Sopha Medical Vision, Франция). Количество выделенного  $^{153}\text{Sm}$  у него определялось путем вычитания остаточной активности, определяемой при сцинтиграфии.

Радионуклид  $^{153}\text{Sm}$  имеет период полураспада 46,7 часа. Испускает  $\beta$ -частицы с максимальной энергией 810 кэВ (средняя энергия  $\bar{E}_{\beta}=225$  кэВ) и средней длиной пробега 3,1 мм – в мягкой ткани и 1,7 мм – в костной ткани, и  $\gamma$ -кванты с энергиями 69,7 кэВ и 103 кэВ и выходами 5,4 % и 28,4 % соответственно.

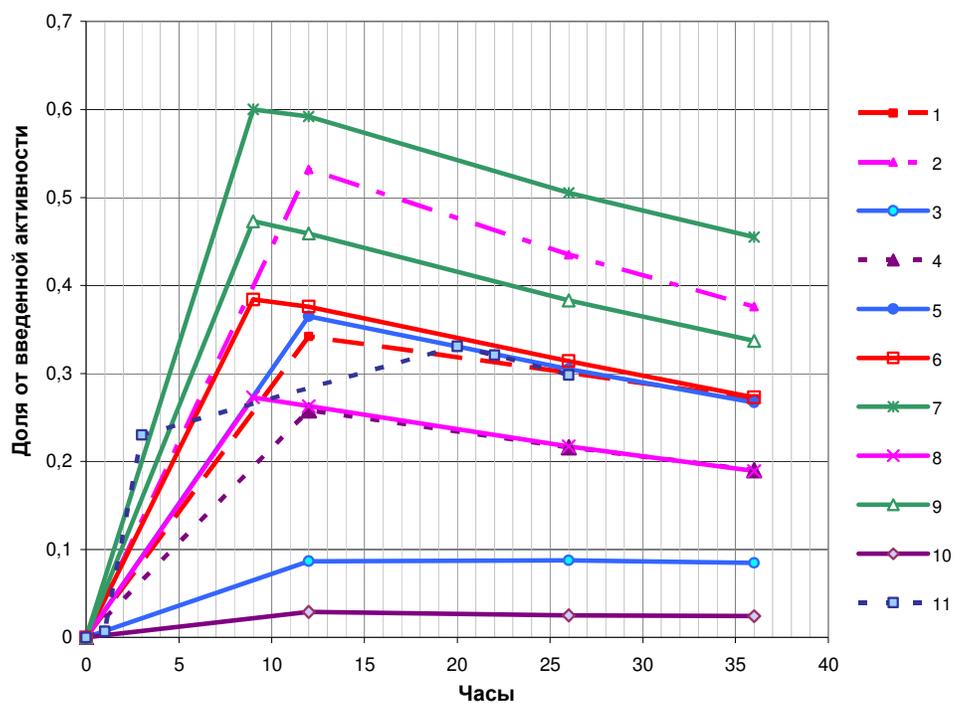
### Результаты

После внутривенного введения  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифор накапливался в костной системе, преимущественно в метастатических очагах. Интенсивность очагового накопления отличалась широкой вариабельностью. На рис. 1 представлен пример накопления  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора у больного раком предстательной железы с множественными метастазами в кости.

На рис. 2 представлены графики выведения  $^{153}\text{Sm}$  из организма пациентов.



**Рис. 1.** Сцинтиграмма скелета больного раком легкого с множественными метастазами в кости (позвоночник, кости таза). Слева – вид спереди, справа – вид сзади.



**Рис. 2.** Экскреция <sup>153</sup>Sm у различных пациентов по результатам радиометрии мочи.

Континуальная аппроксимация полученных дискретных временных данных производилась с использованием трехэкспоненциальных представлений экспериментальных зависимостей по типовым алгоритмам, используемых в аналогичных исследованиях [1, 2]. Такие аппроксимации систематически применяются в дозиметрии облучения организма человека, при этом используются биокинетические модели и схемы, принятые для изучения динамики инкорпорированных радионуклидов [3].

Параметры экспоненциальных аппроксимаций определялись с помощью численного метода нелинейной регрессии, представленного в [2]. При этом в плазме крови динамика активности описывается одноэкспоненциальной функцией:

$$P(t) = P_0 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1\text{эфф}}} t}, \quad (1)$$

здесь  $P_0$  – константа нормировки на величину введенной активности. Далее принимается  $P_0=1$ .

Динамика активности в костной ткани (суммарно в здоровой и пораженной метастазами) описывается функцией:

$$B(t) = B_1 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1\text{эфф}}} t} + B_2 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{2\text{эфф}}} t} + B_3 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} t}, \quad (2)$$

где  $B_2 \equiv 0$ ;

в почках:

$$H(t) = H_1 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1\text{эфф}}} t} + H_2 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{2\text{эфф}}} t} + H_3 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} t}; \quad (3)$$

в мочевом пузыре:

$$U(t) = U_1 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1\text{эфф}}} t} + U_2 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{2\text{эфф}}} t} + U_3 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}} t}, \quad (4)$$

где функции  $P(t)$ ,  $B(t)$ ,  $H(t)$ ,  $U(t)$  – даны в долях от введенной активности;  $T_{1\text{эфф}}$  – период полувыведения препарата из плазмы крови,  $T_{2\text{эфф}}$  – период полувыведения препарата из организма,  $T_{1/2}$  – период полураспада  $^{153}\text{Sm}$ .

$$\Delta_k = 4,77 \left[ \frac{z \cdot \Gamma p}{\text{мКи} \cdot \text{ч}} \right] - \text{константа равновесной дозы } \beta\text{-спектра излучения.}$$

Доза на кровь определяется излучением активности в плазме (принимается во внимание только вклад от  $\beta$ -спектра):

$$D_{\text{blood}} = \frac{A_0 \cdot \Delta_k \int_0^{\infty} P(\tau) d\tau}{M_{\text{blood}}}, \quad (5)$$

где  $A_0$  – введенная лечебная активность,  $M_{\text{blood}}$  – масса крови пациента, принимается 7 % от массы тела пациента в соответствии с рекомендациями [3].

Доза на почки:

$$D_{\text{kid}} = A_0 \int_0^{\infty} H(\tau) d\tau \cdot S_{(\text{kid}, \text{kid})}, \quad (6)$$

где  $S_{(\text{kid}, \text{kid})}$  – S-фактор для почек [9].

Доза на стенку мочевого пузыря определяется по формуле:

$$D_{bladder} = A_0 \sum_{i=1}^{N_{cikli}} \Delta U_i(\Delta t_{cikli}) \cdot S_{(blad,blad)}, \quad (7)$$

где  $\Delta U_i(\Delta t_{cikli})$  – цикловое накопление активности в мочевом пузыре,  $\Delta t_{cikli}=4,8$  часа – цикловое время накопления активности;  $S_{(blad,blad)}$  – S-фактор для стенки мочевого пузыря [9].

Расчетные результаты: по параметрам кинетики РФП в организме –  $T_{1эфф}$ ,  $T_{2эфф}$ ;  $B^{max}$ ,  $H^{max}$ ,  $U^{max}$  – максимальные значения функций кинетики в органах, реализованные с учетом распада радионуклида в соответствующие максимальные времена  $(t_{max}^b)$ ,  $(t_{max}^h)$ ,  $(t_{max}^u)$ ; дозы на критические органы пациентов представлены в табл. 1.  $U^{max}$  – условная величина кривой накопления суммарной активности в моче (полной величины экскреции активности из организма), она не учитывает циклическое выведение препарата из мочевого пузыря. Соответствующие предельные по группе больных кинетические зависимости представлены на рис. 3-4. Кривые кинетики остальных пациентов укладываются в промежуток между максимальными и минимальными значениями.

Таблица 1

**Расчетные значения параметров накопления-выведения  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора  
и поглощенных доз в организмах пациентов**

Пациент	Введенная активность, мКи	$T_{1эфф}$ , ч	$T_{2эфф}$ , ч	$B^{max}$ $(t_{max}^b)$	$H^{max}$ $(t_{max}^h)$	$U^{max}$ $(t_{max}^u)$	$D_{blood}$ , Гр	$D_{kid}$ , Гр	$D_{bladder}$ , Гр
1.	90	0,59	1,51	0,64 (3,7 ч)	0,17 (1,3 ч)	0,27 (8,7 ч)	0,06	1,27	1,10
2.	90	1,10	1,10	0,49 (6,1 ч)	0,16 (1,6 ч)	0,38 (9,0 ч)	0,13	1,31	1,49
3.	40	0,31	3,30	0,52 (2,2 ч)	0,36 (1,2 ч)	0,34 (14,1 ч)	0,02	1,18	0,65
4.	60	1,17	1,17	0,32 (6,5 ч)	0,23 (1,7 ч)	0,54 (9,4 ч)	0,13	1,31	1,39
5.	80	0,37	3,65	0,92 (2,6 ч)	0,03 (1,3 ч)	0,03 (15,2 ч)	0,04	0,39	0,12
6.	80	0,76	2,24	0,62 (4,6 ч)	0,18 (1,8 ч)	0,26 (11,7 ч)	0,09	1,49	0,79
7.	55	0,23	2,67	0,23 (1,8 ч)	0,60 (0,9 ч)	0,60 (11,9 ч)	0,03	3,28	1,57
8.	70	0,34	2,10	0,41 (2,4 ч)	0,40 (1,1 ч)	0,47 (10,3 ч)	0,04	2,47	1,53
9.	30	0,51	5,78	0,81 (3,3 ч)	0,11 (2,0 ч)	0,09 (20,2 ч)	0,03	0,71	0,14
10.	80	0,91	2,10	0,50 (5,3 ч)	0,23 (2,0 ч)	0,36 (11,5 ч)	0,11	2,22	1,26
11.	35	1,17	1,17	0,49 (6,3 ч)	0,16 (1,7 ч)	0,38 (9,2 ч)	0,05	0,53	0,56

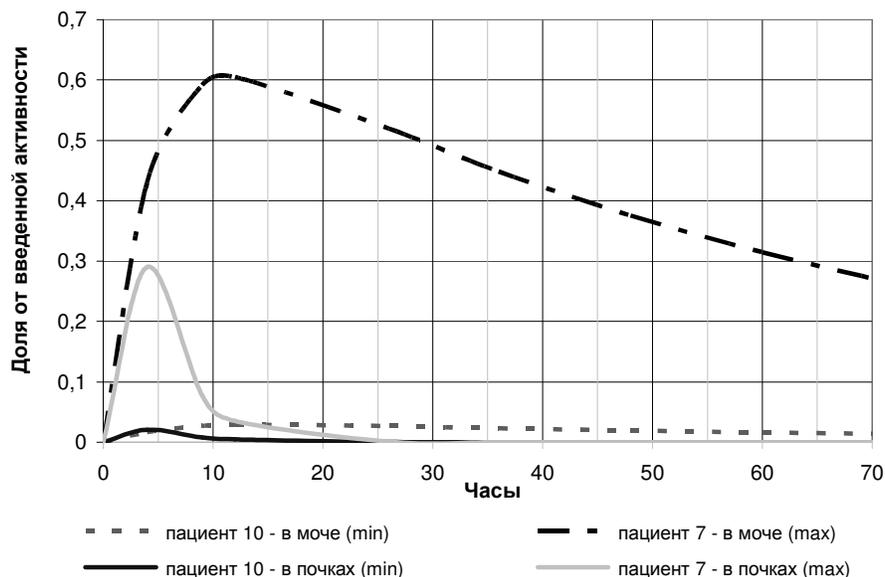
Таблица 2

**Средние значения (отмечены сверху чертой) параметров накопления-выведения  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора и поглощенных доз в организмах пациентов**

$\bar{T}_{1\text{эфф}}$ , ч	$\bar{T}_{2\text{эфф}}$ , ч	$\bar{B}^{\text{max}}$ ( $\bar{t}_{\text{max}}^b$ )	$\bar{H}^{\text{max}}$ ( $\bar{t}_{\text{max}}^h$ )	$\bar{U}^{\text{max}}$ ( $\bar{t}_{\text{max}}^u$ )	$\bar{D}_{\text{blood}}$ , Гр	$\bar{D}_{\text{kid}}$ , Гр	$\bar{D}_{\text{bladder}}$ , Гр
0,68	2,43	0,54 (4,07 ч)	0,24 (1,51 ч)	0,34 (11,93 ч)	0,07	1,47	0,96

Расчетные значения  $T_{1\text{эфф}}$  заполнили диапазон [0,31-1,17] часа,  $T_{2\text{эфф}}$  – [1,10-5,78] часа. Максимальное накопления РФП в костной ткани (суммарно в здоровой и пораженной тканях) варьирует от 0,23 до 0,92, т.е. 23-92 % от введенной активности (медиана – 0,54 или 54 %), время максимального накопления от 1,8 до 6,5 часов (медиана – 4,07 часа); максимум накопления препарата в почках от 0,03 до 0,60, (медиана – 0,24), время максимального накопления от 0,9 до 2,0 часов (медиана – 1,51 часа); максимум накопления активности в мочевом пузыре от 0,03 до 0,60 (медиана – 0,34), время максимального накопления от 9,0 до 20,2 часов (медиана – 11,93 часа). На рис. 3 показана динамика  $^{153}\text{Sm}$  в почках и в моче пациентов после введения  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора (минимальные и максимальные значения).

На рис. 4 показана динамика содержания  $^{153}\text{Sm}$  в плазме крови и костной ткани больных в различное время после введения  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора.



**Рис. 3.** Динамика содержания  $^{153}\text{Sm}$  в почках и в моче пациентов после введения  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора (случаи с минимальными и максимальными уровнями накопления).

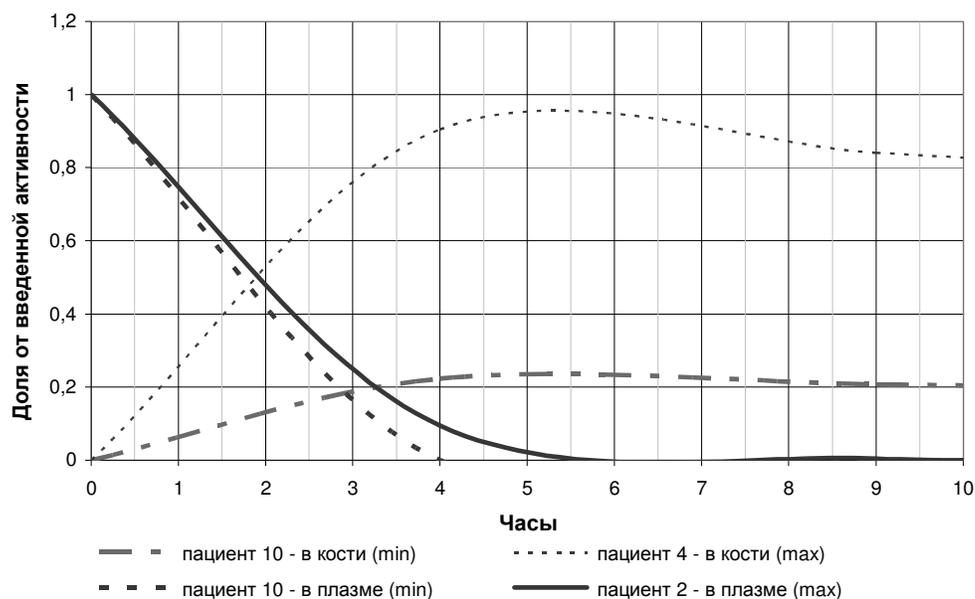


Рис. 4. Динамика содержания  $^{153}\text{Sm}$  в плазме крови и костной ткани.

## Обсуждение

Результаты проведенных исследований подтверждают значительные различия в динамике накопления и выведения РФП у разных пациентов. Так, эффективное время полувыведения активности  $T_{1\text{эфф}}$  из плазмы может различаться в пять раз (0,59 и 2,98 часа). То же самое можно наблюдать и в отношении клиренса РФП из организма. Период полувыведения варьирует от 0,12 часа до 0,63 часа, причем крайние значения не обязательно соответствуют крайним значениям  $T_{1\text{эфф}}$  у тех же самых пациентов (см. табл. 1). Последнее показывает, что выведение остеотропных РФП из плазмы крови и через мочевыводящие пути – процессы, не находящиеся в прямой зависимости друг от друга. Особенности динамики остеотропных РФП в плазме определяются уровнем и скоростью захвата его костной тканью. Расчетные результаты подтверждают, что время полувыведения  $T_{1\text{эфф}}$  не находится в прямой зависимости от объема поражения и функциональной активности метастазов. Например, у пациента (10) с максимальным уровнем накопления РФП в костях  $B^{\text{max}}=0,92$  наблюдается не самое низкое значение  $T_{1\text{эфф}}=1,88$  час, в то время как у пациента (7) с минимальным накоплением  $B^{\text{max}}=0,23$  наблюдается наименьшее время выведения из плазмы.

Кинетика  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора у больных с множественными костными метастазами – процесс весьма специфичный для каждого больного. Вариации поглощенных доз в крови

(от 0,02 Гр до 0,13 Гр) и почках (от 0,53 Гр до 3,28 Гр) могут отличаться у разных пациентов в шесть раз, в стенке мочевого пузыря (от 0,12 Гр до 1,57 Гр) – в 13 раз.

Несмотря на разнообразие во всех указанных критических органах, полученные лучевые нагрузки оказались вполне умеренными. Причем, в крови они значительно меньше допустимого предельного уровня облучения 2 Гр [3]. В почках также реализовались достаточно безопасные дозы. Для подтверждения этого достаточно указать, что в клинике при терапии  $^{186}\text{Re}$  костных метастазов [7], оцененные дозы достигали 12,5 Гр, причем без каких-либо отмеченных последствий такого избыточного облучения. В мочевом пузыре исследованных больных сформировались вполне безопасные дозы. Они значительно ниже уровня  $3,6 \pm 1,5$  Гр, который был отмечен у пациентов с метастазами в кости, подвергнутых лечению  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  [6], и также без каких-либо проявлений лучевого поражения этих критических тканей.

### Выводы

Кинетика  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора у больных с множественными костными метастазами весьма индивидуальна для каждого пациента. Вариации поглощенных доз в крови (от 0,02 Гр до 0,13 Гр), почках (от 0,53 Гр до 3,28 Гр), в стенке мочевого пузыря (от 0,12 Гр до 1,57 Гр). Эти показатели ниже предельно допустимых значений, что обеспечивает безопасность проведения радионуклидной терапии  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифором.

## Литература

1. **Доля О.П., Матусевич Е.С., Клепов А.Н.** Экспериментально-расчетные дозиметрические исследования в радионуклидной терапии больных с костными метастазами //Радиационная защита и радионуклидная безопасность в ядерных технологиях: Тез. докл. Российской науч. конф., IX: - Обнинск, 2006. - С. 400-402.
2. **Клепов А.Н., Кураченко Ю.А., Левченко В.А., Матусевич Е.С.** Применение методов математического моделирования в ядерной медицине /Под ред. докт. физ.-мат. наук Е.С. Матусевича. - Обнинск, 2006. - 204 с.
3. Пределы поступления радионуклидов для работающих с ионизирующим излучением. Публикация 30 МКРЗ. - М.: Энергоатомиздат, 1982.
4. **Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я., Крылов В.В., Кодина Г.Е.** Паллиативная терапия самарием-оксабифором,  $^{153}\text{Sm}$ , при метастатических поражениях костей //Мед. радиология и радиационная безопасность. - 2002. - № 5. - С. 61-68.
5. **Buffa F.M., Flux G.D., Guy M.J. et al.** A Model-based Method for the Prediction of Whole-body Absorbed Dose and Bone Marrow Toxicity //Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imagines. - 2003. - V. 30. - P. 1114-1124.
6. **Eary J.F., Collins C., Stabin M. et al.** Samarium-153-EDTMP Biodistribution and Dosimetry Estimation //J. Nucl. Med. - 1993. - V. 34, N 7. - P. 1031-1036.
7. **Graham M.C., Scher H.I., Boalin G. et al.** Rhenium-186-labeled Hydroxyethylidene Diphosphonate Dosimetry and Dosing Guidelines for the Palliation of Skeletal Metastases from Androgen-independent Prostate Cancer //Clinical Cancer Research. - 1999. - V. 5. - P. 1307-1318.
8. **Lewington V.L.** Cancer Therapy Using Bone-seeking Isotopes //Phys. Med. Biol. - 1996. - V. 41. - P. 2027-2042.
9. **Logan K.W., Volkert W.A., Holmes R.A.** Radiation Dose Calculations in Persons Receiving Injection of Samarium-153-EDTMP //J. Nucl. Med. - 1987. - V. 28, N. 4. - P. 505-509.

### **Dynamics of uptake and excretion of $^{153}\text{Sm}$ -oxabifor in patients with bone metastases in the performance of radionuclide therapy**

**Dolya O.P.\*, Klepov A.N.\*, Krylov V.V., Drozdovsky B.Ya., Matusевич E.S.\***

Medical Radiological Research Centre of RAMS, Obninsk;

\* Obninsk State Technical University for Nuclear Power Engineering (IATE), Obninsk

The dynamics of  $^{153}\text{Sm}$ -oxabifor uptake and excretion was studied in 11 patients with bone metastases in the performance of radionuclide therapy. Radiometry of  $^{153}\text{Sm}$  excretion was undertaken. Effective half-life of  $^{153}\text{Sm}$ -oxabifor in the blood plasma and whole body was determined. Doses to blood, kidneys and urinary bladder wall were estimated. The absorbed doses from  $^{153}\text{Sm}$ -oxabifor in organs and tissues show a wide spread: (0.53-3.28) Gy for kidneys; (0.12-1.57) Gy for urinary bladder; (0.02-0.13) Gy for blood. No symptoms of radiation-induced lesions of organs and tissues were observed.