

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОГЛОЩЕННЫХ ДОЗ В ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ОЧАГАХ ПРИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ С $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ И $^{225}\text{Ac-DOTATATE}$

Л.А. Чипига<sup>1,2,3</sup>, Д.Д. Лаврешов<sup>5</sup>, А.В. Водоватов<sup>1,4</sup>, Е.Н. Парунова<sup>5</sup>, И.А. Звонова<sup>1</sup>,  
А.В. Петрякова<sup>1,6</sup>, Д.А. Важенина<sup>2</sup>, М.В. Одинцова<sup>2</sup>, В.Б. Номоконова<sup>2</sup>,  
А.А. Станжевский<sup>2</sup>, Д.Н. Майстренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург

<sup>6</sup> Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург

Для обеспечения радиационной безопасности пациентов и повышения эффективности радионуклидной терапии необходимо проводить разработку планов лечения с учетом биораспределения радиофармацевтических лечебных препаратов и индивидуальных особенностей пациентов. Для этого необходимо оценивать поглощенные дозы в очагах-мишенях. В данной работе предложен метод оценки поглощенных доз в очагах с учетом относительной биологической эффективности излучения при проведении радионуклидной терапии с препаратами, мечеными  $^{225}\text{Ac}$  ( $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ ,  $^{225}\text{Ac-DOTATATE}$ ), по результатам непрямой радиометрии пациентов. Оценка поглощенных дозы была выполнена на основе ПЭТ-изображений всего тела пациентов. Оценки доз в патологических очагах у пациентов, прошедших РНТ с  $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$  и  $^{225}\text{Ac-DOTATATE}$ , показала, что дозы находились в диапазоне 90–190 Гр-экв. и 30–500 Гр-экв. за курс лечения соответственно. Отсутствие радиотоксического эффекта и необходимая накопленная доза за курс радионуклидной терапии у рассмотренных пациентов показала эффективность терапии с  $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$  и  $^{225}\text{Ac-DOTATATE}$ .

Ключевые слова: радионуклидная терапия,  $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ ,  $^{225}\text{Ac-DOTATATE}$ , опухолевые очаги, поглощенная доза

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-100-4-40-50

### Введение

Радионуклидная терапия (РНТ) становится все более распространенной в последние го-

ды для лечения широкого спектра онкологических заболеваний. Повышенный интерес к использованию именно этого вида терапии об-

условлен возможностью разрабатывать биологические молекулы (лиганды), специфически тропные к различным видам опухолевых клеток, что позволяет обеспечить их селективное поражение и, как следствие, эффективное лечение пациента. Широкий спектр радионуклидов для РНТ (альфа- и бета-излучателей) позволяет подобрать оптимальную комбинацию радионуклид-лиганд и минимизировать облучение здоровых органов и тканей за счет селективного накопления радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) в патологических очагах.

Существенным недостатком действующих подходов к РНТ является проведение ее по методикам, характерным для фармакотерапии [1]. Вводимая активность РФЛП определяется исключительно исходя из массы тела пациента в соответствии с рекомендациями из инструкции по применению препарата. Предварительная оценка поглощенных доз в очагах/критических органах не проводится. Эффективность РНТ оценивается исключительно по ответу опухоли на терапию, оцениваемого после проведения курса РНТ. В случае резистентности опухоли пациент может получить еще несколько фракций (введений) РФЛП с последовательно увеличиваемой активностью. При этом поглощенные дозы в очагах либо не оцениваются вообще, либо оцениваются с большой погрешностью; единые методики оценки доз отсутствуют [1–3].

Данные подходы существенно отличаются от устоявшихся подходов к проведению других видов лучевой терапии (дистанционной лучевой терапии, брахитерапии и пр.), в рамках которых обязательна разработка индивидуализированных планов лечения пациентов с оценкой поглощенных доз в различных объемах интереса (очагах) и радиочувствительных органах и тканях [2]. Отсутствие полноценного дозиметрического планирования при РНТ негативно сказывается как на результатах лечения, так и на обеспечении радиационной безопасности пациентов.

Разработка и научное обоснование подходов к персонализированному планированию РНТ, основанных на результатах дозиметрии пациентов (ППРНТ), в последние годы является одной из основных задач обеспечения радиационной безопасности в РНТ. Рекомендации по ИПРНТ разрабатываются международными организациями [1, 2] (МКРЕ, EANM). В Российской Федерации за последний год вышел ряд

публикаций [3–6], в которых представлены схемы и принципы дозиметрического планирования РНТ, а также представлены предварительные методики оценки поглощенных доз в очагах для терапии отдельными РФЛП на базе  $^{177}\text{Lu}$  (бета-излучателем).

Одним из основных перспективных радионуклидов для РНТ является  $^{225}\text{Ac}$  с периодом полураспада около 10 сут, распадающийся по каскаду с испусканием 4 альфа-частиц В связи с низким выходом гамма-излучения у  $^{225}\text{Ac}$ , сохраняется возможность детектировать этот радионуклид по гамма-линиям дочерних радионуклидов ( $^{221}\text{Fr}$  и  $^{213}\text{Bi}$ ) [7]. Оценка доз у пациентов при РНТ с РФЛП, меченными альфа-излучающими радионуклидами, имеет ряд особенностей за счет того, что биораспределение радионуклида в организме пациента может отличаться от распределения РФЛП в случае нестационарности химической связи и высвобождения радионуклида из соединения [8]. В исследованиях по изучению стабильности препарата  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ТАТЕ говорится о высокой стабильности соединения в плазме крови при температуре  $37^\circ$  в течение 3 сут (99 %) с последующим монотонным снижением и высвобождением свободного  $^{225}\text{Ac}$  [9, 10]. Свободные радионуклиды имеют другой метаболизм в организме пациента относительно РФЛП и не накапливаются в очаге. Высвобождение радионуклидов из химического соединения с молекулой носителем и низкая статистика задетектированных событий при сканировании пациентов приводит к невозможности оценить локализацию накопления радионуклида и накопленные активности. Поэтому оценку доз у пациентов при планировании РНТ с  $^{225}\text{Ac}$  возможно проводить на основании моделей накопления РФЛП, основанных на накоплении диагностического РФЛП-тераностической пары в патологических очагах пациентов [1]. Однако в настоящее время данные о дозах в патологических очагах у пациентов, проходящих РНТ с РФЛП, меченными  $^{225}\text{Ac}$ , отсутствуют.

Целью данной работы являлась разработка метода оценки поглощенных доз с учетом относительной биологической эффективности излучения (ОБЭ) в очагах при проведении РНТ с препаратами, меченными  $^{225}\text{Ac}$  ( $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617,  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE), по результатам не прямой радиометрии пациентов и оценка эффективности лечения. Для этого были получены и обработаны ПЭТ-изображения всего тела пациентов, оценено накопление РФЛП в очагах для

Таблица 1

Введенные пациентам активности РФЛП

Номер введения	$^{225}\text{Ac}/^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617		$^{225}\text{Ac}/^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE	
	Введенная активность $^{225}\text{Ac}$ -PSMA, МБк	Введенная активность при предварительном ПЭТ сканировании с $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, МБк	Введенная активность $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE, МБк	Введенная активность при предварительном ПЭТ сканировании с $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE, МБк
Фракция 1	7,5	124,1	5,2	108,4
Фракция 2	7,4	121,1	5,3	103,8
Фракция 3	7,2	121,7	5,2	105,1
Фракция 4	7,3	117,3	5,3	101,6
Фракция 5	6,1	108,6	5,4	107,3

всех фракций терапии, а также оценены ОБЭ-взвешенные дозы.

### Материал и методы

Работа была выполнена на базе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для исследования были выбраны два пациента: пациент с множественными метастатическими очагами рака предстательной железы, проходящий курс РНТ с  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 из 5 введений (фракций) с интервалами 2 месяца между фракциями; пациентка с нейроэндокринным раком поджелудочной железы с мно-

жественными очагами в костных и мягких тканях, проходящая курс РНТ с  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE из 5 фракций с интервалами в 2 месяца. Перед каждым введением терапевтического РФЛП проводились предварительное ПЭТ/КТ-сканирование с диагностическими РФЛП на основе  $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE) (рис. 1). Активности  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{68}\text{Ga}$  в РФЛП, введенные пациентам представлены в табл. 1.

Для оценки поглощенных доз в очагах при проведении РНТ использовали данные о накоплении РФЛП на предварительном ПЭТ-сканировании с РФЛП на основе  $^{68}\text{Ga}$ . Накопление РФЛП определяли на ПЭТ-изображениях паци-

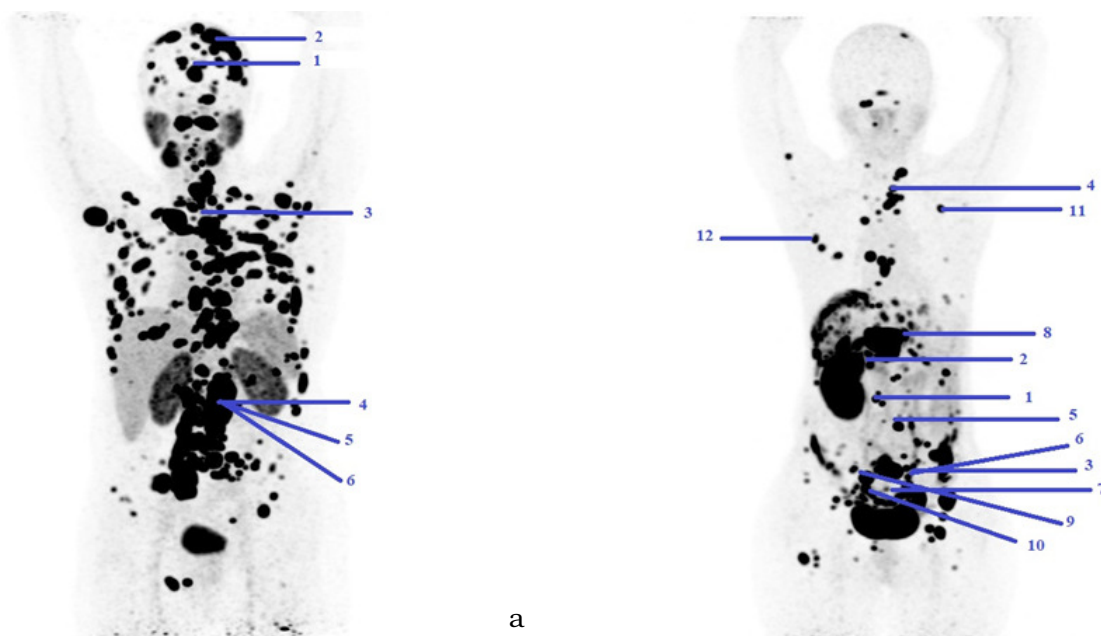


Рис. 1. ПЭТ/КТ-изображения пациентов с диагностическими РФЛП на основе  $^{68}\text{Ga}$ : а – исследование пациента с множественными метастатическими очагами рака предстательной железы с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617; б – исследование пациентки с нейроэндокринным раком поджелудочной железы  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE

Таблица 2

## Патологические очаги, для которых проводилась оценка поглощенной дозы

Вид ткани, в которой располагается очаг	Номер очага	
	очаги в костных тканях	очаги в мягких тканях
Тераностическая пара $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 и $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617	1, 2, 3	4, 5, 6
Тераностическая пара $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE и $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE	4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12

ентов в патологических очагах, представленных в табл. 2. Для этого с использованием программного обеспечения PET VCAR (Volume Computer Assisted Reading) и Vidar DICOM Viewer 3.3.1 (ООО "ПО ВИДАР", Россия) на аксиальных срезах ПЭТ-изображений пациентов обрисовывали области повышенного накопления РФЛП – области интереса, соответствующие патологическим очагам. Оценка доз в критических органах в настоящей работе не проводилась в связи с недостаточными данными о накоплении и выведении РФЛП из органов.

На аксиальных срезах ПЭТ-изображений определяли площадь выбранных очагов и среднее значение объемной активности  $^{68}\text{Ga}$ , так как максимальные значения объемной активности на ПЭТ-изображениях дают завышенные значения, что может привести к переоценке поглощенной дозы при планировании радионуклидной терапии. После сегментации изображений ПЭТ/КТ был рассчитан объем патологических очагов по формуле:

$$V = \sum_i S_i h / 1000, \quad (1)$$

где:  $V$  – объем очага,  $\text{см}^3$ ;  $S_i$  – площадь сегментированной структуры на ПЭТ-изображении,  $\text{мм}^2$ ;  $h$  – толщина среза изображений,  $\text{мм}$ ; 1000 – коэффициент связи  $\text{мм}^3$  и  $\text{см}^3$ .

Определение накопленной в очаге активности  $^{68}\text{Ga}$ , нормированной на введенную активность, проводилось по формуле:

$$C = V \cdot C_0 / (1000 \cdot N_0 \cdot 2^{-t/T}), \quad (2)$$

где:  $V$  – объем очага,  $\text{см}^3$ ;  $C_0$  – измеренное на изображении значение объемной активности,  $\text{кБк}/\text{см}^3$ ;  $N_0$  – активность  $^{68}\text{Ga}$  в РФЛП при введении пациенту,  $\text{МБк}$ ; 1000 – коэффициент связи  $\text{МБк}$  и  $\text{кБк}$ ;  $t$  – время между введением и ПЭТ-сканированием,  $\text{мин}$ ;  $T$  – период полураспада  $^{68}\text{Ga}$  (68 мин).

При определении интегрированной по времени активности  $^{225}\text{Ac}$  в очагах было сделано допущение, что накопление РФЛП, меченого  $^{225}\text{Ac}$ , такое же, как и  $^{68}\text{Ga}$ . При расчете учитыва-

ли перераспределение свободных радионуклидов и снижение их активности в очагах накопления. Была найдена функция высвобождения  $^{225}\text{Ac}$  из соединения с РФЛП (связь с хелатором) за первые 10 суток по экспериментальным литературным данным [9, 10], которая принималась одинаковой для  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE и  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 и была экстраполирована на весь исследованный период:

$$g(t) = -0,0005 \cdot t + 1,01, \quad (3)$$

где:  $t$  – время, час.

Дополнительно проводился расчет доз в очагах от дочерних радионуклидов ( $^{221}\text{Fr}$ ,  $^{217}\text{At}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Po}$ ,  $^{209}\text{Pb}$ ). Для оценки вымывания свободных радионуклидов из очагов накопления, а также радиоактивного распада радионуклида использовали функцию (4):

$$f_i(t) = \exp[-(\lambda_{\text{bio},i} + \lambda_{\text{phys},i})t], \quad (4)$$

где:  $\lambda_{\text{bio},i}$  – скорость биологического выведения  $i$ -го радионуклида ( $\text{час}^{-1}$ ), для определения использовались камерные модели и скорости перехода между камерами (соответствующими тканям очагов) из Публикаций МКРЗ [11, 12];  $\lambda_{\text{phys},i}$  – константа физического распада  $i$ -го радионуклида ( $\text{час}^{-1}$ ). Интегрированная по времени активность радионуклидов в очагах за каждую фракцию терапии определялась путем интегрирования по времени накопленной активности с учетом высвобождения  $^{225}\text{Ac}$  из соединения с РФЛП и вымывания радионуклидов из очага по формулам:

$$\tilde{A}_{i,\text{РФЛП}} = C \cdot \int_0^{+\infty} g(t) \cdot f(t) dt, \quad (5)$$

$$\tilde{A}_{i,\text{высвободившийся Ac}} = C \cdot 24 \cdot \int_0^{+\infty} (1 - g(t)) \cdot f(t) dt, \quad (6)$$

где:  $\tilde{A}_{i,\text{РФЛП}}$  – интегрированная по времени активность  $i$ -го радионуклида в очаге от дочерних радионуклидов  $^{225}\text{Ac}$ , образованных от  $^{225}\text{Ac}$  в РФЛП, нормированная на 1  $\text{МБк}$ ,  $\text{МБк час}/\text{МБк}$ ;  $\tilde{A}_{i,\text{высвободившийся Ac}}$  – интегрированная по времени активность  $i$ -го радионуклида в очаге от дочер-

них радионуклидов  $^{225}\text{Ac}$ , образованных от высвободившегося из РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ , нормированная на 1 МБк, МБк час/МБк;  $C$  – накопление РФЛП в очаге или критическом органе, нормированное на 1 МБк, определенное по формуле (2).

Для короткоживущих радионуклидов  $^{221}\text{Fr}$ ,  $^{217}\text{At}$  и  $^{213}\text{Po}$  интегрированные по времени активности приравнивали к накопленным активностям их материнских радионуклидов ( $^{225}\text{Ac}$  и  $^{213}\text{Bi}$ ).

На основании данных накопления определяли поглощенные дозы, в патологических очагах с использованием программного обеспечения IDAC- 2.1 Spheres [13].

Для определения ОБЭ-взвешенной дозы использовалась формула:

$$H = D_R \cdot w_R, \quad (7)$$

где:  $H$  – ОБЭ-взвешенная доза, нормированная на 1 МБк, Гр.-экв./МБк;  $D_R$  – значение поглощенной дозы излучения вида  $R$ , нормированная на 1 МБк, Гр/МБк;  $w_R$  – взвешивающий коэффициент излучения. В нашем расчете доз, так же, как и в работе [14], был использован взвешивающий коэффициент 5 для  $\alpha$ -излучения и 1 для  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучения для расчета ОБЭ-взвешенной дозы.

Поглощенные дозы с учетом вводимой активности РФЛП на фракцию были определены по формуле:

$$D_A = H \cdot A_{inj}, \quad (8)$$

где  $A_{inj}$  – активность  $^{225}\text{Ac}$  в РФЛП при введении пациенту, МБк (табл. 1).

Обработка результатов проводилась с использованием Excel.

## Результаты и обсуждение

Результаты определения объемов очагов накопления РФЛП на ПЭТ-изображениях пациентов, накопленных в очагах активностей  $^{68}\text{Ga}$  и рассчитанные на их основании значения интегрированных по времени активностей  $^{225}\text{Ac}$  представлены в табл. 3. Во время проведения курса терапии у обоих пациентов наблюдалось снижение накопления  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE в патологических очагах, что приводило к снижению расчетных значений доз с увеличением фракции. Результаты оценки поглощенных доз в патологических очагах при РНТ с  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE и  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 с учетом вклада всех дочерних радионуклидов за каждую фракцию введения РФЛП и за весь курс РНТ на примере двух пациентов представлены в табл. 4 и на рис. 2.

Эффективность РНТ оценивается по снижению числа метастазов и их метаболической активности с учетом радиотоксичности [4]. В настоящее время отсутствуют четкие значения пороговых доз в радиочувствительных органах, которые позволили бы ограничивать облуче-

Таблица 3

### Объемы очагов накопления, активности накопления РФЛП, меченных $^{68}\text{Ga}$ , и интегрированные по времени активности $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 и $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE

Очаг	Фракция 1			Фракция 2			Фракция 3			Фракция 4			Фракция 5		
	V, см <sup>3</sup>	C	$\tilde{A}$ Бк·ч	V, см <sup>3</sup>	C	$\tilde{A}$ Бк·ч	V, см <sup>3</sup>	C	$\tilde{A}$ Бк·ч	V, см <sup>3</sup>	C	$\tilde{A}$ Бк·ч	V, см <sup>3</sup>	C	$\tilde{A}$ Бк·ч
$^{225}\text{Ac}$ -PSMA															
1	13.39	0.0055	1.87	16.33	0.0033	1.15	27.84	0.0043	1.48	22.44	0.0007	0.23	11.88	0.0003	0.08
2	34.69	0.0097	3.34	33.39	0.0029	1.00	41.59	0.0014	0.49	31.71	0.0008	0.27	24.83	0.0005	0.18
3	7.65	0.0024	0.80	4.70	0.0012	0.40	14.81	0.0008	0.27	8.50	0.0003	0.10	4.74	0.0001	0.04
4	5.88	0.0009	0.31	7.93	0.0013	0.44	13.84	0.0008	0.26	7.16	0.0003	0.11	4.21	0.0001	0.05
5	237.31	0.0580	19.93	206.05	0.0601	20.63	284.12	0.0366	12.55	142.04	0.0153	5.26	124.45	0.013	4.47
6	78.51	0.0143	4.92	33.05	0.0075	2.58	142.85	0.0147	5.03	125.98	0.0083	2.83	54.67	0.0034	1.18
$^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE															
1	13.56	0.0027	0.93	7.61	0.0012	0.43	2.25	0.0002	0.09	0.978	0.0001	0.03	0.489	0.00004	0.01
2	7.02	0.0041	1.41	3.01	0.0002	0.09	3.62	0.0004	0.15	4.11	0.0004	0.14	3.23	0.0002	0.08
3	9.14	0.0082	2.80	2.9	0.0011	0.40	3.23	0.0005	0.16	3.64	0.0003	0.12	1.1	0.00006	0.02
4	21.67	0.0148	5.06	16.6	0.007	2.41	14.03	0.0031	1.08	14.28	0.0021	0.73	12.93	0.0008	0.27
5	61.99	0.0395	13.57	45.51	0.021	7.21	35.06	0.0094	3.24	34.25	0.0062	2.13	15.79	0.0016	0.55
6	13.55	0.0076	2.60	10.71	0.0054	1.86	9.02	0.0025	0.85	8.66	0.0014	0.47	8.41	0.0005	0.17
7	10.59	0.0044	1.52	5.22	0.0016	0.55	4.57	0.0006	0.19	3.89	0.0003	0.12	-	-	-
8	6.96	0.0018	0.62	2.45	0.0004	0.13	1.47	0.0001	0.04	2.05	0.0002	0.06	-	-	-
9	0.881	0.0001	0.05	1.66	0.0007	0.07	0.83	0.0001	0.03	-	-	-	-	-	-
10	1.00	0.0034	0.11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	2.43	0.0001	0.03	1.91	0.00005	0.02	2.05	0.0001	0.03
12	-	-	-	-	-	-	3.4	0.0001	0.04	0.978	0.00003	0.01	1.61	0.00006	0.02

Таблица 4

ОБЭ-взвешенная доза для 5 фракций курса РНТ

Очаг	ОБЭ-взвешенная доза, Гр.-экв.				
	Фракция 1	Фракция 2	Фракция 3	Фракция 4	Фракция 5
<sup>225</sup> Ac-PSMA-617					
1	190	93	54	14	8
2	128	40	15	11	6
3	140	112	24	16	9
4	76	77	27	21	13
5	124	151	61	56	44
6	89	109	52	33	25
<sup>225</sup> Ac- DOTA-TATE					
1	41	33	23	20	15
2	117	17	23	21	13
3	299	138	50	33	18
4	217	137	72	49	18
5	201	148	79	58	29
6	180	164	86	50	16
7	142	105	41	31	-
8	86	54	29	28	-
9	52	43	15	-	-
10	108	-	-	-	-
11	-	-	13	10	13
12	-	-	11	11	12

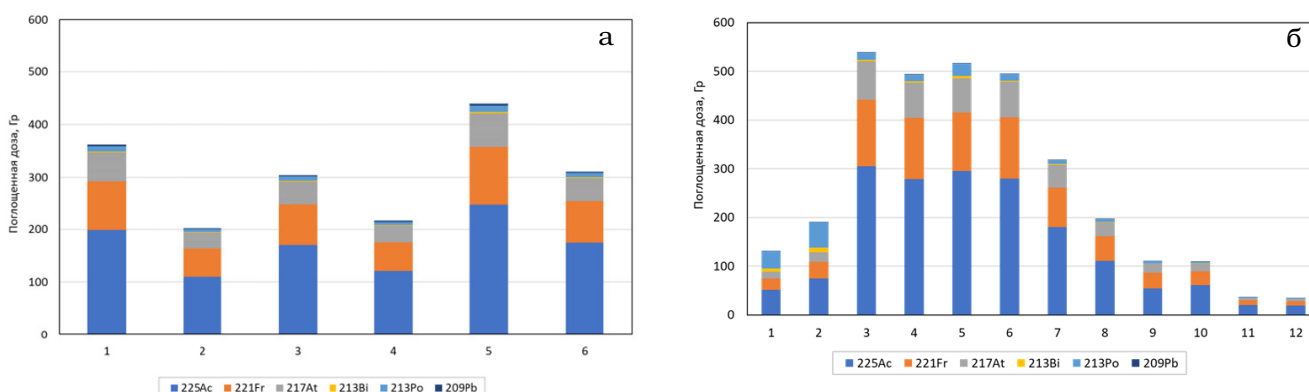


Рис. 2. ОБЭ-взвешенная доза в патологических очагах при РНТ, Гр.-экв. с учетом всех дочерних продуктов распада <sup>225</sup>Ac : а – РНТ с <sup>225</sup>Ac-DOTA-TATE; б – РНТ с <sup>225</sup>Ac-PSMA-617

ние критических органов при планировании РНТ с альфа-излучателями или во время лечения для его корректировки. Для оценки радиотоксического эффекта в работе был проведен анализ лабораторно-клинических показателей крови и нефросцинтиграфии в патологических очагах у пациентов во время прохождения курсов РНТ с <sup>225</sup>Ac-DOTA-TATE и <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 (табл. 5).

Определенные в работе корреляции клинико-лабораторных показателей с динамикой накопления дозы в очагах при РНТ с <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 у пациента с раком предстательной железы показали сильную отрицательную за-

висимость ПСА, лейкоцитов и гемоглобина, а также сильную положительную зависимость с СОЭ и накопленной дозой в очагах. Такие же результаты были получены в работе [4] по оценке эффективности лечения при РНТ с <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. Однако, в настоящей работе для щелочной фосфатазы и тромбоцитов сильной корреляции с дозой в очаге не наблюдалось, что говорит об индивидуальных особенностях пациентов и ответе на специфическое лечение. Корреляции клинико-лабораторных показателей с динамикой накопления дозы в очагах при РНТ с <sup>225</sup>Ac-DOTA-TATE у пациентки с нейроэндокринной опухолью показали высокую положи-

Таблица 5

**Клинико-лабораторные показатели у обследуемых пациентов в ходе фракционного курса радионуклидной терапии  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 и  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE**

Показатель/ фракция	$^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617					$^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE					Критерий токсичности
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Концентрация гемоглобина, г/л	126	121	121	120	107	104	125	121	135	122	< 90
Число лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	5,59	4,09	3,14	3,85	2,71	6,93	6,5	6,07	5,46	5,92	< 2,5
Число тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	229	231	266	203	162	303	280	317	198	236	< 150
Креатинин, мкмоль/л	62,4	53,8	53	91,3	68,4	77,3	66,4	64,6	60,3	57,4	< 130
Мочевина, ммоль/л	–	–	4,1	5,6	6	4,4	–	–	4,2	4,9	< 10
СОЭ*, мм/час	82,6	84,1	86,4	84,6	90,3	109,2	101,6	98,1	99,1	93,1	–
Щелочная фосфатаза, ед./л	178	–	124	137	171	529	404	420	507	324	–
ПСА*, нг/мл	1802	367,7	64,9	17,2	7,5	–	–	–	–	–	–
СКФ, мл/мин*	87	98,8	110,5	116,88	140,03	64,85	66	76,96	63,54	66,31	< 60

\* СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ПСА – простат-специфический антиген; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

тельную зависимость гемоглобина с накоплением дозы практических для всех патологических очагов. Аналогично терапии с  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617, наблюдалась сильная отрицательная зависимость лейкоцитов и средняя зависимость тромбоцитов и щелочной фосфатазы от накопленной дозы для большинства очагов. Однако, у обоих пациентов на протяжении всего курса терапии не было выявлено резкого проявления токсических эффектов по клинико-лабораторным показателям крови и результатам нефросцинтиграфии, и они прошли запланированные курсы РНТ из пяти фракций полностью.

На протяжении лечения у обоих пациентов отмечалось снижение метаболической активности и размеров очагов по результатам ПЭТ/КТ-сканирований с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE и  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617, что рассматривалось как положительный ответ на лечение. Оценка доз показала, что для достижения терапевтического эффекта в патологических очагах была накоплена доза от 100 до 540 Гр.-экв. за весь курс терапии. В случае терапии с  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE после второй фракции были выявлены новые патологические очаги, которые за дальнейшие три фракции получили дозу около 35 Гр.-экв. и как результат уменьшились в размере и метаболической активности.

Результаты оценки поглощенных доз в патологических очагах при РНТ с  $^{225}\text{Ac}$  методом, основанным на оценке накопления диагностического РФЛП, меченного  $^{68}\text{Ga}$ , – тераностической пары, показали сопоставимые дозы при РНТ с  $^{177}\text{Lu}$ , определенные на основании тех же данных. Результаты оценок в сравнении с данными из литературы представлены в табл. 6. Стоит отметить, что использованный в данной работе метод не учитывал больший размер терапевтических молекул по сравнению с РФЛП на основании  $^{68}\text{Ga}$ , что может влиять на накопление РФЛП в очагах. Тем не менее, предложенный метод возможно использовать для предварительной оценки доз в патологических очагах пациентов при терапии с РФЛП на основании  $^{225}\text{Ac}$ .

### Заключение

Персонализированная оценка доз у пациентов при РНТ с РФЛП, меченными  $^{225}\text{Ac}$ , осложнена невозможностью оценки накопления РФЛП в связи с низким гамма-выходом и наличием дочерних радионуклидов, имеющих иную фармакокинетику в организме пациента. Предложенный в работе метод оценки доз в патоло-

Таблица 6

**ОБЭ-взвешенные дозы в патологических очагах у пациентов, прошедших РНТ с  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 и  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE, оценки доз по использованной методике для РНТ с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 и  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE в сравнении с данными других работ**

РФЛП	Источник	ОБЭ-взвешенная доза за фракцию, Гр.-экв.	ОБЭ-взвешенная доза за курс РНТ, Гр.-экв.
$^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617	Настоящая работа	9–190 костные очаги	200–359 костные очаги
$^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617		4–82 костные очаги 7–63 мягкотканые очаги	89–163 костные очаги 88–186 мягкотканые очаги
$^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617	Наркевич, 2023 [4]	3–55	70–117
	Kramer, 2021 [15]	1,2–413 костные очаги 10–296 мягкотканые очаги	–
	Kamaldeep, 2021 [16]	0,25–142 костные очаги 0,25–131 мягкотканые очаги	500 костные очаги 315 мягкотканые очаги
	Fendler, 2017 [17]	36,6	73,2
	Baum, 2016 [18]	1,2–240 костные очаги 0,8–468 мягкотканые очаги	–
	Scarpa, 2017 [19]	–	20–135 костные очаги 41–52 лимфотические узлы 31–61 мягкотканые очаги
	Violet, 2019 [20]	3,4–74 костные очаги 4,4–92,5 лимфотические узлы	–
$^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE	Настоящая работа	16–217 костные очаги 10–299 мягкотканые очаги	320–498 костные очаги 34–538 мягкотканые очаги
$^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE		12–142 костные очаги 6–182 мягкотканые очаги	192–342 костные очаги 20–325 мягкотканые очаги
$^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE	Wehrmann, 2007 [21]	31,5–70,4	–
	Ilan, 2015 [22]	10–170	20–340
	Kupitz, 2017 [23]	1,4–47,6 мягкотканые очаги	–
	Roth, 2018 [24]	10–54	–
	Jahn, 2020 [25]	9,6–114,7	51–487
	Rudisile, 2019 [26]	–	30 костные очаги 74 лимфотические узлы 85 мягкотканые очаги
	Roth, 2022 [14]	2–77	11–403

гических очагах, основанный на накоплении диагностического РФЛП – тераностической пары и моделях распределения свободных радионуклидов в организме человека, показал сопоставимые результаты с различными литературными источниками по дозиметрии РФЛП, меченных  $^{177}\text{Lu}$ . Однако такой метод имеет ряд ограничений и допущений, которые значительно снижают точность оценки доз.

Получены первые экспериментальные оценки доз в патологических очагах у пациентов, прошедших РНТ с  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 и  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE. Накопленные дозы в патологических очагах при терапии с РФЛП на основании  $^{225}\text{Ac}$  сопоставимы с дозами при терапии с

РФЛП на основании  $^{177}\text{Lu}$ . Отсутствие радиотоксического эффекта и необходимая накопленная доза курс радионуклидной терапии у рассмотренных пациентов показала эффективность терапии с  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 и  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE.

### Благодарности

Авторы выражают свою благодарность рецензенту за внимательный разбор работы и помощь в подаче материала.



## Сведения об источнике финансирования

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

## Список литературы

1. Sgouros G, Bolch WE, Chiti A, et al. ICRU REPORT 96, Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. *Journal of the ICRU*. 2021; 21 (1): 1-212.
2. Gleisner KS, Chouin N, Gabina PM, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of  $^{177}\text{Lu}$ -labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 May; 49 (6): 1778-809. DOI: 10.1007/s00259-022-05727-7.
3. Наркевич БЯ, Крылов АС, Рыжков АД, Гелиашвили ТМ. Дозиметрическое сопровождение радионуклидной терапии. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2023; 6 (2): 66-84 [Narkevich BYa, Krylov AS, Ryzhkov AD, Geliashvili TM. Dosimetric Support of Radionuclide Therapy. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2023; 6 (2): 66-84. (In Russian)].
4. Наркевич БЯ, Крылов АС, Рыжков АД. Упрощенный способ расчета доз внутреннего облучения костных метастазов при радионуклидной терапии. *Медицинская физика*. 2023; (1): 43-54 [Narkevich BYa, Krylov AS, Ryzhkov AD. Simplified method for calculation of internal exposure dose to bone metastases during radionuclide therapy. *Medical physics*. 2023; (1): 43-54 (In Russian)].
5. Станжевский АА, Майстренко ДН, Важенина ДА, Сысоев ДС, Водоватов АВ, Чипига ЛА, Рыжов СА, Петрякова АВ. Методы дозиметрического планирования в радионуклидной терапии. Часть 2: Уровни планирования. *Лучевая диагностика и терапия*. 2022; 13 (4): 16-26 [Stanzhevskii AA, Maistrenko DN, Vazhenina DA, Sysoev DS, Vodovатов AV, Chipiga LA, Ryzhov SA, Petryakova AV. Methods of dosimetry-based treatment planning in radiopharmaceutical therapy. Part 2: Planning levels. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022; 13 (4): 16-26. (In Russian)].
6. Водоватов АВ, Чипига ЛА, Петрякова АВ, Станжевский АА, Майстренко ДН, Важенина ДА, Сысоев ДС, Рыжов СА. Методы дозиметрического планирования при проведении радионуклидной терапии. Часть 1: Термины и определения. *Лучевая диагностика и терапия*. 2022; 13 (4): 9-15 [Vodovатов AV, Chipiga LA, Petryakova AV, Stanzhevskii AA, Maistrenko DN, Vazhenina DA, Sysoev DS, Ryzhov SA. Methods of dosimetry-based treatment planning in radiopharmaceutical therapy. Part 1: terminology and definitions. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2022; 13 (4): 9-15. (In Russian)].
7. Benabdallah N, Scheve W, Dunn N, Silvestros D, Schelker P, Abou D, et al. Practical considerations for quantitative clinical SPECT/CT imaging of alpha particle emitting radioisotopes. *Theranostics*. 2021; 11 (20): 9721.
8. Петрова АЕ, Чипига ЛА, Водоватов АВ, Станжевский АА, Майстренко ДН, Лумпов АА, Синюхин АБ, Бойков ИВ, Рамешвили ТЕ. Оценка поглощенных доз в органах пациентов от высвобожденного радионуклида-метки при проведении радионуклидной терапии с  $^{225}\text{Ac}$ . *Радиационная гигиена*. 2022; 15 (1):120-31 [Petrova AE, Chipiga LA, Vodovатов AV, Stanzhevsky AA, Maistrenko DN, Lumpov AA, Sinyukhin AB, Boykov IV, Rameshvili TE. Estimation of absorbed doses in patients' organs from the released radionuclide-label during radionuclide therapy with  $^{225}\text{Ac}$ . *Radiation Hygiene*. 2022; 15 (1): 120-31. (In Russian)].
9. Tafreshi NK, Pandya DN, Tichacek CJ. et al. Preclinical evaluation of [ $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-DOTA-TATE for treatment of lung neuroendocrine neoplasms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021; 48: 3408-21.
10. Afanasjev L, Chipiga L, Cholopova E., Potrachov N. Patient organ doses from radionuclide therapy with  $^{225}\text{Ac}$  DOTATATE. *AIP Conf. Proc*. 2023; 2726, 020001.
11. Paquet F, et al. ICRP Publication 141: occupational intakes of radionuclides: Part 4. *Annals of the ICRP*. 2019; 48 (2-3): 9-501.
12. Paquet F, et al. ICRP Publication 137: Occupational intakes of radionuclides: Part 3. *Annals of the ICRP*. 2017; 46 (3-4): 1-486.
13. Andersson M. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine.

- ne based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *EJNMMI Res.* 2017; 7 (88).
14. Roth D, Gustafsson J, Warfvinge CF, et al. *J Nucl Med.* March 2022; 63 (3): 399-405.
  15. Kramer V, Fernández R, Lehnert W, et al. Biodistribution and dosimetry of a single dose of albumin-binding ligand [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-ALB-56 in patients with mCRPC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48: 893-903.
  16. Kamaldeep, Wanage G, Sahu SK, et al. Examining Absorbed Doses of Indigenously Developed  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients at Baseline and During Course of Peptide Receptor Radioligand Therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2021 Apr; 36 (3): 292-304.
  17. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget.* 2017 Jan 10; 8 (2): 3581-90.
  18. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. *J Nucl Med.* July 2016, 57 (7): 1006-13.
  19. Scarpa L., Buxbaum S., Kendler D. et al. The  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$  theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44: 788-800.
  20. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, et al. *J Nucl Med.* April 2019, 60 (4): 517-23.
  21. Wehrmann C, Senfleben S, Zachert C, et al. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$  DOTA-TATE and  $^{177}\text{Lu}$  DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007 Jun; 22 (3): 406-16.
  22. Ilan E, Sandstroem M, Wassberg C, et al. *J Nucl Med.* February 2015; 56 (2): 177-82.
  23. Kupitz D, Wetz C, Wissel H, et al. Software-assisted dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$  Lutetium-DOTATATE for various imaging scenarios. *PLoS ONE.* 2017; 12 (11): e0187570.
  24. Roth D., Gustafsson J, Sundloev A and Sjogreen Gleisner K. A method for tumor dosimetry based on hybrid planar-SPECT/CT images and semiautomatic segmentation. *Med Phys.* 2018; 45: 5004-18.
  25. Jahn U, Ilan E, Sandstroem M, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Dose Response in Small Intestinal Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 7 July 2020; 110 (7-8): 662-70.
  26. Rudisile, S., Gosewisch, A., Wenter, V. et al. Salvage PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-octreotate in extensively pretreated patients with metastatic neuroendocrine tumor (NET): dosimetry, toxicity, efficacy, and survival. *BMC Cancer.* 2019; 19, 788.

**EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF ABSORBED DOSES IN PATHOLOGICAL LESIONS DURING RADIONUCLIDE THERAPY WITH  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 AND  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE**

L.A. Chipiga<sup>1,2,3</sup>, D.D. Lavreshov<sup>5</sup>, A.V. Vodovatov<sup>1,4</sup>, E.N. Parunova<sup>5</sup>, I.A. Zvonova<sup>1</sup>, A.V. Petryakova<sup>1,6</sup>,  
D.A. Vazhenina<sup>2</sup>, M.V. Odintsova<sup>2</sup>, V.B. Nomokonova<sup>2</sup>, A.A. Stanzhevsky<sup>3</sup>, D.N. Maistrenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> P.V. Ramzaev Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Saint-Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup> V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

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

<sup>5</sup> Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>6</sup> The City Hospital No 40 of the Kurortny District, Saint-Petersburg, Russia

Development of radiopharmaceutical therapy treatment plans considering biokinetics of radiopharmaceuticals and individual features of patients is necessary for the provision of radiation safety of the patients and increase in the efficacy of treatment. Hence, it is necessary to assess the absorbed doses in lesions (targets). The current study presents the method for the assessment of the absorbed doses in lesions considering the biological effectiveness of exposure for the radiopharmaceutical therapy with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 and  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE. Assessment of the absorbed doses was performed based on the analysis of the PET images of patients. Results of the study indicate that the absorbed doses for  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 and  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE were in the range of 90-190 Gy-eq. and 30-500 Gy-eq. correspondingly. The lack of radiotoxicity and accumulation of required absorbed dose per treatment course indicates the efficiency of radiopharmaceutical therapy with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 and  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE.

Key words: *radionuclide therapy,  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617,  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE, metastasis, absorbed dose*

E-mail: [larisa.chipiga@gmail.com](mailto:larisa.chipiga@gmail.com)