

ТЕХНОЛОГИЯ РАДИАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ИЗОЛИРОВАННОЙ КОНЕЧНОСТИ

Б.Я. Наркевич^{1,2}, С.В. Ширяев¹, И.В. Лагутина^{1,2}, Ю.В. Буйденко¹,
Т.К. Харатишвили¹, Н.С. Петроченко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

² Ассоциация медицинских физиков России, Москва

Разработана технология радиометрического контроля регионарной перфузии с целью обеспечения непрерывного контроля возможной утечки химиопрепарата из хирургически изолированной конечности при высокодозной химиотерапии больных меланомой или саркомой мягких тканей. Технология основана на *in vivo* мечении эритроцитов элюатом ^{99m}Tc с последующим непрерывным мониторингом изменений активности меченых эритроцитов как имитатора химиопрепарата в хорошо васкуляризованном участке тела. Ее отличительными особенностями является внутривенное введение пирфотеха сразу после дачи ингаляционного наркоза с целью обеспечения достаточного уровня хелатирования эритроцитов, а также использование активности ^{99m}Tc менее ее минимально допустимого уровня, что позволяет проводить работы с открытым источником ионизирующего излучения без нарушения требований нормативных документов по обеспечению радиационной безопасности. На 106 процедурах регионарной перфузии показана клиническая эффективность предложенной технологии радиометрического контроля.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, хирургически изолированная конечность, регионарная перфузия, утечка химиопрепарата, радиометрический контроль

Введение

У больных меланомой, раком кожи и саркомами мягких тканей опухолевые очаги часто возникают на верхних и нижних конечностях. Чтобы избежать калечащих хирургических операций, для лечения таких больных целесообразно использовать метод высокодозной химиотерапии хирургически изолированной конечности. Методика изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии конечности позволяет в этих случаях локально воздействовать только на пораженную опухолью область. Изолированная регионарная перфузия – метод временной хирургической изоля-

ции пораженной конечности с осуществлением искусственного кровообращения и проведением химиотерапии только в ее пределах, при этом сама конечность подвергается непрерывной оксигенации и умеренной гипертермии. Основное достоинство регионарной перфузии состоит в том, что она позволяет использовать такую местную концентрацию химиопрепаратов в конечности с опухолью, которая в 15–25 раз превышает таковую при системном введении, без высокотоксических побочных эффектов для организма больного в целом.

В настоящее время описано более 40 вариантов и режимов проведения этой процеду-

ры [1]. Изоляция пораженной конечности достигается посредством клипирования и последующей канюляции магистральных сосудов конечности (артерии и вены), создания изолированного контура кровообращения с проведением оксигенации в его пределах с помощью аппарата искусственного кровообращения (АИК), лигацией коллатеральных сосудов, через которые может осуществляться отток или приток крови сквозь границы контура, путем наложения жгута на заранее выбранном уровне конечности. Введение химиопрепаратов начинают только после стабильной изоляции системного кровотока от кровообращения в конечности. В ходе перфузии температура тканей конечности постоянно мониторируется. После 60–90 мин перфузии конечность отмывается растворами кристаллоидов, канюли удаляются, жгут снимают, и проходимость сосудов восстанавливается.

Вследствие чрезвычайно высокой токсичности высоких доз химиопрепаратов при их попадании в системную гемодинамику, обязательным условием проведения регионарной перфузии является контроль их возможной утечки из изолированной конечности. Предложено достаточно много технологий такого мониторинга, меньшинство из которых относятся к методикам прямого контроля. В частности, здесь можно отметить отбор проб венозной крови из системной циркуляции с последующим иммунохимическим анализом содержания в них химиопрепарата после перфузии [2], оценку гематокрита в венозной крови и в АИК до и после перфузии [3], определение уровня креатинфосфокиназы также до и после перфузии [4]. Однако все эти методики нельзя считать полноценным контролем утечки, поскольку результаты подобных измерений могут быть получены только по завершению перфузии без какой-либо возможности предотвращения неожиданно возникшей в ходе перфузии серьезной утечки и принятия своевременных мер по ее устранению. Несколько более продвинутой выглядит методика забора проб крови из АИК и из системной циркуляции на 5, 30 и 60-й минутах перфузии с отсроченным их анализом методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [5], но и здесь по-прежнему отсутствует возможность ургентного исправления уже состоявшейся утечки.

От этого серьезного недостатка свободен метод радиометрического контроля утечки с использованием того или иного радиофармпре-

парата (РФП). Принцип метода состоит в том, что в хирургически изолированную систему конечность + АИК вводится РФП в качестве меченого имитатора химиопрепарата. При наличии утечки из нее РФП попадает в системную гемодинамику, где скорость его поступления и уровень постепенного накопления могут быть зарегистрированы путем либо отбора и радиометрии проб венозной крови, либо неинвазивно с помощью детектора гамма-излучения, установленного над хорошо васкуляризованным участком тела больного, например, над сердцем. Предпочтительнее вторая из этих двух технологий, поскольку только она позволяет обеспечить непрерывный мониторинг содержания РФП в системной гемодинамике с возможностью срочного принятия тех или иных мер по полному блокированию или снижению темпов утечки химиопрепарата.

Хотя хирургические и химиотерапевтические аспекты регионарной перфузии к настоящему времени проработаны достаточно глубоко, до сих пор не существует унифицированной технологии контроля утечки, существуют различные подходы к организации и проведению измерений и даже к интерпретации результатов этих измерений.

В связи с этим целью данного исследования является проработка всех методических аспектов радиометрического контроля утечки химиопрепарата из хирургически изолированной конечности с возможностью их оптимизации на качественном уровне и с обеспечением радиационно-гигиенических требований по работе с открытыми источниками ионизирующих излучений (ИИИ) непосредственно в хирургической операционной.

Материал и методы

В качестве имитатора химиопрепарата были выбраны меченные *in vivo* ^{99m}Tc эритроциты, ранее успешно использованные нами для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей и гемангиом печени [6]. Существо этой методики состоит во внутривенном введении хелатирующего агента пирфотеха (стандартная доза 50 мг), после чего через 20 мин пациенту также внутривенно вводится 300–500 МБк элюата ^{99m}Tc , и далее больному проводится динамическая и статическая сцинтиграфия печени. За эти 20 мин хелатирующий агент адсорбируется на оболочки

эритроцитов, и введенный ^{99m}Tc присоединяется к хелату, т.е. получается мечение эритроцитов *in vivo*. Такое мечение не препятствует газообмену в организме, который в дальнейшем протекает без возникновения как гипоксии, так и гиперкапнии.

Чтобы удовлетворить требованиям нормативного документа ОСПОРБ-99/2010 [7] по возможности работы с открытыми ИИИ в хирургической операционной без получения специального разрешения органов Госсанэпиднадзора РФ, мы были вынуждены вводить в систему изолированная конечность + АИК элюат ^{99m}Tc с активностью не 300–500 МБк, как в [6], а не более 100 МБк (разрешенное ОСПОРБ-99/2010 10-кратное значение так называемой минимально значимой активности – МЗА). Поэтому пришлось увеличивать продолжительность процесса хелатирования не менее чем до 1 ч, чтобы обеспечить большее содержание хелатированных эритроцитов в системной гемодинамике и в пока еще не изолированной конечности и, тем самым, более высокую вероятность прикрепления метки ^{99m}Tc к хелатированным эритроцитам. При реализации стандартной хирургической процедуры обеспечения доступа к магистральным артерии и вене конечности проходит именно столько времени, в связи с чем в/в введение пирфотека теперь мы проводили сразу после дачи общего наркоза, а введение элюата ^{99m}Tc в конечность – только через 1,0–1,2 ч, непосредственно после канюлизации ее сосудов и наложения изолирующего жгута.

С учетом всех этих обстоятельств была разработана следующая последовательность технологических процедур:

- ✓ Проводится радиометрия двух фасовок активностью 3–6 МБк и 80–100 МБк ^{99m}Tc на радиометре РИС-1А (НПО “Амплитуда”, Россия) в фасовочной лаборатории радиоизотопной диагностики, для которой имеется разрешение проведения работ с открытыми ИИИ по II классу. Регистрируются активности A_1 и A_2 соответственно.
- ✓ В хирургической операционной, куда доставляются обе фасовки в свинцовых контейнерах, выполняется повторная калибровка тех же двух фасовок без контейнеров в одинаковой геометрии измерений на специализированной радиометрической установке ISOMED 2166 (Med Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH, Германия).



Рис. 1. Общий вид расположения коллимированного детектора над областью сердца больного

Регистрируются скорости счета импульсов N_1 и N_2 соответственно. Отношения A_1/A_2 и N_1/N_2 должны различаться не более чем на 5 %.

- ✓ Коллимированный сцинтилляционный детектор указанной радиометрической установки, упакованный в стерильный пленочный чехол, размещают над областью расположения сердца на расстоянии 2–3 см от поверхности тела больного. Штатив детектора должен не мешать работе анестезиолога, хирурга и перфузиолога, а также их ассистентов (рис. 1).
- ✓ Сразу после выполнения ингаляционного наркоза внутривенно вводится 50 мг пирфотека в 5 мл физиологического раствора.
- ✓ После канюлизации сосудов конечности, присоединения к ним АИК и наложения жгута, в АИК вводится РФП активностью A_2 из второй фасовки.
- ✓ Через 3 мин (время полного размешивания РФП в гемодинамике изолированной конечности) детектором регистрируется скорость счета импульсов $N_{\text{подсв}}$, характеризующая “подсветку” установленного над сердцем детектора вследствие незначительного проникновения гамма-квантов от РФП из изолированной конечности через боковую защиту детектора на его сцинтилляционный кристалл.
- ✓ В системную гемодинамику внутривенно вводится РФП активностью A_1 из первой фасовки.
- ✓ Через 3 мин (время полного размешивания РФП в сосудах системной гемодинамики без изолированной конечности) детектором

регистрируется скорость счета импульсов N_0 , характеризующая общую активность в системной гемодинамике и счет от “подсветки”.

- ✓ Установка переключается в режим непрерывной регистрации скорости счета импульсов, и при отсутствии в течение последующих 3 мин изменений величины N_0 больше чем 0,5–1,0 % перфузиолог вводит в АИК терапевтическую дозу химиопрепарата, после чего в течение 1,0–1,5 ч проводится регионарная перфузия конечности.

Интерпретация результатов измерений производится по следующему алгоритму. Предположим, что произошла полная утечка РФП (т.е. 100 %) из конечности в системную циркуляцию. Тогда виртуальная скорость счета импульсов N_{100} будет:

$$N_{100} = k \frac{A_1 + A_2}{V_{\text{ВТ}} + V_{\text{АИК}}}, \quad (1)$$

где k – коэффициент пропорциональности, зависящий от геометрии радиометрии и чувствительности детектора, A_1 – активность РФП в системной циркуляции, введенная внутривенно, A_2 – активность РФП, введенная в АИК и циркулирующая в АИК, в конечности и в связанных с ними трубках, $V_{\text{ВТ}}$ – объем циркулирующей крови во всем теле, $V_{\text{АИК}}$ – объем циркулирующей крови в системе только АИК + трубки.

Тогда реальная скорость счета N_0 , зарегистрированная после наложения жгута непосредственно перед введением химиопрепарата в изолированную конечность, есть:

$$N_0 = k \frac{A_1}{V_{\text{ВТ}} - V_{\text{КОН}}} + N_{\text{подсв}}, \quad (2)$$

где $V_{\text{КОН}}$ – объем циркулирующей крови в изолированной конечности, $N_{\text{подсв}}$ – скорость счета импульсов вследствие “подсветки” детектора гамма-излучением, выходящим из изолированной конечности. Если выразить параметр k из формулы (2) и подставить в (1), то получим:

$$N_{100} = \frac{A_1 + A_2}{A_1} (N_0 - N_{\text{подсв}}) \frac{V_{\text{ВТ}} - V_{\text{КОН}}}{V_{\text{ВТ}} + V_{\text{АИК}}}. \quad (3)$$

В формуле (3) все величины известны, поскольку значения A_1 , A_2 , N_0 и $N_{\text{подсв}}$ непосредственно регистрируются, значения $V_{\text{ВТ}}$ и $V_{\text{КОН}}$ вычисляются автоматически в зависимости от вида изолируемой конечности (нога или рука), массы тела и пола пациента с использованием программного обеспечения радиометрической

установки, а значение $V_{\text{АИК}}$ приведено в инструкции по эксплуатации АИК.

При наличии в момент времени t реальной утечки детектором регистрируется скорость счета $N(t)$, и тогда накопленная к моменту времени t относительная утечка РФП из конечности $L(t)$ может быть вычислена по формуле:

$$L(t) = \frac{N(t) - N_{\text{подсв}}}{N_{100}} \cdot 100 \%. \quad (4)$$

Надо отметить, что в стандартном программном обеспечении указанной радиометрической установки вместо формулы (1) используется менее точная формула:

$$N_{100} \approx k \frac{A_2}{V_{\text{ВТ}} + V_{\text{АИК}}}, \quad (5)$$

основанная на практически бесполезном допущении $A_1 \ll A_2$, из-за чего точная формула (3) становится приблизительной:

$$N_{100} \approx \frac{A_2}{A_1} (N_0 - N_{\text{подсв}}) \frac{V_{\text{ВТ}} - V_{\text{КОН}}}{V_{\text{ВТ}} + V_{\text{АИК}}}. \quad (6)$$

Вследствие этого текущие абсолютные значения относительной утечки $L(t)$ оказываются завышенными на 5–7 %.

Рассчитанные с использованием формулы (6) текущие значения накопленной утечки $L(t)$ и ее изменения во времени выводятся на экран компьютера радиометрической установки в виде табулированных цифровых показателей и графика.

Результаты и обсуждение

Разработанная технология радиометрического контроля утечки была успешно использована в 106 процедурах регионарной перфузии химиопрепаратов. В подавляющем большинстве случаев утечка отсутствовала, и результирующая кривая накопленной утечки представляла собой плато, зашумленное статистическими флуктуациями скорости счета (рис. 2). Однако в восьми случаях утечка имела место, но в пределах допустимого уровня общей накопленной утечки 10 % (рис. 3), и только в трех случаях потребовалось вмешательство анестезиолога (повышение давления в системной гемодинамике) и/или перфузиолога (понижение давления в системе АИК + конечность) (рис. 4), а в одном случае хирургу пришлось увеличивать натяжение жгута (рис. 5).

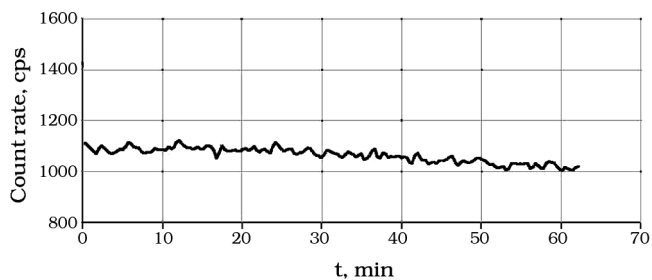


Рис. 2. Типичный вид контрольного графика при отсутствии утечки химиопрепарата из изолированной конечности

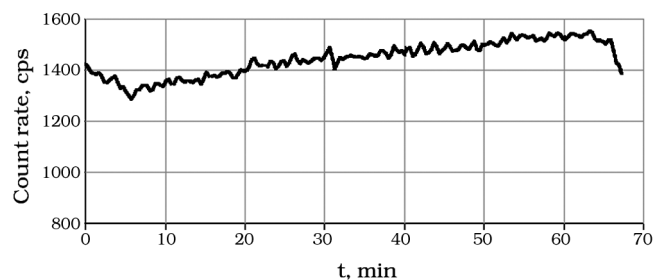


Рис. 3. Типичный вид контрольного графика при наличии допустимой утечки химиопрепарата из изолированной конечности

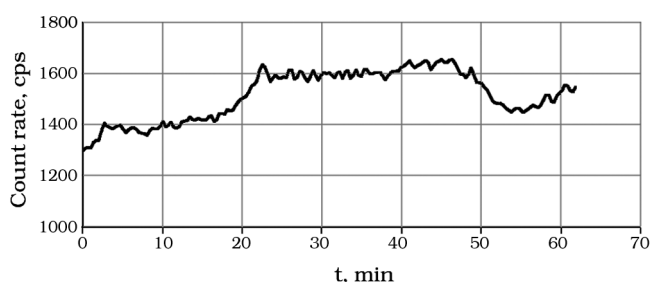


Рис. 4. Типичный вид контрольного графика при наличии недопустимой утечки, блокированной на 23-й минуте перфузии путем снижения давления в АИК и повышения давления крови в системной циркуляции

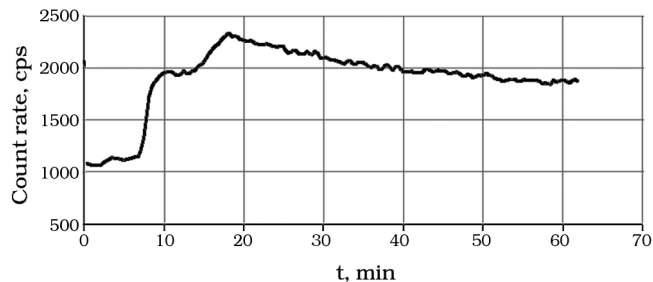


Рис. 5. Вид контрольного графика при наличии недопустимой утечки, частично сниженной на 10-й минуте перфузии путем снижения давления в АИК и полностью блокированной на 17-й минуте перфузии путем повышения натяжения жгута на конечности

Полученные результаты свидетельствуют о реальной клинической эффективности непрерывного радиометрического контроля утечки и его преимуществах по сравнению с другими методами, реализуемыми без использования РФП, поскольку, прежде всего, все эти методы ограничены возможностью проведения лишь однократного послеоперационного контроля уже произошедшей утечки.

Для методов радиометрического контроля утечки существует определенная свобода выбора РФП. Сравнительно нечасто с такой целью используют альбумин сыворотки крови человека, меченный ^{125}I или ^{131}I [8, 9]. Из-за низкой энергии характеристического и гамма-излучения ^{125}I (около 30 кэВ) приходится отказываться от непрерывного контроля утечки и использовать технологию многократного отбора проб венозной крови с их последующей радиометрией *in vitro*, поскольку стандартные коллимированные детекторы на основе сцин-

тиллятора NaI(Tl) не обладают необходимой чувствительностью для измерений *in vivo*. Что касается ^{131}I -альбумина, то вследствие высокой энергии гамма-излучения ^{131}I (364 кэВ) и наличия бета-излучения использование этого РФП обуславливает более высокую лучевую нагрузку на персонал и на больного, из-за чего, например, авторы работы [3] отказались от использования РФП вообще и ограничились послеоперационным контролем по гематокри-ту. Кроме того, за 2 сут до операции больному приходится принимать препарат йодида калия для блокировки щитовидной железы, а лучевая нагрузка от бета- и гамма-излучения ^{131}I на больного и на персонал существенно выше по сравнению с уровнями облучения от $^{99\text{mTc}}$.

Чаще всего используют $^{99\text{mTc}}$ -альбумин, для которого указанные недостатки отсутствуют [1, 8, 10], но поскольку в ходе перфузии имеет место определенный выход альбумина, в том числе и меченного любым радионуклидом,

из кровеносных сосудов во внесосудистое пространство, приходится вводить не совсем точную поправку к регистрируемым значениям накопленной утечки $L(t)$. Кроме того, в нашем случае мы не могли использовать наиболее распространенную в зарубежных клиниках технологию контроля с ^{99m}Tc -альбумином, поскольку отечественная промышленность перестала выпускать необходимые наборы для его синтеза.

Более продвинутой является технология использования в качестве РФП эритроцитов, меченных ^{99m}Tc . В ее первой разновидности прибегают к процедуре мечения *in vitro*, состоящей в том, что пробу крови больного инкубируют сначала с соединением, содержащим ионы Sn^{2+} , после чего – с элюатом ^{99m}Tc -пертехнетата, и после отмывки меченых эритроцитов физиологическим раствором приготовленный РФП вводят больному внутривенно [11]. Эффективность мечения эритроцитов здесь достигает 100 %, благодаря чему результаты применения такой технологии с отбором и радиометрией проб венозной крови считаются “золотым стандартом” для сравнения с другими технологиями радиометрического контроля [12–14]. Теоретически вся эта процедура занимает около 30 мин. Однако все работы с необходимой для мечения *in vitro* активностью ^{99m}Tc , в соответствии с требованиями ОСПОРБ-99/2010 [7], приходится проводить не в хирургической операционной, а в удаленной от нее лаборатории радиоизотопной диагностики, что существенно увеличивает продолжительность приготовления и использования РФП. Кроме того, в РФ также прекращен выпуск наборов для *in vitro* мечения эритроцитов.

Нами была использована вторая разновидность указанной технологии – мечение эритроцитов *in vivo*, описанная выше и несколько модифицированная нами по сравнению с общепринятыми [11, 15]. Ее основным достоинством является отсутствие всех перечисленных выше недостатков остальных технологий, реализуемых как без применения ИИИ вообще, так и с использованием РФП, а именно: 1) непрерывность контроля; 2) простота выполнения, особенно по сравнению с процедурой *in vitro* мечения эритроцитов; 3) оптимальная энергия регистрируемого *in vivo* гамма-излучения; 4) отсутствие необходимости введения поправки на выход РФП из сосудистого русла; 5) обеспечение высокого уровня хелатирования эритроцитов; 6) воз-

можность использования активности элюата ^{99m}Tc не более 10-кратной МЗА непосредственно в хирургической операционной.

Последнее обстоятельство обуславливает лучевые нагрузки как на больного, так и на персонал хирургической бригады на уровне примерно в 2 раза ниже естественного радиационного фона и в 10 раз ниже предела дозы профессионального облучения персонала группы Б. В частности, эффективная доза внутреннего облучения пациента не превышала 400 мкЗв, а средняя эффективная доза внешнего гамма-облучения персонала (она имела место у перфузиолога) на одну процедуру регионарной перфузии не превышала 30 мкЗв, т.е. не более 1 мЗв в год при 30–35 операциях за год [16].

Для проведения радиометрического контроля утечки используют различные средства ядерной медицины, в том числе гамма-пробники (управляемые и устанавливаемые вручную автономные сцинтилляционные детекторы) [8, 14, 15], гамма-камеры с различными малоразмерными позиционно-чувствительными детекторами [8, 17] и специализированные радиометрические установки [10, 12, 13, 16, 18]. Гамма-пробники не снабжены ни достаточной радиационной защитой от бокового проникновения гамма-излучения на сцинтилляционный детектор, ни регулируемым штативом для продолжительной фиксации детектора относительно тела пациента в ходе достаточно продолжительной перфузии. Использование гамма-камеры, даже портативной, усложняет процедуру измерений и интерпретацию их результатов, поскольку информация о пространственном распределении РФП в васкуляризованном участке тела является избыточной для обеспечения непрерывного мониторинга только временно́го распределения РФП в этом участке тела. Специализированные радиометры свободны от этих недостатков, к тому же они, как правило, снабжены программным обеспечением для непрерывной регистрации накапливаемой относительной утечки. Более того, существуют многофункциональные варианты подобных установок, например, с одновременной регистрацией не только утечки, но и температуры, скорости кровотока и давления крови в изолированной конечности [18].

К сожалению, в рассмотренных здесь работах интерпретации результатов контроля утечки уделяется мало внимания, как правило, отсутствуют разъяснения – что именно авторы

подразумевают под утечкой (leakage), многие формулы представлены в нечитаемом виде, иногда с ошибками вплоть до нарушения правила сохранения размерности входящих в них величин [8, 14, 15]. И в нашем случае, как было указано выше, в программном обеспечении радиометрической установки почему-то для интерпретации была использована формула с точностью меньшей, чем это было бы возможно.

В работах чисто клинического плана методические аспекты обычно игнорируются, а алгоритмы интерпретации вообще не рассматриваются. Даже такой важный вопрос о том, какую утечку следует считать критической, обычно не обсуждается. По умолчанию большинство авторов полагают таким критическим уровнем 10 %, хотя другие считают, что для перфузии мелфалана порог должен составлять 5 %, а для фактора некроза опухоли TNF- α – не более 1 % [8].

Выводы

1. Технологии радиометрического контроля утечки химиопрепарата при регионарной перфузии хирургически изолированной конечности принципиально превосходят все остальные технологии контроля, не связанные с использованием радиофармпрепаратов, за счет возможности выполнения непрерывного мониторинга утечки и, следовательно, своевременного принятия мер по ее прекращению или ослаблению.
2. Предложенная в данной работе технология радиометрического контроля с *in vivo* мечеными эритроцитами обеспечивает оперативность и необходимую точность контроля текущей и накапливаемой утечки, позволяя работать с минимально возможной активностью ^{99m}Tc непосредственно в хирургической операционной без нарушения установленных требований по обеспечению радиационной безопасности при работах с открытыми ИИИ.
3. Из 106 проведенных процедур регионарной перфузии в 4 случаях понадобилось вмешательство хирургической бригады для прекращения или ослабления утечки радиофармпрепарата, чем была подтверждена клиническая эффективность разработанной технологии радиометрического контроля
- утечки химиопрепарата из изолированной конечности в системную гемодикуляцию.
4. Лучевая нагрузка на больного за счет внутреннего облучения составляет всего 200–400 мкЗв благодаря отмывке всей введенной в конечность активности сразу после окончания перфузии, а средняя годовая эффективная доза профессионального облучения персонала не превышает 1 мЗв, что в 2–2,5 раза ниже годовой дозы облучения от естественного радиационного фона.

Список литературы

1. Гаргон Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю., Гельфольд В.М. Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечностей (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия) // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 4. С. 276–284.
2. Zwavelig J.H., Maring J.K., Mulder A.B. et al. Effects of hyperthermic isolated limb perfusion with recombinant tumor necrosis factor α and melphalan on the human fibrinolytic system // Cancer Res. 1996. Vol. 56. P. 3948–3953.
3. Goldberg M.E., Rosenblum H.M., Seltzer J.L., Rosato F.E. Isolated regional perfusion: anesthetic technique, monitoring and blood replacement // Canad. J. Anesthesia. 1984. Sep. 1984. P. 512–558. DOI: 10.1007/BF03009542.
4. Kroon H.M. Treatment of locally advanced melanoma by isolated limb infusion with cytotoxic drugs // J. Skin Cancer. 2011. Article ID 106573. 7 pp.
5. Татьяничева Н.В. Оценка эффективности метода изолированной регионарной перфузии в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей и меланомой кожи конечностей. Автореф. канд. мед. наук. – С.-Пб. 2012. 24 с.
6. Ширяев С.В., Гончаров М.О., Наркевич Б.Я. Разработка радионуклидной семиотики гемангиом печени при использовании однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с мечеными эритроцитами в дифференциальной диагностике опухолей печени // Мед. физика. 2009. № 3(43). С. 44–55.
7. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. СП 2.6.1.2612–10. (в ред. измене-

- ний № 1, утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.09.2013 № 43).
8. Vidal-Sicart S., Rull R., Barriuso C., Nieweg O.E. Radionuclide monitoring of systemic leakage during isolated limb perfusion for melanoma // In: Radioguided Surgery. Ed. by Herrmann K., Nieweg O.E., Povoski S.P. – Springer. 2016. P. 359–369.
 9. Vrouenraets B.C., Eggermont A.M., Hart A.A. et al. Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor-alpha versus toxicity after melphalan alone // Eur. J. Surg. Oncol. 2001. Vol. 24. № 4. P. 390–395.
 10. Di Filippo F., Rossi C.R., Santinami M. et al. Hyperthermic isolation limb perfusion with TNF α in the treatment of in-transit melanoma metastasis // In vivo. 2006. Vol. 20. P. 739–742.
 11. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. (ред.). Т. 2. – Томск: STT. 2010. С. 73–74.
 12. Wierts R., Lazarenko S.V., de Jong J.R., Willemsen A.T. Characteristics of a new system for monitoring the leakage factor during regional hyperthermic isolated limb perfusion // Nucl. Med. Commun. 2011. Vol. 32. № 9. P. 858–862.
 13. Paulsen I.F., Chakera A.H., Schmidt G. et al. Radionuclide leakage monitoring during hyperthermic isolated limb perfusion for treatment of local melanoma metastasis in an extremity // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2014. Vol. 6. № 6. PMID: 24902761 html.
 14. Fiz F., Villa G., Ferrari E. et al. Prevention of systemic toxicity in hyperthermic isolated lung perfusion using radioisotopic leakage monitoring // Int. J. Hypertherm. 2007. P. 1–10. DOI: 10.1080/02656736.2017.1355485.
 15. Villa G., De Cian F., Pomposelli E. et al. Continuous leakage monitoring with Sn-medronat-^{99m}Tc-labelled RBC and hand-held gamma-probe during hyperthermic isolated limb and lung perfusion // Il Giornale di Chirurgia. 2009. Vol. 30 (5 suppl.) P. 240–241.
 16. Липанова Н.Н., Наркевич Б.Я. Оценка лучевой нагрузки на пациента и персонал при радиационном контроле открытых источников в диагностике // Мед. физика. 2011. № 3(51). С. 81–85.
 17. Orero A., Vidal-Sicart S., Roe N. Monitoring system for isolated limb perfusion based on a portable gamma camera // Nuklearmedizin. 2009. Vol. 48. № 4. P. 166–172.
 18. MedicalView>>Product. 3 Sense. https://www.medicview.ea/?page_id=31.

TECHNOLOGY OF RADIATION CONTROL OF HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY OF ISOLATED LIMB IN PATIENTS WITH MELANOMA OR SARCOMA OF SOFT TISSUE

B.Ya. Narkevich^{1,2}, S.V. Shiryayev¹, I.V. Lagutina^{1,2}, Yu.V. Buydenok¹,
T.K. Kharatishvili¹, N.S. Petrochenko¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia

A technology has been developed for radiometric monitoring of regional perfusion in order to ensure continuous monitoring of the possible leakage of a chemotherapy drug from a surgically isolated limb during high-dose chemotherapy in patients with melanoma or sarcoma of soft tissues. The technology is based on *in vivo* labeling of erythrocytes with ^{99m}Tc eluate followed by continuous monitoring of changes in the activity of labeled erythrocytes as a chemotherapy simulator in a well vascularized body region. Its distinctive features are intravenous injection of a pyrfotech slice after giving inhalation anesthesia to ensure a sufficient level of red blood cell chelation, as well as using ^{99m}Tc activity less than its minimum significant level, which allows working with an open source of ionizing radiation without violating the requirements of radiation safety regulations. At 106 regional perfusion procedures, the clinical efficacy of the proposed radiometric monitoring technology is shown.

Key words: high-dose chemotherapy, surgically isolated limb, regional perfusion, chemotherapy leaks, radiometric monitoring

E-mail: narvik@yandex.ru