

На правах рукописи
УДК 577.34

ВЛАСОВА
Оксана Петровна

**МЕТОД ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАРАМЕТРОВ
МЕТАБОЛИЗМА ЙОДА И РАСЧЕТ ПОГЛОЩЕННЫХ ДОЗ
ПРИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ¹³¹I**

03.01.01 – радиобиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва 2010

Работа выполнена на кафедре ядерной физики факультета естественных наук ИАТЭ филиал НИЯУ МИФИ, Обнинск.

Научный руководитель:

Доктор физико-математических наук, профессор

Матусевич Евгений Сергеевич

Официальные оппоненты:

Доктор биологических наук, профессор

Мамихин Сергей Витальевич

Доктор физико-математических наук, профессор,

Черняев Александр Петрович

Ведущая организация: РОНЦ им. Н. Н.Блохина, г. Москва

Защита состоится « 8 » апреля 2010 года в 15 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д **501.001.65** при Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, дом 1, биологический факультет, ЛИК, новая аудитория.

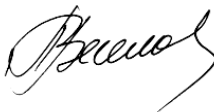
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Отзывы просим присылать по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, МГУ, Биологический факультет, Веселовой Т.В. Факс: (495) 939-11-15

Автореферат разослан « » марта 2010 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета
доктор биологических наук



Веселова Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Патология щитовидной железы встречается примерно у 8% взрослого населения земного шара, наибольшую распространенность (~90%) имеют доброкачественные очаговые изменения [Можжухина, 2004; Наркевич, Костылев, 2006]. Крупнейшее в Европе двадцатилетнее исследование “Whickham survey” обнаружило тиреотоксикоз у 2% взрослых женщин, этот показатель в 10 раз выше, чем у мужчин [Данилова, 2006; Andrei Iagagu, 2007].

Одним из основных методов лечения тиреотоксикоза является радионуклидная терапия с ^{131}I , которая основана на особенности щитовидной железы накапливать значительную часть йода, поступающего в организм [Лиденбратен, Королюк, 2000]. Лечебное действие ^{131}I основано на разрушении β -частицами гиперплазированной тиреоидной ткани. Радиойодтерапия приводит к нормализации функции и уменьшению размеров ЩЖ [Цыб, 2009].

В мировой клинической практике существует три подхода к назначению активности ^{131}I при радиойодтерапии щитовидной железы:

1) введение стандартной активности ^{131}I пациентам. Оптимальное количество радиоактивного йода, требуемое на курс радиойодтерапии, в различных лечебных учреждениях варьирует от 1,8 до 30,2 мКи.

2) назначение ^{131}I пациенту, опираясь на массу его ЩЖ, а также с учетом массы железы и накопления в ней йода через 24 часа после введения радиофармпрепарата, рассчитанное по стандартным формулам (Маринелли, Дж. Хайна и Г. Браунелла и др.).

3) назначение ^{131}I по поглощенной дозе в ЩЖ больного [Мироевская, 2003, Andrei Iagagu, 2007]. Данный способ назначения активности ^{131}I опирается на диагностические исследования функциональных характеристик ЩЖ больных и требует некоторого времени для проведения дозиметрического планирования.

Основной радиобиологической проблемой при проведении индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии (ИДПР) является обеспечение достаточной поглощенной дозы в пораженном органе (щитовидной железе) путем назначения соответствующей лечебной активности радиофармпрепарата [Vockish, 1993; Мироевская, 2003].

Несмотря на то, что уровень современного инструментального и методического обеспечения вполне позволяет реализовать ИДПР, последнее большинством клиницистов все еще осуществляется весьма консервативными способами по стандартным формулам, которые дают значи-

тельный разброс в формируемых поглощенных дозах. [Древаль, 2007; Pat B. Zanzonico, 2000].

Еще одна проблема заключается в том, что различие в функциональной активности долей щитовидной железы, или наличие активных автономных образований при узловом зобе, требует дифференцированного подхода к оценке накопления и выведения радиоiodа при проведении ИДПР, поскольку этим различием может быть обусловлено существенное отклонение величины формирующейся локальной поглощенной дозы от дозы, интегрально усредненной по всей щитовидной железе [Siegel, Thomas, 1999, Гарбузов, 2005]

И последнее, на сегодняшний день не представляется возможным однозначно связать величину введенной в организм пациента активности радиофармпрепарата с, формирующейся в щитовидной железе, поглощенной дозой и толерантной дозой на красный костный мозг.

Цель работы – разработка метода идентификации параметров метаболизма йода и расчет поглощенных доз при радионуклидной терапии щитовидной железы с ^{131}I .

Задачи

1. разработать расчетно-экспериментальную методику определения объемного распределения ^{131}I в щитовидной железе пациентов;
2. изучить влияние неравномерности этого распределения на формируемое поле поглощенных доз в объеме щитовидной железы;
3. оценить лучевую нагрузку на (красный костный мозг) и все тело пациентов;

Научная новизна работы

1. Разработана камерная модель, позволяющая на основании экспериментальных данных идентифицировать параметры накопления-выведения радиоiodа в организме больных для оценки уровней накопления активностей в щитовидной железе, в крови и в теле пациентов.
2. Впервые были использованы скинтиграфические исследования пространственного распределения радиоiodа в области шеи пациентов для дифференцированного расчета поглощенных доз в объеме щитовидной железы.
3. В ряде случаев установлена значительная разница накопления радиоiodа в долях щитовидной железы и в величине формируемых поглощенных доз. Установлено, что более половины пациентов, получивших поглощенные дозы в щитовидной железе выше 150 Гр (стандарт в РИТ), получили рецидив заболевания после первого курса радиоiodтерапии. Также установлено, что время максимального накопления

йода в ЩЖ для пациентов с ДТЗ варьирует в широких пределах: от 3 до 11 часов, а не составляет величину 24 часа, как это было принято считать при назначении лечебной активности йода.

Практическая ценность работы

1. Разработанный программно-математический комплекс по расчету накопленной в щитовидной железе активности радиойода позволяет получить в рамках дозиметрического планирования необходимую информацию об индивидуальной терапевтической активности по каждому больному.

2. Индивидуальный подход к определению рекомендуемой лечебной активности ^{131}I пациенту позволяет оптимизировать лучевую нагрузку на красный костный мозг, тело пациента и на персонал лечебного учреждения.

3. Возможность предварительной оценки поглощенной дозы, знание и учет факторов, влияющих на формирование и характер распределения поглощенных доз, обеспечивает адекватную диагностику и терапию пациентов с неонкологическими заболеваниями щитовидной железы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработана и опробована камерная модель для идентификации параметров накопления-выведения радиойода в организме пациентов с неонкологическими заболеваниями щитовидной железы;

2. На базе дозиметрического оборудования с использованием камерного моделирования создана расчетно-экспериментальная методика определения объемного распределения ^{131}I в щитовидной железе пациентов.

3. Исследована неравномерность формируемых дозовых нагрузок на доли щитовидной железы и определена лучевая нагрузка на красный костный мозг.

Апробация работы

Основные материалы диссертации были доложены на конференциях, в том числе и с международным участием: VIII Международная конференция «Безопасность АЭС и подготовка кадров», г.Обнинск, ИАТЭ, 2003г., II Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2005», г.Москва, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, МГУ, 2005г., V Международный симпозиум «Актуальные проблемы дозиметрии», г.Минск, МГЭУ им. А.Д.Сахарова, 2005г., 9th SAC Seminar on NEW TRENDS ON POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) Physics, Radiochemistry, Modeling, Pharmacology and Clinical applications. St. Petersburg, 2006г., конференция «Физико-технические проблемы гарантии качества лучевой терапии» г. Обнинск: ГУ – МРНЦ РАМН,

2006 г., IV Всероссийская Научно-Практическая Конференция с Международным Участием «Интервенционная радиология, ядерная медицина и новейшие неинвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы», г.Москва, 2006 г., IX Российская научная конференция, «Радиационная защита и радионуклидная безопасность в ядерных технологиях», г. Обнинск, ФЭИ, 2006 г., VI Международная конференция «Ядерная и радиационная физика», г. Алматы, Республика Казахстан, 2007г., X Международная конференция «Безопасность АЭС и подготовка кадров», г.Обнинск, ОГТУАЭ, 2007 г., Всероссийский конгресс радиологов с международным участием «Организационные, медицинские и технические аспекты радиологии», г. Москва, 2008 г., III Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине», г.Москва, МОНИКИ, 2008 г, Научная сессия НИЯУ МИФИ-2010 «Моделирование распределения поглощенных доз в щитовидной железе и критических органах при радиойодтерапии неонкологических заболеваний», г.Москва, МИФИ, 2010 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 20 работ (3 статьи в журналах из списка ВАК).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав и списка литературы. Содержит 124 страницы текста, 50 рисунков и 14 таблиц. Список литературы включает 101 наименование, из них 47 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении описывается цель работы, показывается ее актуальность и практическая значимость для решения задачи о распределении поглощенной дозы в объеме щитовидной железы при радионуклидном лечении последней радиофармпрепаратами на основе радиоактивных изотопов йода; необходимость индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии для каждого конкретного пациента с неонкологическим заболеванием щитовидной железы.

В первой главе представлен обзор литературы по теме диссертационной работы. Рассмотрены различные методы камерного моделирования метаболизма йода в щитовидной железе. Описан механизм формирования неоднородного распределения активности в объеме щитовидной железы (ЩЖ) и приведены оценки лучевой нагрузки на критические органы при радиойодтерапии по широко применяемым в настоящее время моделям.

Вторая глава посвящена получению экспериментальных данных. Описана методика радиометрического обследования пациентов и методика обследования на гамма-камере.

Данные по 14 пациентам, обследованных на гамма-камере MB 9200 были получены автором в результате экспериментальных измерений в отделении «радионуклидной диагностики» МРНЦ РАМН (г. Обнинск) и отделении «радиохирургического лечения открытыми радионуклидами» МРНЦ РАМН в 2004–2005 годах.

Изучалось накопление радиойода (раствора Na^{123}I) в щитовидной железе больных.

Выбор изотопа ^{123}I для исследования на гамма-камере обусловлен тем, что он обладает рядом преимуществ по сравнению с ^{131}I : 1) более низкой дозовой нагрузкой на персонал и организм пациента в целом; 2) характеристики основной гамма линии ^{123}I близки к $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (наиболее часто используемому в данной клинике радиофармпрепарату), поэтому обследование на гамма-камере более информативно (для ^{131}I пришлось бы менять низкоэнергетический коллиматор на коллиматор средних энергий, чтоб свести к минимуму эффект проникновения излучения через свинцовые перегородки – септы).

Пациент располагался под детектором на расстоянии 30 см от поверхности коллиматора. Поле зрения детектора камеры позиционировали в область шеи пациента. Продолжительность одного исследования составляла 60 секунд. Фиксировались фронтальная и боковая проекции сканирования. Для исключения негативного влияния на процесс метаболизма радиойода большим рекомендовалось не принимать за 5–7 дней до исследования гормональные препараты, а йодсодержащие лекарства и продукты – за 3–4 недели. Водный раствор препарата Na^{123}I с активностью 50-70 МБк вводили пациентам per os натошак.

Калибровочные измерения проводили на базе фантома, содержащего водный раствор Na^{123}I той же активности, что вводили пациентам. Применяемый фантом представлял собой флакон из тканеэквивалентного материала цилиндрической формы внешним диаметром 3 см, толщиной стенок 0,15 см и высотой 5 см, по существу, он мог использоваться в качестве упрощенного фантома ЩЖ. Фантом устанавливали на том же расстоянии от детектора камеры, что и шея пациента. Исследования щитовидной железы пациентов на гамма-камере проводили в течение 2–6 дней (от трех до семи измерений).

Автономную обработку скинтиграфических изображений ЩЖ и определение числа зарегистрированных гамма-квантов в определенные

моменты времени в зонах интереса производили с использованием программного обеспечения SCINTI версия 4.4, разработки ООО «Гелмос». Данный комплекс позволяет определить скорости счета в выделенной, произвольным контуром, зоне интереса планарной сцинтиграфической картинки гамма-камеры.

Долю зарегистрированных фотонов, от общего числа испущенных (эффективность регистрации γ -квантов) в различные моменты времени $K(t)$ определяли следующим образом:

$$K(t) = N_{st}(t) / A_{st}(t), \quad (1)$$

$$A_{st}(t) = {}^{123}\text{I}_0 \exp(-{}^{123}\lambda t), \quad (2)$$

где $A_{st}(t)$ – активность стандарта с ${}^{123}\text{I}$ на момент времени t [Бк], $N_{st}(t)$ – скорость счета γ -квантов от фантома регистрируемая в различные моменты времени t [имп/с], ${}^{123}\text{I}_0$ – начальная активность стандарта [Бк], ${}^{123}\lambda$ – постоянная распада ${}^{123}\text{I}$ [с^{-1}].

Коэффициент эффективности – $K(t)$ – определяли по индивидуальному для каждого пациента фантому. Усредненное по пациентам и моментам времени измерения значение K , составляло: $K = (0,3 \pm 0,03) \cdot 10^{-4}$ [имп/(с·Бк)]. Малая величина дисперсии указывает на стабильность условий проведения измерений.

Полученный коэффициент эффективности K позволил пересчитать скорость счета γ -квантов в активность радиофармпрепарата ${}^{123}\text{I}$, накопленную щитовидной железой за время наблюдения в рассматриваемых зонах интереса:

$$A(t) = N(t) / K, \quad (3)$$

где $A(t)$ – активность ${}^{123}\text{I}$ в зоне интереса в момент времени t в [Бк], $N(t)$ – скорость счета гамма-камеры в зоне интереса в момент времени t в [имп/с].

Вклад в фоновую составляющую в зонах интереса определяли путем оценки счета γ -квантов от окружающих щитовидную железу тканей «single view» методом¹. Рассчитанную диагностическую активность ${}^{123}\text{I}$ в зоне интереса, с учетом поправки на фон $A_d(t)$ вычисляли следующим образом:

$$A_d(t) = A(t) \times \exp(\mu_e \times d) \times F, \quad (4)$$

где μ_e – эффективный линейный коэффициент ослабления гамма-квантов с энергией 159 кэВ в ЦЖ, он эквивалентен коэффициенту ослабления в мягкой ткани, равный $0,15 \text{ см}^{-1}$, d – глубина залегания ис-

¹ Siegel J.A., Thomas R., Stubbs J.B . MIRD Pamphlet №16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates. // J.Nucl.Med., 1999, No.40, P.37S – 61S.

точника [см], которая определялась с помощью боковой сцинтилляционной проекции ЦЖ, F – поправка на фоновую активность.

Для источника большого объема находящегося близко к поверхности поправку на фоновую активность F в зоне интереса вычисляли следующим образом:

$$F = \sqrt{\left[1 - (N_f / N_a)(1 - t_{th} / t_n)\right] \left[1 - (N_f / N_p)(1 - t_{th} / t_n)\right]}, \quad (5)$$

где N_f – скорость счета в области, смежной с областью источника, такого же размера, N_a – скорость счета в передней проекции ЦЖ, N_p – скорость счета в задней проекции ЦЖ, t_{th} – толщина источника, t_n – толщина шеи.

Посчитанная таким образом поправка F оказывается близкой к единице, и вклад фоновой составляющей не превышает 5% от общей активности ЦЖ.

Также была учтена поправка на рассеяние, составляющая для ^{123}I , низкоэнергетического коллиматора гамма-камеры и средней толщины щитовидной железы порядка 20%. Регистрация импульсов производилась в окне, ширина которого составляла $\pm 5\%$ от положения фотопика. В этом случае скорость счета импульсов от внешнего фона пренебрежимо мала.

При многократном измерении значений скорости счета гамма-камеры, проведенных для трех пациентов в определенные моменты времени, было установлено, что флуктуации скорости счета камеры не превышали 10% от среднего. Таким образом, общая погрешность измеренных данных не превышает 15%.

Предполагая, что накопление-выведение йода в ЦЖ одинаково для различных изотопов, полученные в ходе обработки значения активности для ^{123}I были прямо пересчитаны на ^{131}I по стандартной формуле:

$$A_t = A_d(t) \cdot \exp\{t \cdot ({}^{123}\lambda - {}^{131}\lambda)\}, \quad (6)$$

где A_t – активность ^{131}I в момент времени t , $A_d(t)$ – активность ^{123}I в момент времени t , ${}^{123}\lambda$ – постоянная распада ^{123}I , ${}^{131}\lambda$ – постоянная распада ^{131}I , t – время, прошедшее после введения радиофармпрепарата.

Данные измерений накопления активности в щитовидной железе на радиометре были получены для 306 пациентов в результате работы с архивным материалом историй болезней пациентов МРНЦ РАМН за 2000–2008 год. В период с 2004 года по 2005 год автор лично проводил измерения накопленной активности на радиометре некоторых пациентов.

Для всех больных в клинике МРНЦ РАМН было проведено изучение временного накопления индикаторной активности ^{131}I в ЦЖ на клини-

ческом дистанционно – сцинтиляционном устройстве «ДСУ 2-1» в интервале времени от 2 ч до 5 суток после введения РФП. Для каждого больного получены от 4 до 6 повременных измерений активности в ЩЖ.

Методика измерения активности ^{131}I , накопленной тканью ЩЖ пациента заключается в следующем. Для проведения диагностических радиометрических исследований изготавливается фантом, представляющий собой флакон из тканезквивалентного материала с водным раствором Na^{131}I , активность которого равна активности, введенной пациенту. Фантом устанавливали на том же расстоянии от ДСУ, что и шея пациента. Перед каждым измерением скорости счета от ЩЖ больного проводятся фантомные измерения.

Диагностический детектор с помощью линейки-указки располагали на расстоянии 30 см от шеи пациента и нацеливали на область ЩЖ. Фантомные измерения и радиометрические исследования больных проводились со строгим соблюдением одинаковой геометрии. Активность ^{131}I , накопленная тканями ЩЖ пациента к данному моменту времени определяли относительно «стандарта», принятого за 100% от введенной активности, с учетом фона и физического периода полураспада ^{131}I . Таким образом, измеряли величину, накопленного в ЩЖ, ^{131}I по отношению к величине активности фантома A_t / A_{st} . Здесь A_t – накопленная в ЩЖ активность ^{131}I , измеренная через время t после введения пациентом величины индикаторной активности $^{131}\text{A}_0$, $A_{st} = ^{131}\text{A}_0 \exp(-^{131}\lambda t)$ – активность фантома измеренная через время t , $^{131}\lambda$ – постоянная распада ^{131}I . Погрешность измерений на используемом в клинике радиометре была известна заранее и не превышала 20%.

Третья глава посвящена моделированию метаболизма радиоактивного йода в ЩЖ. Для моделирования тело пациента условно разбивали на функциональные отделы – камеры. Была предложена трехкамерная модель обращения радиойода в организме пациента.

Восстановление временных зависимостей накопления-выведения радиойода в организме пациентов проводили с использованием трехкамерной модели (рис.1) метаболизма йода, которая включает в себя: q_1 – камеру йода в органической форме в щитовидной железе, $q_1 = A_t(1) / A_0$; q_2 – камеру экстракореоидного обмена (камера тела), $q_2 = A_t(2)/A_0$; q_3 – камеру йода в йодидной форме в щитовидной железе, $q_3 = A_t(3)/A_0$; камеру U – резервуар выведения, $U = A_t(U)/A_0$; A_0 – начальная активность введенного йода.

q_1 и q_3 – группа камер щитовидной железы, в которых осуществляется поглощение йодида, синтез, хранение и секреция гормонов; q_2 –

группа экстрагиреодных камер, условно названная «камера тела» (здесь происходит доставка гормонов к тканям, процессы тканевого метаболизма, утилизация и выведение йодида, образовавшегося после распада гормонов).

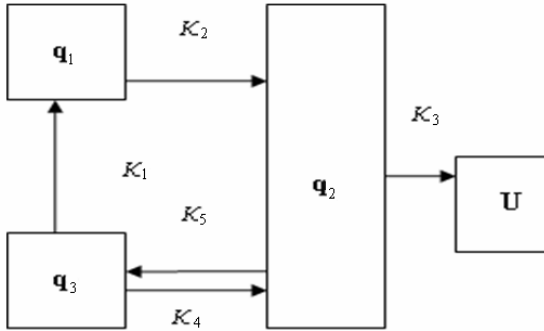


Рис. 1 Модель метаболизма йода в организме человека

Система уравнений, отвечающая накоплению-выведению йода в трехкамерной модели, имеет вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dq_1(t)}{dt} = K_1 \times q_3 - K_2 \times q_1, \\ \frac{dq_2(t)}{dt} = K_2 \times q_1 + K_4 \times q_3 - (K_3 + K_5) \times q_2, \\ \frac{dq_3(t)}{dt} = K_5 \times q_2 - (K_1 + K_4) \times q_3, \\ \frac{dU(t)}{dt} = K_3 \times q_2. \end{array} \right. \quad (7)$$

где K_1 – константа скорости перехода йода из неорганической формы в органическую; K_2 – константа скорости поступления йода в виде гормонов в кровь; K_3 – константа скорости выведения йода из организма через мочеполовую систему; K_4 – константа скорости перехода неорганической формы йода из щитовидной железы в кровь; K_5 – константа скорости перехода неорганической формы йода из крови в щитовидную железу, A_0 – введенная пациентам лечебная активность ^{131}I .

$$\text{Начальные условия: } q_3(0) = q_1(0) = U(0) = 0, \quad q_2(0) = 1 \quad (8)$$

Так как в момент приема пациентом радиофармпрепарата на основе йода, последний находится только в камере тела.

Поскольку в ходе измерительного процесса на гамма-камере и радиометре фиксируется только суммарный счет от щитовидной железы, не делимый на органический и неорганический, то аналитическое решение системы уравнений (7) для функции накопления-выведения суммарного йода в камере щитовидной железы будет иметь вид:

$$q(t) = q_1(t) + q_3(t) = (q_1^1 + q_3^1)e^{-\lambda_1 t} + (q_1^2 + q_3^2)e^{-\lambda_2 t} + (q_1^3 + q_3^3)e^{-\lambda_3 t}, \quad (9)$$

где, $\lambda_i = \ln 2/T_i$, $\lambda_i > 0$, $i = 1, 2, 3$ – эффективные скорости протекания основных процессов обмена РФП в организме, характеристические показатели; $q_1^1, q_1^2, q_1^3, q_3^1, q_3^2, q_3^3$ – константы интегрирования, определенные из начальных условий, $q(t) = A_t/A_0$ – накопление йода в ЩЖ. Наибольшее из времен – $T_i = \ln 2/\lambda_i$ (оно же – $T_{эфф}$), характеризует время полувыведения в целом РФП из ЩЖ.

Для численной реализации системы уравнений (7,8) была создана на языке Fortran программа, использующая метод Рунге-Кутты по начальным приближениям этих коэффициентов.

В третьей главе обсуждается постановка задачи идентификации параметров камерной модели; описание алгоритмов их поиска и примеры численной идентификации.

На рисунках (2,3) представлены зависимости накопления-выведения ^{131}I в щитовидной железе пациентов.

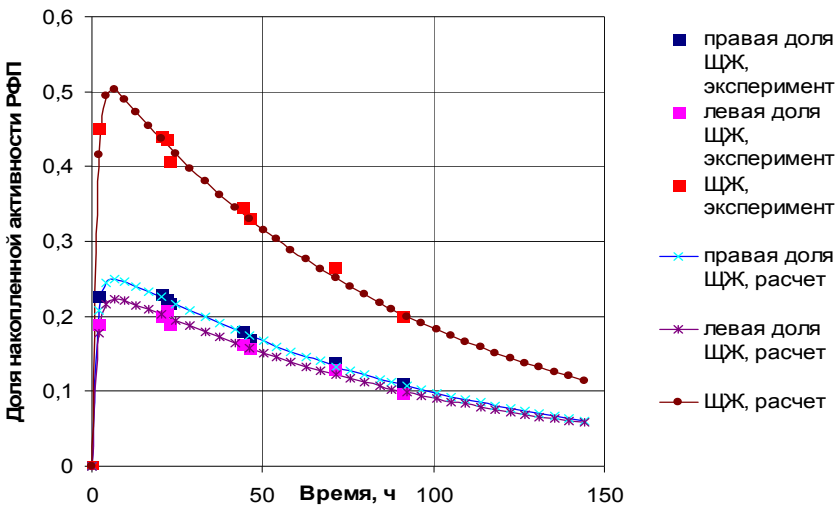


Рис. 2 Накопление-выведение ^{131}I в долях и во всем объеме ЩЖ пациента с диагнозом ДТЗ, обследованного на гамма-камере

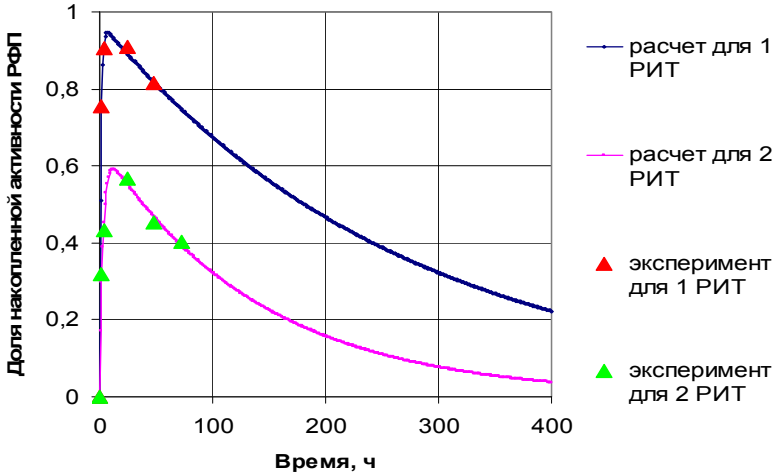


Рис. 3 Примеры накопления-выведения йода в ЩЖ пациента, обследованного на радиометре, прошедшего два курса радионуклидной терапии ^{131}I

Из расчетов параметров метаболизма йода в ЩЖ следует:

а) максимальная активность радиойода в долях ЩЖ для пациентов с ДТЗ может различаться в 1,5 раза, а для пациентов с токсической аденомой в 10 раз;

б) времена максимального накопления РФП от 3 до 11 часов доминируют во всех рассматриваемых выборках для пациентов с ДТЗ;

в) принимаемый в клинической практике «стандарт» периода полувыведения $T_{\text{эфф}}$ для заболевания ДТЗ равный 6 суткам, наблюдался примерно у 30% пациентов из наших выборок.

В четвертой главе описаны результаты моделирования поглощенных доз в органах и тканях пациентов. Полученные расчетные данные метаболизма йода для группы пациентов обследованных на радиометре позволили рассчитать поглощенные дозы сформированные в ЩЖ, а для пациентов, обследованных на гамма-камере – поглощенные дозы отдельно в каждой доле и дозовые нагрузки на кровь и на все тело обследуемых, в предположении, что вся энергия β -частиц поглощается в ЩЖ. Поглощенная доза при известной величине функции накопления – выведения радиойода $q_L(t)$ равна:

$$D_L = \frac{K \times A}{m_L} \int_0^{\infty} q_L(\tau) d\tau = \frac{K \times A}{m_L} \left[\frac{\chi_L}{\lambda_1} + \frac{\phi_L}{\lambda_2} + \frac{\psi_L}{\lambda_3} \right], \quad (10)$$

где соответствующие участки ткани, а их массы m_L нумеруются индексом L , $L = \{th - \text{вся щитовидная железа}, l - \text{левая доля}, r - \text{правая доля},$

bl – кровь, b – тело}, D – поглощенная доза [Гр], A – введенная активность ^{131}I , мКи; $\chi = q^1_1 + q^1_3$, $\varphi = q^2_1 + q^2_3$, $\psi = q^3_1 + q^3_3$ – константы интегрирования, определенные из начальных условий (глава 3), m – масса органа или ткани в г, $\lambda_i > 0$, $i=1,2,3$ – константы аппроксимации кинетики радиоiodа в крови, 1/ч, $K = \overline{E}_\beta \times \kappa$, где \overline{E}_β – средняя энергия β -излучения, МэВ/расп; κ – коэффициент пропорциональности, зависящий от выбора единиц; $K = 4,05$ [Г·Гр/мКи·ч] – константа пересчета.

$$K = 0,19 \frac{\text{МэВ}}{\text{расп.}} \times \frac{3,7 \times 10^7 \frac{\text{расп.}}{\text{с} \times \text{мКи}} \times 1,6 \times 10^{-13} \frac{\text{Дж}}{\text{МэВ}} \times 3600 \frac{\text{с}}{\text{ч}}}{10^{-3} \frac{\text{кг}}{\text{г}}} = 4,05, \quad (11)$$

Были произведены расчеты поглощенных доз по уравнениям Мари-нелли (12) и Дж. Хайна и Г. Браунелла (13) (наиболее часто используемые врачами-радиологами уравнения для расчета лечебной активности радиофармпрепарата на основе йода).

$$D = \frac{K \times T_{\text{эфф}} \times A \times C}{m}, \quad (12)$$

где D – поглощенная в щитовидной железе доза в Гр; $K = 1,56$ – коэффициент пропорциональности, (г×Гр)/(сут×мКи×%); A – введенная активность ^{131}I , мКи; C – величина накопленной активности йода в щитовидной железе, %; $T_{\text{эфф}}$ – эффективный период полувыведения ^{131}I , сут; m – масса щитовидной железы, г.

$$D = \frac{(14 + 0,45 \times m^{1/3}) \times 10^{-1} \times T_{\text{эфф}} \times A \times C}{m}, \quad (13)$$

где D – поглощенная в щитовидной железе доза в Гр; m – масса щитовидной железы в г, $T_{\text{эфф}}$ – эффективный период полувыведения в сутках, C – величина накопленной активности йода в щитовидной железе на момент времени 24 часа в %; A – введенная активность ^{131}I в мКи.

Результаты расчетов по (12) и (13) сравнивали с результатами, полученными с применением камерного моделирования (10), которые были взяты в качестве эталонных значений поглощенных доз.

Из расчетов поглощенных доз в ЩЖ следует:

а) поглощенные дозы в долях щитовидной железы с учетом их массы различаются: для диффузного токсического зоба в (1,15–1,35) раза, для многоузлового эутиреоидного зоба в (1,03–2,28) раза и для узлового токсического зоба в (1,1–3,7) раза;

б) вариации рассчитанных дозовых нагрузок на красный костный мозг составляют 0,002–0,03 Гр, и не достигают толерантных для крас-

ного костного мозга 2,5 Гр (диапазон планируемых вводимых активностей при этом составляет от 3 до 43 мКу);

в) более 50% пациентов с рецидивом заболевания после первого курса РИТ получили поглощенные дозы в ЩЖ выше 150 Гр (стандартная доза для РИТ), которые не привели к излечению;

г) расчёты ПД по принятым в клинической практике упрощенным формулам приводят к значительным отклонениям в обе стороны от «эталонных», что может привести как к недооблучению, так и переоблучению ткани ЩЖ, а также завышению лучевой нагрузки на красный костный мозг человека и на персонал.

В пятой главе приведен статистический анализ результатов терапии заболеваний ЩЖ пациентов. Рассмотрены различные группы больных: группа, наблюдаемая в течение 6 месяцев после РИТ (I группа) и группа пациентов с рецидивом заболевания, отправленная на повторный курс РИТ (II группа). Состояние здоровья пациентов I группы (145 человек) наблюдали на протяжении 6 месяцев после проведения им радионуклидной терапии ^{131}I . У всех пациентов был исследован уровень тиреоидных гормонов (T_4 и ТТГ) и определен объем ЩЖ до проведения РИТ, через полтора, три и шесть месяцев после РИТ.

Пациенты I группы были разделены на три подгруппы (A, B, C): подгруппу A составили 62 пациента, по которым были получены результаты обследования через полтора месяца после РИТ; подгруппу B составили 49 пациентов, обследованных через три месяца после РИТ; подгруппу C составили 33 пациента, обследованные через шесть месяцев после РИТ. Каждая подгруппа (A, B, C) также была разделена на подгруппы: (1) – пациентов с рецидивом заболевания и (2) – те, чье лечение прошло успешно. Критерии «успешности» лечения определялись врачом на основании гормонального «статуса» пациентов.

Для проверки гипотезы о корреляции между поглощенной дозой в ЩЖ, объемом ЩЖ и эффективностью лечения, которую оценивали по показателям уровня тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови пациентов, использовали непараметрические методы статистического анализа, основанные на рангах, т.к. распределение этих показателей в группах не соответствовало нормальному.

Проведена проверка гипотезы: является ли достигнутый уровень компенсации гипертиреоза у пациентов следствием вариации поглощенной дозы или, соответственно, объемов ЩЖ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Во всех группах осуществляли проверку на сдвиг исследуемых показателей: объема ЩЖ и уровня гормонов до и после РИТ, для чего использо-

вался критерий Уилкоксона. Для проверки межгрупповых различий исследуемых параметров применяли критерий Дана, при этом обязательно проводили проверку на однородность группы до начала проведения РИТ по тем же показателям. Вводимые активности ^{131}I рассчитывали по формуле:

$$T_A = \frac{100 \times V \times A_n}{C}, \quad (14)$$

где T_A – терапевтическая активность ^{131}I (Бк), V – объем щитовидной железы (см^3), C – накопленная в железе активность ^{131}I через 24 часа после принятия пациентами радиофармпрепарата (Бк), A_n – коэффициент, который может иметь одно из четырех значений ($A_1 = 150$; $A_2 = 200$; $A_3 = 250$ и $A_4 = 300$) и выбирается врачом в зависимости от определенных клинических показателей течения заболевания.

Для 162 пациентов, кому понадобилось проведение повторного курса радиоiodтерапии (II группа), был проведен регрессионный анализ зависимости между удельной активностью ^{131}I (активность, отнесенная к массе ЩЖ), вводимой пациентам и поглощенной дозой в ЩЖ.

Регрессионная зависимость поглощенной дозы и удельной активности оказалась линейной и прямую средних поглощенных доз для каждого значения удельной активности задавали формулой:

$$\mu_{y|x} = 2,1 + 0,7x \quad (15)$$

где x – удельная активность в щитовидной железе, $\mu_{y|x}$ – поглощенная в щитовидной железе доза.

На рисунке 4 представлена регрессионная кривая, где указаны доверительные области для регрессионной кривой.

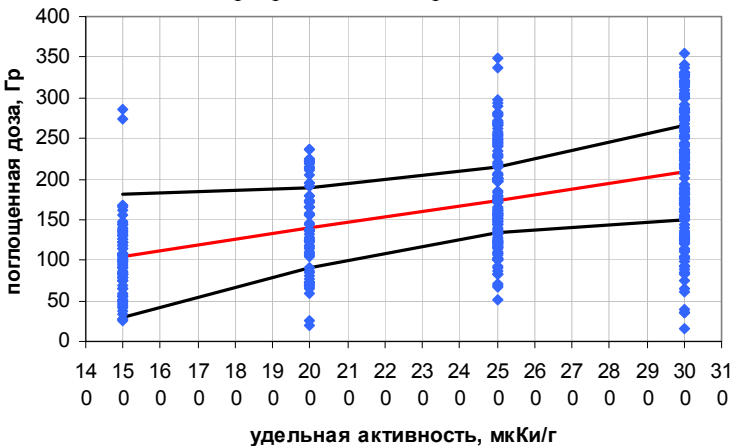


Рис. 4 Зависимость между вводимой удельной активностью ^{131}I и поглощенной дозой в ЩЖ

Из проведенной статистической обработки результатов радионуклидной терапии с ^{131}I для I группы пациентов, следует:

а) различия в значениях объема ЩЖ до радиойодтерапии в подгруппах группы *A*, *B* и *C*, оказались статистически значимыми и, по нашему мнению, существенно повлияли на результат лечения, так как в большой щитовидной железе распределения локальных поглощенных доз в объеме существенно более неравномерно по сравнению с малыми объемами ЩЖ;

б) в группе *C* отсутствуют статистически значимые различия между подгруппами по уровню начального содержания T_4 (гормона щитовидной железы). Это указывает на то, что уровень начальной тиреоидной активности ЩЖ не является значимым фактором, определяющим радиорезистентность тиреоидной ткани по отношению к проводимой РИТ.

Для II группы пациентов:

а) получена статистически значимая ($p < 0,05$) зависимость между удельной активностью ^{131}I и ПД в ЩЖ: $r_k = 0,361$, доверительный интервал составляет: $[0,360; 0,362]$;

б) несмотря на то, что полученная зависимость между удельной активностью ^{131}I и поглощенной дозой в ЩЖ статистически значима ($p < 0,05$), коэффициент корреляции далек от 1 и ширина доверительной области для регрессионной кривой достаточно велика, что говорит о значительной неопределенности предсказания значения одной переменной по значению другой.

ВЫВОДЫ

1. Разработана трехкамерная модель идентификации параметров метаболизма радиоiodа. Наблюдается хорошее согласие экспериментальных данных с расчетными по этой модели.

2. Для достижения систематической погрешности расчетных данных менее 3% необходимо провести не менее 4х повременных измерений накопленной активности в щитовидной железе; по одному измерению в течение четырех суток после перорального приема пациентами радиофармпрепарата.

3. Расчёты поглощенных доз по принятым в клинической практике упрощенным формулам приводят к значительным отклонениям в обе стороны от «эталонных», что может привести как к недооблучению, так и переоблучению ткани ЩЖ, а также завышению лучевой нагрузки на красный костный мозг человека и на персонал.

4. Показано, что поглощенные дозы в долях щитовидной железы с учетом их массы различаются: для диффузного токсического зоба в (1,15–1,35) раза, для многоузлового эутиреоидного зоба в (1,03–2,28) раза и для узлового токсического зоба в (1,1–3,7) раза.

5. Согласно предложенной модели неравномерного распределения йода в щитовидной железе, при достижении лечебной дозы в 200 Гр в доле щитовидной железы с меньшим накоплением РФП, поглощенные дозы на красный костный мозг и тело не превысили бы толерантных.

6. Получена статистически значимая ($p < 0,05$) зависимость между удельной активностью ^{131}I и поглощенной дозой в ЩЖ: $r_k = 0,361$, доверительный интервал составляет: [0,360; 0,362].

7. Несмотря на то, что полученная зависимость между удельной активностью ^{131}I и поглощенной дозой в ЩЖ статистически значима ($p < 0,05$), коэффициент корреляции далек от 1 и ширина доверительной области для регрессионной кривой достаточно велика, что говорит о значительной неопределенности предсказания значения одной переменной по значению другой.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Власова О.П.**, Клепов А.Н., Матусевич Е.С., Поцулко Е.П. Математическое моделирование для дозиметрического планирования радиойодтерапии пациентов с заболеваниями щитовидной железы. **Вестник новых медицинских технологий**, №1, 2008, с. 17–19.

2. **Власова О.П.**, Матусевич Е.С., Клепов А.Н., Гарбузов П.И., Олейник Н.А., Спиченкова О.Н. Сцинтиграфия с йодом -123 для дозиметрического планирования радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы. **Мед. радиол. и радиационная безопасность**, Москва, 2007, 52, №4, с. 53–61.

3. **Власова О.П.**, Клепов А.Н., Гарбузов П.И., Матусевич Е.С., Крылов В.В., Доля О.П., Олейник Н.А., Романко С.И. Зависимость «доза – эффект» при радионуклидной терапии ^{131}I пациентов с заболеваниями щитовидной железы. **Мед. радиол. и радиационная безопасность**, Москва, 2009, 54, №1, с.47–55.

4. Поцулко О.П. (**Власова О.П.**). Анализ распределения поглощенных энергий и доз в мягкой биологической ткани при облучении радионуклидами Y-90 , Co-60 , I-133 , Du-165 , Ho-166 и Re-188 . VIII Международная конференция «Безопасность АЭС и подготовка кадров», Обнинск, ИАТЭ, 2003, тезисы докладов, с. 173–174.

5. **Власова О.П.**, Поцулко Е.П., Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Математическое моделирование кинетики радиойода для радионуклидной диагностики и радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы. II Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика -2005», Москва, РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, МГУ, 21-24 июня 2005, с.136-137.

6. Гарбузов П.И., Олейник Н.А., Спиченкова О.Н., **Власова О.П.**, Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Исследование дозиметрических характеристик объемного и локального накопления радиойода в щитовидной железе больных диффузно-токсическим зобом. II Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика -2005», Москва, РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, МГУ, 21–24 июня 2005, с. 139–140.

7. **Власова О.П.**, Поцулко Е.П., Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Построение компартаментных моделей кинетики радиойода для целей дозиметрического оценивания радиойодтерапии пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Материалы 5-го Международн. симпозиума «Актуальные проблемы дозиметрии», Минск, Республика Беларусь, МГЭУ им.А.Д.Сахарова, 20-21 октября 2005, с. 214–216.

8. Клепов А.Н., Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Олейник Н.А., Спиченкова О.Н., Крылов В.В., **Власова О.П.**, Матусевич Е.С. Исследование объемного и локального накопления радиойода в щитовидной железе больных диффузно токсическим зобом и токсической аденомой для дозиметрического планирования. Конференция «Физико-технические проблемы гарантии качества лучевой терапии», Обнинск: ГУ – МРНЦ РАМН, 20-21 сентября 2006, с. 123–124.

9. Доля О.П., **Власова О.П.**, Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Изучение динамики распределения радиофармпрепаратов в организме больных при проведении им радионуклидной терапии на основе компартаментных моделей. IV Всероссийская Научно-Практическая Конференция с Международным участием, Москва «Интервенционная радиология, ядерная медицина и новейшие неинвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы», 17–20 октября 2006, с. 87–88.

10. Кураченко Ю.А., Доля О.П., **Власова О.П.**, Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Моделирование методом Монте-Карло транспорта γ -излучения РФП в системе (пациент – коллиматор гамма-камеры) для диагностики и дозиметрии радионуклидной терапии больных с онкологическими и неонкологическими заболеваниями. IV Всероссийская Научно-Практическая Конференция с Международным участием, Москва «Интервенционная радиология, ядерная медицина и новейшие неинвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы», 17–20 октября 2006, с. 57–58.

11. **Власова О.П.**, Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Численное моделирование антропоморфных фантомов и дозиметрическое планирование радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы. IX Российская научная конференция, «Радиационная защита и радионуклидная безопасность в ядерных технологиях», Обнинск, ФЭИ, 24–26 октября 2006, с. 111–112.

12. Klyopov A.N., Matusевич E.S., Kurachenko Yu.A., Dolya O.P., **Vlasova O.P.** Monte Carlo technique for simulating the radiopharmaceutical gamma-radiation in the system «patient-gamma camera's collimator»: application in the diagnostics and dosimetry of radionuclide therapy for patients with oncological and non-oncological diseases. 9th SAC Seminar on NEW TRENDS ON POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) Physics, Radiochemistry, Modeling, Pharmacology and Clinical applications, St. Petersburg, Russia, 18-19 September 2006, с. 45–46.

13. **Власова О.П.**, Доля О.П., Клепов А.Н., Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С., Физико-математические модели для обоснования техноло-

гии индивидуального дозиметрического планирования радионуклидной терапии. 6-я Международная конференция «Ядерная и радиационная физика», Алматы, Республика Казахстан, 4–7 июня 2007, с. 580–582.

14. **Власова О.П.**, Доля О.П., Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Дозиметрические исследования в обоснование инновационных амбулаторных технологий радионуклидной терапии. X Международная конференция «Безопасность АЭС и подготовка кадров», Обнинск, ОГТУАЭ, 1-4 октября 2007, с. 166–167.

15. Крылов В.В., Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Олейник Н.А., Романко С.И., Гордеева М.С., **Власова О.П.**, Доля О.П., Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Социально-психологические аспекты радионуклидной терапии и качество жизни больных тиреотоксикозом при лечении радиоактивным йодом. Фундаментальные исследования, Москва, №12, 2007, с. 289–290.

16. Крылов В.В., Гарбузов П.И., Клепов А.Н., Олейник Н.А., Романко С.И., Гордеева М.С., **Власова О.П.**, Доля О.П., Матусевич Е.С. Социально психологические аспекты радионуклидной терапии и качество жизни больных тиреотоксикозом при лечении радиоактивным йодом. Труды регионального конкурса научных проектов в области гуманитарных наук, Выпуск 9, – АНО «Калужский научный центр», 2008, с. 575–583.

17. Кураченко Ю.А., Доля О.П., **Власова О.П.**, Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Моделирование методом Монте-Карло транспорта γ -излучения РФП в системе (пациент – коллиматор гамма-камеры) для диагностики и дозиметрии радионуклидной терапии больных с онкологическими и неонкологическими заболеваниями. Всероссийский научно-практический конгресс радиологов с международным участием «Организационные, медицинские и технические аспекты радиологии», Москва, 15–17 апреля 2008, с. 67–68.

18. Доля О.П., **Власова О.П.**, Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Изучение динамики распределения радиофармпрепаратов в организме больных при проведении им радионуклидной терапии на основе компартаментных моделей. Всероссийский научно-практический конгресс радиологов с международным участием «Организационные, медицинские и технические аспекты радиологии», Москва, 15–17 апреля 2008, с. 62–63.

19. **Власова О.П.**, Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С., Клепов А.Н. Развитие технологии индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы. III Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине», Москва, МОНИКИ, Сборник материалов в «Альманах клинической медицины», т.17, 3–6 июня 2008, с. 303–306.

20. Цыб А. Ф., Древаль А. В., Гарбузов П. И., Матусевич Е.С., Клёпов А.Н., Доля О.П., **Власова О.П.** и др. «Радиойодтерапия тиреотоксикоза: руководство». – М.: Гозтар-Медиа, 2009, С. 160.

Компьютерная верстка О.П. Власова

ЛР № 020713 от 27.04.1998

Подписано к печати

Формат бумаги 60×84/16

Печать ризограф.

Бумага МВ

Печ. л. 1,25

Заказ №

Тираж 85 экз.

Цена договорная

Отдел множительной техники ИАТЭ
249035, г. Обнинск, Студгородок, 1