

ЭКСТРАВАЗАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Ю.В. Лысак^{1,2}, Б.Я. Наркевич^{1,3}, С.А. Рыжов^{1,4}

¹ Ассоциация медицинских физиков России, Москва

² ООО “Медскан”, Москва

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

⁴ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

При внутривенном введении терапевтических радиофармпрепаратов существует хотя и незначительная, но вполне реальная вероятность экстравазальной инъекции. Попадание радиофармпрепарата не в просвет локтевой вены, а в окружающие мягкие ткани обуславливает существенное локальное облучение этих тканей, вследствие чего могут возникнуть радиационно-индуцированные поражения кожи той или иной степени тяжести. По консервативному сценарию методом Монте-Карло проведено моделирование внутреннего облучения дермального слоя кожи после экстравазального введения 4 бета-излучающих терапевтических радиофармпрепаратов. Показано, что в зависимости от радиационно-физических характеристик радиофармпрепарата и характеристического времени резорбции очага, образовавшегося после инъекции, поглощенная доза внутреннего облучения кожи варьирует в диапазоне от 0,2 до 182 Гр. Клинические проявления лучевых осложнений в этом диапазоне доз могут проявляться от эритемы до лучевого некроза. Представлены рекомендации по устранению медицинских последствий и профилактике экстравазальных введений терапевтических радиофармпрепаратов.

Ключевые слова: *терапевтические радиофармпрепараты, экстравазальное введение, дозиметрическая оценка, кожа, радиационно-индуцированные поражения*

Введение

Как известно, при подавляющем большинстве исследований диагностические радиофармпрепараты (РФП) вводят внутривенно, как правило, в вену локтевого сгиба. Существенно реже введение РФП проводят подкожно (исследования лимфотока) и внутрикожно (исследования кожной микрогемодиализации).

Терапевтические радиофармпрепараты также, как правило, вводят внутривенно, за исключением ¹³¹I-йодида натрия, который вводят перорально. Если курс радионуклидной терапии (РНТ) проводится в условиях стационара, то введение терапевтических РФП выполняют в предварительно катетеризованную вену, но при амбулаторном режиме лечения инъекция РФП производится непосредственно в вену ко-

нечности без катетеризации. Даже если внутривенная инъекция выполняется опытным медицинским персоналом, всегда существует возможность попадания РФП не в просвет вены, а прилегающие к ней мягкие ткани.

Экстравазальное введение (ЭВВ) радиофармпрепарата обуславливает потенциальный риск развития различных повреждений мягких тканей вблизи области введения РФП, как травматических, так и радиационно-индуцированных. Высокие дозы облучения кожи могут приводить к лучевым осложнениям различной степени тяжести от эритемы и шелушения до радиационного некроза тканей. ЭВВ РФП, используемых в ежедневной клинической практике, приводит к локальному накоплению радиоактивного раствора и соответствующему последующему нежелательному увеличению дозы внутреннего облучения тканей вблизи области инъекции. Достаточно очевидно, что ярче выражена тенденция к развитию более выраженных лучевых реакций при ЭВВ тех РФП, которые предназначены для РНТ, чем для диагностических препаратов. Это связано и с различием физических характеристик используемых радионуклидов, и с величиной вводимой активности РФП при проведении процедуры. Несмотря на это, описаны случаи развития повреждения кожных покровов при ЭВВ и диагностических РФП [1].

Знание возможных последствий ЭВВ и четкий порядок мероприятий по их предотвращению или уменьшению последствий приводит к существенному снижению риска развития и выраженности кожных реакций, однако рекомендаций относительно порядка действий при ЭВВ, возможных медикаментозных вмешательств и их эффективности существует ничтожно мало. Практическая информация относительно подобных мероприятий представлена только в двух руководствах к проведению РНТ. В первом из них, имеющем отношение к паллиативной терапии костных метастазов, рекомендуется произвести нагрев тканей в месте ЭВВ с целью увеличения скорости резорбции подкожного объема раствора [2]. Чуть более обширные указания представлены Европейской ассоциацией ядерной медицины (EANM) в рекомендациях к проведению терапии ^{90}Y -зевалином [3]. В соответствии с ними, после обнаружения ЭВВ введение препарата должно быть немедленно остановлено, произведена локальная гипертермия тканей и легкий массаж поднятой вверх конечности с целью возможного

повышения лимфодренажа и уменьшения дозы облучения. В других рекомендациях EANM вопросы ЭВВ терапевтических РФП не освещены.

Кроме того, описания случаев ЭВВ и их медицинских последствий в литературе представлены довольно скупо. Такая ситуация может быть вызвана как низкой квалификацией персонала, не способного выявить случай радиационного инцидента при проведении процедуры, так и желанием избежать наказания и репутационных потерь [4]. Однако исследование этих случаев и связанных с ними клинических проявлений, а также освещение результатов мер по предотвращению локального облучения кожи, как наиболее радиочувствительного органа вблизи места инъекции, чрезвычайно необходимо для адекватной оценки клинического проявления результатов ЭВВ. Эти сведения помогут в дальнейшем сформировать рекомендации для уменьшения поглощенной дозы внутреннего облучения прилежащих тканей.

Наиболее полно вопрос частоты и последствий экстравазального введения РФП был освещен в работе 2017 года [5]. В результате тщательного поиска литературных источников, освещающих вопрос ЭВВ, было найдено всего 37 публикаций, связанных с введением диагностических препаратов, в которых описано в общей сложности 3016 случаев подобных радиационных инцидентов. Важно отметить, что только в трех случаях пациенты находились под наблюдением специалистов, регистрировавших возникновение симптомов повреждения тканей. Радиационные повреждения тканей были отмечены при ЭВВ ^{201}Tl -хлорида [6, 7] и не были диагностированы при использовании РФП на основе ^{18}F и $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Это связано в первую очередь с существенно более длительным периодом полураспада ^{201}Tl (~73 ч) и наличием большого выхода низкоэнергетических электронов Оже, возникающих при радиоактивном распаде ^{201}Tl по механизму захвата орбитального электрона. Однако нельзя не отметить, что подавляющее число радиационных инцидентов осталось без длительного наблюдения персонала, несмотря на зарегистрированные случаи ЭВВ.

Что же касается последствий ЭВВ терапевтических РФП, в результате поиска было обнаружено 8 публикаций, описывающих только 10 случаев произошедших радиационных ин-

цидентов, каждый из которых находился под наблюдением длительный промежуток времени, однако не в каждом случае была проведена оценка локальной дозы, полученной пациентом. Наиболее серьезные осложнения были зарегистрированы в виде радиационного некроза тканей в области введения ^{90}Y -ибритумомабатиуксетана [8]. По результатам оценки авторов статьи [8] на основе эмпирических формул, поглощенная доза в области ЭВВ составила около 40 Гр, что вызвано низкой скоростью резорбции РФП ввиду достаточно крупного размера молекул раствора. Подобным же образом была проведена оценка поглощенной дозы при ЭВВ РФП на основе ^{131}I в работе [9]. Согласно представленным данным, поглощенная доза в области инъекции составила 16 Гр, что стало причиной возникновения достаточно крупного очага влажной десквамации. Важно отметить, что в обоих случаях оценка активности РФП, расположенной в области ЭВВ, проводилась весьма условно.

Этого недостатка лишен метод дозиметрии, описанный в работе [10], в соответствии с которым расчет поглощенной дозы при ЭВВ “чистого” бета-излучателя ^{89}Sr -хлорида реализовывался на основании данных планарной сцинтиграфии по регистрации тормозного излучения, возникающего при прохождении бета-частиц ^{89}Sr в биологических тканях, с дальнейшим оконтуриванием области повышенного накопления РФП. Согласно результатам исследования, поглощенная доза составила 1,78 Гр, что значительно ниже, чем в описанных выше клинических случаях. Кроме того, незамедлительно после регистрации ЭВВ персоналом были предприняты меры по уменьшению дозовой нагрузки на пациента (массаж конечности), в результате чего никакие видимые проявления радиационного повреждения тканей спустя три недели наблюдения отмечены не были.

Несомненно, на тяжесть последствий подобного радиационного инцидента влияет как величина активности, накопленной в области ЭВВ, так и вид РФП, от элементного состава и величины молекул которого зависит скорость резорбции очага ЭВВ. Но немаловажную роль играют и действия персонала, от которого требуется своевременная регистрация инцидента, принятие превентивных мер для снижения локальной дозовой нагрузки, длительное последующее наблюдение за пациентом, а также

оценка поглощенной дозы и возможных последствий ЭВВ. Однако единого подхода как к определению величины активности в очаге ЭВВ, так и к определению дозы внутреннего облучения в подобных ситуациях не сформировано, что осложняет получение статистики последствий подобных инцидентов и формирование рекомендаций относительно действий персонала.

Таким образом, целью данной работы является дозиметрическое моделирование и оценка степени тяжести поражения тканей в области ЭВВ при РНТ с некоторыми бета-излучающими терапевтическими РФП.

Материал и методы

В отсутствие формализованных методов расчета дозы при экстравазальном введении РФП оценка лучевой нагрузки на пациента проводилась с использованием метода Монте-Карло. В программе MCNP4c2 была сформирована геометрия задачи, в которой распределенный источник излучения расположен в подкожном слое. Источник представляет собой цилиндр радиусом 4 см и высотой 1 мм. Такая геометрия сформирована из предположения ЭВВ терапевтического раствора объемом 5 мл. Кроме того, сделано допущение о равномерном распределении РФП в источнике излучения. Оценка поглощенной дозы проводилась в дермальном слое клеток радиусом 15 см. Толщины дермы и располагающегося над ней эпидермиса в зоне инъекции на сгибе локтя, согласно данным [11], составляют в среднем 1100 мкм и 50 мкм соответственно.

Элементный состав кожного слоя, необходимый для осуществления расчета методом Монте-Карло, был сформирован на основании данных Международной комиссии по радиологическим единицам и величинам (МКРЕ) [12]. В качестве материала источника для расчета была принята вода.

Таким образом, схема расчета является имитацией расположения очага ЭВВ терапевтического РФП в гиподермальном слое кожи.

Такая геометрия внутреннего облучения кожи является достаточно условной и может быть охарактеризована как консервативный сценарий инцидента ЭВВ, который в реальной клинической практике имеет низкую вероятность возникновения по следующим причинам: 1) при объемах вводимого пациенту раст-

Таблица 1

Исходные данные и результаты Монте-Карло-моделирования экстравазального введения терапевтических радиофармпрепаратов

РФП	Активность, ГБк	Эффективное время резорбции	Поглощенная доза, Гр
⁹⁰ Y-ибритумомаб-тиуксетан	1,0	36 ч	182
¹³¹ I-МИБГ, ¹³¹ I-йодид натрия	12,0	120 мин	21,5
⁸⁹ Sr-хлорид	0,2	30 мин	0,5

вора более 1–2 мл используют, как правило, не инъекцию, а инфузию РФП через капельницу; 2) при возникновении первых признаков ЭВВ (реакция пациента на возникновение острой боли в месте инъекции, затрудненное вдавливание поршня шприца) опытный персонал немедленно прекращает введение РФП.

Тем не менее, предлагаемый здесь консервативный подход позволит провести научно обоснованную оценку дозиметрических и радиационно-гигиенических аспектов ЭВВ терапевтических РФП.

Результаты и обсуждение

Оценка поглощенной дозы проводилась в дермальном слое клеток, содержащем базальные клетки кожи, которые обладают наивысшей чувствительностью в радиационном воздействии. Результаты расчета в программе MCNP4c2 для некоторых применяемых в отделениях радионуклидной терапии РФП представлены в табл. 1. Важно отметить, что одним из главных факторов, оказывающих влияние на величину поглощенной дозы в случае ЭВВ РФП, является скорость резорбции очага, возникающего вокруг точки инъекции. Известно, что изменение значения активности в подкожном слое происходит по экспоненциальному закону. Однако скудость доступной в литературе информации о подобных радиационных инцидентах не позволяет с достаточно высокой точностью определить характерное время резорбции для каждого из РФП, применяемых в клинической практике. Указанные в табл. 1 значения времени резорбции очага инфильтрации являются усредненной величиной, полученной из единичных литературных источников [13–17].

Согласно результатам расчетов и данным о радиочувствительности кожи человека [18, 19], экстравазальное введение раствора ⁸⁹Sr не влечет за собой серьезных радиационных повреждений тканей в области инъекции, однако эритема пораженного участка все же может наблюдаться, и инцидент не должен оставаться без внимания врачебного персонала.

К более серьезным последствиям приводит ЭВВ различных РФП на основе ¹³¹I. Поглощенная доза в данном случае составляет ~20 Гр, что приводит к развитию влажной десквамации кожи в области очага. В данном случае своевременное выявление инцидента и принятие соответствующих мер (например, массажа конечности) может значительно снизить лучевую нагрузку на пациента и позволит избежать наиболее выраженных проявлений радиационного поражения тканей.

К наиболее выраженному поражению кожного покрова в соответствии с результатами расчетов, представленными в табл. 1, может привести ЭВВ ⁹⁰Y-ибритумомаб-тиуксетана. Согласно проведенной оценке, локальная поглощенная доза в области поражения составит более 180 Гр, что неизбежно приведет к образованию некротической язвы в зоне поражения [8, 18, 19]. Столь внушительная величина дозы связана с низкой скоростью резорбции инфильтрации ввиду крупного размера молекул вещества данного РФП. В данном случае особенно важно осуществить наблюдение и контроль за пациентом, а также максимально снизить дозовую нагрузку в пораженном очаге.

Для этого необходимо реализовать последовательность действий, позволяющих наиболее корректно оценить поглощенную дозу в области ЭВВ, сформировать представление о возможных проявлениях лучевых реакций и

максимально снизить вероятность развития осложнений. Меры, позволяющие сократить частоту и тяжесть лучевых реакций при проведении РНТ:

- ✓ внимательное отношение и общение с пациентом во время введения РФП; своевременная остановка введения раствора позволит снизить объем инфильтрации;
- ✓ проведение планарной сцинтиграфии области ЭВВ в различные моменты времени после радиационного инцидента помогут сформировать представление о фармакокинетике РФП в зоне ЭВВ и оценить активность препарата в области очага;
- ✓ реализация перечисленных в литературе методов ускорения резорбции инъекции позволит сократить продолжительность внутреннего облучения пораженного участка кожи.

С целью снижения локальной лучевой нагрузки в случае ЭВВ РФП рекомендуется поднять руку пациента вверх, осуществить нагрев очага и произвести легкий лимфодренажный массаж области инъекции [5, 20]. Локальное пунктирование образовавшегося очага не рекомендовало себя в качестве эффективного снижения радиационного поражения тканей. Применение лекарственной терапии, в частности, введение амифостина, способствует смягчению кожных реакций в области ЭВВ [9].

Выводы

1. Результаты расчетов поглощенных доз внутреннего облучения кожи при экстравазальном введении некоторых терапевтических радиофармпрепаратов, проведенных методом Монте-Карло по консервативному сценарию, свидетельствуют о существенной вероятности возникновения радиационно-индуцированных поражений кожи в месте инъекции.
2. Степень тяжести указанных поражений определяется как радиационно-физическими характеристиками радионуклида и характерным временем резорбции очага, возникающего вокруг точки инъекции данного РФП, так и составом и своевременностью проведенных мероприятий по ускорению этой резорбции.
3. Основными рекомендациями по профилактике экстравазального введения РФП является предварительная катетеризация ве-

ны в месте планируемой инъекции, а при ее невозможности – немедленное прекращение введения РФП при появлении первых признаков сбоя в технологии внутривенной инъекции РФП.

4. Особого внимания заслуживают мероприятия как по обеспечению чувства ответственности и повышенного внимания персонала при проведении внутривенной инъекции, так и по приобретению надежных практических навыков по внутривенному введению РФП, особенно у детей, при наличии вен, исколотых предыдущими инъекциями, а также при использовании шприцев с локальной радиационной защитой кистей рук персонала.

Список литературы

1. Hung J.C., Ponto J.A., Hammes R.J. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts // *Semin. Nucl. Med.* 1996. Vol. 26. P. 208–255.
2. Silberstein E.B., Buscombe. J.R., McEwan A. et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Palliative Treatment of Painful Bone Metastases // *In: Soc. Nucl. Med. Procedure Guidelines Manual.* 2003. P. 147–153.
3. Tennvall J., Fischer M., Bischof Delaloye A. et al. EANM procedure guideline for radioimmunotherapy for B-cell lymphoma with ^{90}Y -radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin) // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007. Vol. 34. P. 616–623.
4. Рыжов С.А. Радиационные аварии и ошибки в медицине. Термины и определения. // *Мед. физика.* 2019. № 1(81). С. 73–90.
5. van der Pol J., Voo S., Bucerius J. et al. Consequences of radiopharmaceutical extravasation and therapeutic interventions: a systematic review // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. Vol. 44. P. 12–34.
6. Anon. European system for reporting of adverse reactions and drug defects: Third report 1984–1985 // *Eur. Nucl. Med. Soc. News Letter.* 1988. Vol. 9. P. 487–490.
7. Piers D.A., Beekhuis H. Local radiation dose from extravasal Tl-201 // *J. Nucl. Med.* 1987. Vol. P. 68–74.
8. Siebeneck B.M. Extravasation of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan: a case study // *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2008. Vol. 12. P. 275–278.
9. Bonta D.V., Halkar R.K., Alazraki N. Extravasation of a Therapeutic Dose of ^{131}I -

- Metaiodobenzylguanidine: Prevention, Dosimetry, and Mitigation // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 1418–1422.
10. Kawabe J, Higashiyama S, Kotani K. et al. Subcutaneous extravasation of Sr-89: usefulness of bremsstrahlung imaging in confirming Sr-89 extravasation and in the decision making for the choice of treatment strategies for local radiation injuries caused by Sr-89 extravasation // *Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol.* 2013. № 1. P. 56–59.
11. ICRP Publication 89. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values. ICRP. 2002.
12. ICRU Report 44. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement. ICRU. 1989.
13. Committee for Radionuclide Therapy of Japan Radioisotope Association Q2-6. Treatment of the Extravasation of Sr-89, Q&A of the Part of Safety Management in Manual of Palliative Treatment with Sr-89 for Painful Bone Metastases. Tokyo: Committee for Radionuclide Therapy of Japan Radioisotope Association, 2009.
14. Kobayashi M., Asada Y., Suzuki S., et al. Estimation of skin absorbed doses due to subcutaneous leakage of radioactive pharmaceuticals // *Nihon Hoshasen Anzen kanrigaku kaishi.* 2003. № 2. P. 82–86.
15. ICRU Report 56. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dosimetry of external beta rays for radiation protection. ICRU. 1997.
16. Wiseman G.A., Kornmehl E., Leigh B. et al. Radiation dosimetry results and safety correlations from ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: Combined data from four clinical trials // *J. Nucl. Med.* 2003. Vol. 44. P. 465–468.
17. Yucha C.B., Hastings-Tolsma M., Szeverenyi N.M. Effect of elevation on intravenous extravasations // *J. Intraven. Nurs.* 1994. Vol. 17. P. 231–234.
18. ICRP Publication 85. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP. 2000.
19. ICRP Publication 118. Statement on Tissue Reactions. Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs. Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP. 2012.
20. Terwinghe C., Vanbilloen B., Van Binnebeek S. et al. Extravasation of ^{90}Y -DOTATOC: case report and discussion of potential effects, remedies and precautions in PRRT // *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012. Vol. 39. P. 205–212.

EXTRAVASAL INTRODUCTION OF THERAPEUTIC RADIOPHARMACEUTICALS

Yu. V. Lysak^{1,2}, B. Ya. Narkevich^{1,3}, S. A. Ryzhov^{1,4}

¹ Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia

² Medskan LLC, Moscow, Russia

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

⁴ Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

With the intravenous administration of therapeutic radiopharmaceuticals, there is an insignificant, but very real probability of extravasal injection. If the radiopharmaceutical enters not into the lumen of the ulnar vein, but into the surrounding soft tissues, it causes a significant local irradiation of these tissues, as a result of which radiation-induced skin lesions of varying severity can occur. According to the conservative scenario, the Monte Carlo method simulated the internal irradiation of the dermal layer of the skin after extravasal administration of 4 beta-emitting therapeutic radiopharmaceuticals. It was shown that, depending on the radiation-physical characteristics of the radiopharmaceutical and the characteristic time of resorption of the lesion formed after injection, the absorbed dose of internal skin irradiation varies from 0.2 to 182 Gy. The clinical manifestations of radiation complications in this dose range can manifest from erythema to radiation necrosis. Recommendations on the elimination of medical consequences and prevention of extravasal administration of therapeutic radiopharmaceuticals are presented.

Key words: *therapeutic radiopharmaceuticals, extravasal injection, dosimetric assessment, skin, radiation-induced lesions*

E-mail: narvik@yandex.ru