

УПРОЩЕННЫЙ СПОСОБ РАСЧЕТА ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

Б.Я. Наркевич^{1,2}, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,3}

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

² Ассоциация медицинских физиков России, Москва

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования Минздрава РФ, Москва

Цель: Разработка упрощенного метода расчета доз внутреннего облучения костных метастазов при радионуклидной терапии радиофармпрепаратами.

Материал и методы: Проведен сравнительный анализ достоинств и недостатков 3 существующих методов дозиметрии внутреннего облучения (MIRD-формализма, метода дозового ядра точечного изотропного источника и метода Монте-Карло-моделирования) применительно к поставленной задаче дозиметрии костных метастазов. Показано, что все они, обладая высокой точностью оценки доз, остаются непригодными для широкой клинической практики вследствие своей математической сложности, трудоемкости, малой доступности и завышенных требований к квалификации пользователей.

Предложен упрощенный метод определения доз внутреннего облучения опухолевых очагов на основе количественных данных ОФЭКТ/КТ-сканирования рентгеновского фантома и реального пациента, которому введен β - γ -излучающий терапевтический радиофармпрепарат.

Результаты: На клиническом примере радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 больного с 4-й стадией рака предстательной железы получены дозовые оценки как внутреннего облучения β -частицами и γ -квантами от накопленного в костных очагах радиофармпрепарата, так и внешнего облучения γ -квантами от того же радиофармпрепарата, содержащегося на момент измерений в окружающих очаг тканях и средах всего тела пациента. Расчеты проведены для костных метастазов 7 локализаций в динамике для каждой из 5 фракций курса радионуклидной терапии. Показано, что суммарные очаговые дозы за 5 фракций внутреннего облучения варьируют от 70,6 до 116,8 Гр для разных очагов, что соответствует литературным данным, полученным более точными методами дозиметрии внутреннего облучения.

Заключение: Разработанный упрощенный способ получения дозовых оценок при радионуклидной терапии костных метастазов характеризуется приемлемой для клинических целей точностью при обеспечении простоты и низкой трудоемкости его практического применения широким кругом медицинских физиков и врачей-радиологов.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, β - γ -излучающие радиофармпрепараты, костные метастазы, внутреннее облучение, поглощенные дозы, упрощенные оценки

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-97-1-43-56

Введение

Радионуклидная терапия (иногда ее называют радиофармацевтической терапией) в настоящее время переживает ренессанс. В широкую практику клинической онкологии вошли такие терапевтические радиофармпрепараты, как $^{223}\text{RaCl}_2$, $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$, $^{177}\text{Lu-PSMA}$, ^{90}Y -микросферы, ^{90}Y -зевалин и многие другие. Безальтернативным методом успешного лечения дифференцированного рака щитовидной железы и гипертиреоза (болезни Грейвса) запущенных стадий уже более 80 лет является радионуклидная терапия с Na^{131}I .

В настоящее время на международных конгрессах и конференциях по ядерной медицине наибольшее число сообщений занимают работы по синтезу, доклиническим и клиническим испытаниям новых терапевтических радиофармпрепаратов. По литературным данным, (см., например, [1]), на 2021 г. известно о результатах 655 уже проведенных и пока еще выполняемых клинических испытаний радиофармпрепаратов для радионуклидной терапии, причем к клиническому применению разрешены уже 27 терапевтических радиофармпрепаратов.

По сравнению с другими видами традиционного лекарственного лечения, радионуклидная терапия обладает несомненным методологическим преимуществом, которое обусловлено возможностью выполнения одного из основных принципов персонализированной медицины, состоящем в индивидуализированном подходе к процедурам планирования лечения и оценки эффективности такого лечения. В радионуклидной терапии он реализуется путем проведения предварительного индивидуального планирования на основе расчета величины вводимой пациенту активности радиофармпрепарата, а также выполнения именно количественного оценивания эффективности лечения непосредственно сразу по завершению очередной фракции и курса радионуклидной терапии в целом для каждого конкретного пациента.

В основе этих процедур, фундаментальных для персонализированной медицины в целом и для радионуклидной терапии в частности, лежит расчетное определение поглощенных доз внутреннего облучения как для патологических очагов, так и для критических по радиочувствительности нормальных органов и тканей пациента. В многочисленных исследо-

ваниях было установлено, что поглощенная доза с достаточной достоверностью коррелирует с радиационно-индуцированным патоморфозом злокачественных опухолей и с проявлениями радиотоксичности для критических органов.

Если терапевтический радиофармпрепарат обладает сравнительно высоким радиационным выходом гамма-излучения от радионуклида-метки, то здесь проявляется еще одно методологическое преимущество радионуклидной терапии по сравнению с конвенциональной лекарственной терапией, а именно возможность количественной визуализации пространственно-временного распределения радиофармпрепарата в организме больного на основе использования давно известного метода радионуклидной диагностики – планарной сцинтиграфии и (или) сравнительно недавно появившегося метода ОФЭКТ/КТ. Если радионуклид является позитронно-излучающим, то для той же цели используют методы ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ. В свою очередь, такая визуализация позволяет с достаточно высокой точностью определить не только форму, размеры и конституцию патологического очага, но и накопленную в его тканях активность терапевтического радиофармпрепарата и тем самым обеспечить возможность определения дозы внутреннего облучения этих тканей, которая и связана с выраженностью лечебного эффекта.

В зависимости от постановки задачи количественного определения уровня такого эффекта или, точнее, клинической эффективности лекарственной терапии, в том числе и радионуклидной терапии, могут быть использованы различные подходы. Если речь идет о долгосрочных оценках клинической эффективности, то обычно используют показатели общей и (или) безрецидивной выживаемости. Получение таких показателей требует, как правило, многолетнего наблюдения за контингентом больных с достаточной статистической мощностью, причем все эти пациенты должны проходить как лечение, так и наблюдение по одному и тому же протоколу. Дополнительно могут быть использованы показатели частоты возникновения лучевых осложнений в радиационно-чувствительных органах и тканях пациентов, но в полной мере эти показатели не могут отражать общую оценку клинической эффективности проводимой терапии.

Более актуальной является краткосрочная оценка эффективности лечения, поскольку

она позволяет при фракционированном курсе любой радиационной терапии своевременно корректировать протокол лечения, вплоть до его отмены при отсутствии эффективности. В качестве таких краткосрочных оценок в конвенциональной лучевой терапии и в радионуклидной терапии используют показатели двух видов, основанные на результатах медицинской визуализации облучаемых органов и тканей в динамике радиационного воздействия на них. Первый из них можно назвать геометрическим, поскольку он характеризует размеры и форму опухолевого очага, а второй – дозиметрическим, характеризующим усредненную по объему опухолевого очага поглощенную дозу внешнего облучения при дистанционной и контактной лучевой терапии или внутреннего облучения при радионуклидной терапии. Если для получения геометрических показателей, как правило, не требуется каких-либо расчетов, и они регистрируются непосредственно по рентгеновским или радионуклидным изображениям, то очаговые и тканевые поглощенные дозы всегда только рассчитываются.

При планировании дистанционного или контактного облучения оконтуренных патологических очагов закрытыми источниками радиации указанные дозы определяются по разным методикам. Далее они верифицируются путем проведения расчетов по другим методикам и (или) выполнения дозиметрических измерений *in vivo* непосредственно на теле больного. К сожалению, в силу своей специфики, в радионуклидной терапии такая детализация невозможна, и при дозиметрическом планировании с той или иной точностью определяется только вводимая больному активность терапевтического радиофармпрепарата. При этом очаговые и тканевые дозы внутреннего облучения могут быть определены по данным медицинской визуализации только после введения предписанной активности в организм пациента как после каждой фракции, так и после всего курса радионуклидной терапии в целом, то есть на этапе оценки эффективности лечения.

Цель настоящей работы – анализ различных методов определения очаговых поглощенных доз внутреннего облучения, разработка собственного упрощенного метода такого определения и его апробация на примере оценки эффективности фракционированного курса радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 больного с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Материал и методы

Дозиметрическое обеспечение радионуклидной терапии распадается на две связанные задачи – 1) дозиметрическое планирование предполагаемого облучения организма пациента от вводимого терапевтического радиофармпрепарата и 2) контроль очаговых, органных и общих доз, создаваемых в организме пациента в ходе фракционированного курса радионуклидной терапии. Для решения второй из этих задач сейчас применяется три подхода: а) использование формализма MIRD; б) интегрирование по пространственному распределению радионуклида в теле с использованием дозового ядра точечного изотропного источника; в) прямое моделирование переноса излучения с использованием метода Монте-Карло. На доступном для понимания медицинским физиком (но не врачом-радиологом) уровне они изложены в учебнике [2].

Рассмотрим основные принципы реализации этих методов применительно к радионуклидной терапии вообще и к задаче определения поглощенных доз в опухолевых новообразованиях в частности, с выделением их достоинств и недостатков относительно решения поставленной в данной работе задачи.

MIRD-формализм

Этот метод был разработан еще в 1965–1969 гг. Комитетом по дозам внутреннего облучения Общества ядерной медицины США – MIRD (Medical Internal Radiation Dose) Committee.

В рамках этого метода организм пациента рассматривается как совокупность органов-источников, которые активно адсорбируют радиофармпрепарат и тем самым облучают как сами себя, так и ряд органов-мишеней. При этом опухолевые очаги и другие органы, ткани и среды организма с накопившимся в них радиофармпрепаратом рассматриваются как органы-источники.

Для самопоглощающего излучения опухолевого очага с однородным распределением радионуклида средняя доза D (Гр) определяется следующим уравнением:

$$D = \frac{A}{m} \sum_i \Delta_i \phi_i, \quad (1)$$

где A – кумулятивная (суммарная или накопленная) активность в опухоли (МБк·ч); m – масса органа-источника (г); Δ_i – константа равно-

весной мощности дозы для каждого ядерного перехода ($\Gamma_r / (\text{МБк} \cdot \text{ч})$); φ_i – доля поглощаемой энергии. Для более общего случая поглощенная доза $D_{t \leftarrow s}$ (Γ) в органе-мишени от активности, накопленной в органе-источнике, равна:

$$D_{t \leftarrow s} = \frac{A_s}{m_t} \sum_i \Delta_i \varphi_i, \quad (2)$$

где индексы t и s обозначают органы-мишени и органы-источники соответственно.

Кумулятивная (накопленная) активность A_s пропорциональна полному числу актов радиоактивного распада, происходящему в органе-источнике, и зависит от введенной активности радиофармпрепарата, периода полураспада радионуклида-метки, количественных параметров удержания радиофармпрепарата в этом органе-источнике. Она включает все физиологические данные о применяемом радиофармпрепарате и служит обобщенной характеристикой его транспорта в организме. Значение кумулятивной активности A_s равно площади под кривой зависимости активности от времени для данного органа:

$$A_s = \int_0^{\infty} A(t) dt, \quad (3)$$

где $A(t)$ – текущее значение активности в органе-источнике в момент времени t . Полезно при рассмотрении как Δ_i , так и φ_i разделять испускаемую радионуклидом радиацию на непроникающее излучение (β -частицы и электроны) и проникающее излучение (характеристическое и γ -излучение). Для непроникающего излучения φ_i равно нулю, если орган-мишень и орган-источник геометрически разделены, и равна 1, если они совмещены в одном и том же органе. Для проникающего излучения доля φ_i существенно зависит от энергии излучения и геометрии взаимного расположения органа-мишени и органа-источника. Значения φ_i , определенные для различных случаев методом Монте-Карло, приводятся в работе [3].

Реализация формализма MIRD на практике обычно выполняется с помощью программы MIRDOSE [4]. Программа особенно полезна при использовании новых радиофармпрепаратов и изучении новых биокинетических моделей их транспорта в организме человека. Усовершенствованная версия MIRDOSE, предназначенная для более мощных компьютеров, была названа OLINDA (Organ Level Dose

Assessment), и в настоящее время размещена на сайте RADAR [5].

Основным достоинством такого подхода является сравнительная простота его практического применения, поскольку лучевая нагрузка на пациента вычисляется простым перемножением значений активности введенной порции радиофармпрепарата и табулированной удельной эффективной дозы (дозового коэффициента). К другому достоинству следует отнести высокую точность определения значений радиационно-физического сомножителя $\Delta_i \varphi_i$ в основной формуле MIRD-формализма. Этого удалось достигнуть за счет эффективного использования метода Монте-Карло-моделирования процессов эмиссии, переноса и поглощения бета- и гамма-излучения в геометрических и антропоморфных фантомах взрослых людей и детей различного возраста и пола. Однако другой, физиологический сомножитель $A(t)$ определяется путем экстраполяции фармакокинетических данных с лабораторных животных на функцию удержания радиофармпрепарата для условного человека, из-за чего его точность не соответствует статусу индивидуализированной оценки для конкретного пациента.

Отметим три существенных недостатка формализма MIRD: а) типовая схема MIRD для расчета дозы от введенных радиофармпрепаратов предполагает равномерное распределение радионуклида-метки по объему органа-источника, при этом форма, размер и расположение органов соответствуют их упрощенному описанию, данному в работе [3]; б) расчет дозы проводится для типовых фантомов, а не для конкретного пациента с учетом негетерогенности тканей его тела, хотя современные стандартизованные фантомы, разработанные МКРЗ, позволяют учитывать возрастные и половые особенности пациентов, но не массу тела пациента [6]; в) метод не адаптирован к функциональным возможностям современных технологий планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ, позволяющих получать более детальную информацию об опухолевых очагах, чем это предусматривается при использовании формализма MIRD.

Метод дозового ядра точечного изотропного источника

Развитие метода дозового ядра точечного изотропного источника применительно к радионуклидной терапии имеет целью учет неоднородности распределения радиофармпре-

парата как в организме конкретного пациента в целом, так и в отдельных органах и опухолевых очагах. Это позволяет определять не дозы, усредненные по объему органа или очага, а пространственные распределения поглощенной дозы внутри их объемов. Такое направление стало возможным в результате мощного развития диагностических методов ядерной медицины, обеспечивающих не только возможность количественно визуализировать пространственное распределение радиофармпрепарата в организме, органах и отдельных очагах и тканях, но и позволяющих представлять тело конкретного пациента в виде детального воксельного фантома [7].

Дозовое ядро точечного изотропного источника активностью 1.0 Бк, находящегося в точке \vec{r}_s в гомогенной среде с плотностью ρ и испускающего один моноэнергетический фотон с энергией E на распад, определяет мощность дозы, создаваемую таким источником в произвольной точке этой среды \vec{r} . Аналитическая форма этого ядра $K(\vec{r} - \vec{r}_s)$ имеет вид:

$$\begin{aligned} K(\vec{r} - \vec{r}_s) &= \dot{D}(\vec{r}_s) = \\ &= \frac{kE}{4\pi(\vec{r} - \vec{r}_s)^2} \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right) \times \\ &\times \exp(-\mu|\vec{r} - \vec{r}_s|) B_D(E, \mu|\vec{r} - \vec{r}_s|), \end{aligned} \quad (4)$$

где k – переводной коэффициент, учитывающий используемые единицы измерения мощности дозы и энергии фотонов; B_D – дозовый фактор накопления рассеянного излучения, зависящий от энергии фотонов и расстояния между источником и точкой детектирования. Функции распределения дозы $K(\vec{r} - \vec{r}_s)$ от точечных изотропных источников электронов и γ -излучения различных энергий для биологических тканей различных типов, рассчитанные методом Монте-Карло, можно найти в справочной литературе, но пока они не сформированы в виде компактной и доступной базы данных для наиболее часто применяемых радионуклидов терапевтического назначения.

Зная пространственное распределение активности введенного радиофармпрепарата во всем теле $L(\vec{r}_s)$ и предполагая пространственную инвариантность дозового ядра, можно с помощью свертки дозового ядра с распределением активности определить мощность дозы в произвольной точке \vec{r} . Соответствующее выражение имеет вид:

$$\dot{D}(\vec{r}) = \int d^3\vec{r}' \cdot K(|\vec{r}' - \vec{r}|) \cdot L(\vec{r}_s). \quad (5)$$

Если среда является гомогенной, то для ускорения расчета 3-мерного интеграла в формуле (5) можно применить быстрые преобразования Фурье. При необходимости учета гетерогенных структур в теле пациента используется приближенная методика масштабирования ядра K в соответствии с изменением плотности ρ [1].

Основным достоинством данного метода следует считать возможность расчета не только усредненных по объему органа или очага поглощенных доз, но и пространственного распределения дозы внутреннего облучения β -частицами и γ -квантами введенного в организм радиофармпрепарата в любой анатомической структуре, в том числе и в опухолевых очагах.

Недостатков здесь также с избытком: а) необходимость предварительного получения малодоступной информации большого объема об энергетических спектрах излучения и дозовых ядрах точечных источников β -частиц и γ -излучения для тканевых сред с различной плотностью; б) привязка к воксельной модели тела определенного человека, а не конкретного пациента, для которого рассчитываются поглощенные дозы; различие их индивидуальных анатомических особенностей может обусловить возникновение неконтролируемой погрешности получаемых результатов расчетов; в) большая трудоемкость вычислений, мало уступающая по объему и сложности методу Монте-Карло-моделирования, причем здесь пока отсутствуют общепринятые коды для вычислений, подобные программе OLINDA в формализме MIRD и известным программам Монте-Карло; г) практическая недоступность для рутинного использования медицинскими физиками невысокой квалификации и, тем более, врачами-радиологами.

Метод Монте-Карло-моделирования

Важно отметить, что самые ранние работы по Монте-Карло-моделированию переноса излучения для дозиметрических применений были выполнены в области именно ядерной медицины [1]. Благодаря обширному экспериментальному подтверждению, Монте-Карло-моделирование в настоящее время считается золотым стандартом для макроскопических трехмерных расчетов распределений поглощенной дозы в биологических тканях.

В последнее время скорость расчетов и объем оперативной памяти персональных компьютеров настолько возросли, что стало возможным прямое моделирование переноса фотонов и электронов в теле пациента с конкретным распределением источников, задаваемых в геометрии не только типовых воксельных фантомов, но и тела конкретного пациента, для чего используются данные ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ в низкодозовом режиме. Практически во всех программах Монте-Карло-моделирования процесс многократного рассеяния β -частиц и вторичных электронов конденсируется в виде совокупности пространственно-угловых кластеров вдоль треков их переноса, начиная с широко используемого кода MCNP. Другими широко используемыми кодами с конденсированными историями переноса частиц являются GEANT4, EGSnrc, PENELOPE и FLUKA. Код EGS версии 4 (EGS4) используется при планировании лечения по программе DOSE3D и для 3D-RD программного обеспечения персонализированной трехмерной дозиметрии в радионуклидной терапии, тогда как программа GEANT4 является базовым механизмом для Монте-Карло-моделирования как в диагностической, так и в терапевтической ядерной медицине. Можно перечислить еще ряд подобных программ, в том числе для моделирования переноса излучения даже на микродозиметрическом уровне.

По сравнению с методами MIRD-формализма и точечного источника основное преимущество метода Монте-Карло-моделирования состоит в том, что он непосредственно применим к: а) неоднородным средам (включая границы мягких тканей и легких, а также мягких тканей и костей), б) сложной геометрии; в) условиям, при которых отсутствует электронное равновесие, например, вблизи границ раздела анатомических структур. Таким образом, Монте-Карло-моделирование позволяет выполнять трехмерные расчеты поглощенной дозы практически для любого объема тела человека, представляя собой, по сути, эксперименты *in silico*, которые могут заменить реальные эксперименты, когда они либо непрактичны, либо невыполнимы. Метод Монте-Карло применим ко всему спектру биологических объектов, представляющих интерес для радионуклидной терапии, – от сантиметрового масштаба органов человека и миллиметрового масштаба изображений вокселей и до микро-

метрового и нанометрового масштабов клеток, субклеточных структур и молекул типа ДНК.

Следующие ограничения методов Монте-Карло-моделирования имеют важное значение для радиофармацевтической дозиметрии: а) статистическое ограничение; только конечное число историй может быть смоделировано, потому что затраты компьютерного времени становятся слишком большими для многих рутинных клинических приложений, где продолжительность вычислений не должна мешать ежедневному графику работы; б) для процесса замедления частиц в тканях должны быть установлены низкоэнергетические отсеки, чтобы поддерживать разумное время процессорной обработки; в) остается и недостаток привязки к воксельным фантомам; г) по сравнению с остальными методами дозиметрии трудоемкость и сложность вычислений здесь наибольшая, а требования к квалификации – наиболее жесткие.

Упрощенный метод определения поглощенных доз облучения опухолевых очагов

По результатам проведенного анализа достоинств и недостатков трех методов определения поглощенных доз внутреннего облучения в опухолевых очагах и анатомических структурах, накапливающих терапевтический радиофармпрепарат, следует сделать следующий вывод: все они в той или иной степени мало пригодны для рутинного использования в клинической практике радионуклидной терапии. Причинами этого являются: а) их избыточная сложность для персонала отделений радионуклидной терапии, где в настоящее время имеет место острый дефицит медицинских физиков; б) чрезмерно высокие затраты компьютерного времени для проведения расчетов; в) привязка рассчитываемых доз к геометрическим или воксельным фантомам, но не к анатомии конкретного пациента.

В связи с этим необходима разработка такого упрощенного метода определения поглощенных доз облучения опухолевых очагов, который был бы в основном свободен от перечисленных недостатков. Но любое упрощение в процедуре такого определения неизбежно приводит к снижению точности получаемых результатов. И поэтому возникает вопрос – насколько можно пожертвовать точностью оценки опухолевой дозы, чтобы она осталась клинически приемлемой? Следует отметить, что ал-

горитмы расчетов во всех трех рассмотренных выше методах обладают максимально возможной точностью в рамках принятых для них допущений. Однако общая точность дозовых оценок зависит не только от точности собственно расчетов, но и от точности исходных данных для этих расчетов. К ним следует отнести погрешности следующих процедур:

1. Определение вводимой пациенту активности на клиническом радиометре фасовок радиофармпрепаратов (часто его неправильно называют дозкалибратором).
2. Планарная и (или) ОФЭКТ/КТ-визуализация анатомической области с опухолевыми очагами. Качество и, следовательно, точность получаемых изображений обусловлены наличием или отсутствием коррекции влияния следующих деградирующих факторов [1]:
 - ✓ ослабление γ -излучения радиофармпрепарата в теле пациента;
 - ✓ рассеяние γ -излучения радиофармпрепарата в теле пациента;
 - ✓ размывание изображения вследствие недостаточной разрешающей способности гамма-камеры;
 - ✓ движения самого пациента и периодические смещения его органов;
 - ✓ точность совмещения радионуклидных и рентгеновских изображений при ОФЭКТ/КТ-визуализации.
3. Определение общей или объемной активности опухолевого очага по зарегистрированным изображениям. Здесь на точность оценки активности влияют следующие факторы:
 - ✓ мертвое время гамма-камеры, поправку на которое необходимо вводить при высоких скоростях счета регистрируемых импульсов; отсутствие такой поправки приводит к некоторому занижению оцениваемой дозы;
 - ✓ сегментация или оконтуривание изображений опухолевого очага, правильность обрисовки границ которого определяет точность определения объема очага;
 - ✓ перевод оптической плотности очага на КТ-изображении, выраженной в единицах Хаунсфилда, в физическую плотность тканей очага, выраженную в единицах г/см³; точность такого перевода зависит от точности определения плотности элементов рентгеновского фантома;
 - ✓ калибровка гамма-камеры по активности с использованием специального калибровочного фантома с последующим определением

так называемого коэффициента восстановления (отношения значений реальной и визуализируемой активности очага), который для малоразмерных очагов может быть менее 1;

- ✓ так называемый эффект частичного объема, связанный с дискретизацией контуров гладких границ очага; влияние этого эффекта на оцениваемую дозу в неконтролируемой степени зависит от оператора.
4. Определение эффективного периода полувыведения радиофармпрепарата из организма больного, который рассчитывается по формуле:

$$T_{\text{eff}} = \frac{T_{1/2} T_{\text{biol}}}{T_{1/2} + T_{\text{biol}}}, \quad (6)$$

где $T_{1/2}$ – период физического полураспада радионуклида, T_{biol} – период биологического полувыведения радиофармпрепарата из организма больного, который, как правило, для конкретного пациента априорно неизвестен.

Влияние некоторых из перечисленных факторов в современных ОФЭКТ/КТ-сканерах учитывается автоматически, но реализация остальных процедур характеризуется существенной зависимостью от оператора, что приводит к появлению неконтролируемых погрешностей в исходных данных для расчетов очаговой дозы. В такой ситуации введение некоторых упрощающих допущений в собственно алгоритм расчета поглощенной (эквивалентной) дозы в опухолевом очаге представляется вполне правомерным, поскольку такой расчет базируется на неточных исходных данных.

В качестве первого приближения для такого упрощенного метода определения дозы в очаге была разработана следующая технология определения наиболее важного из всех исходных данных для реализации этого метода, а именно общей активности радиофармпрепарата, накопленного в визуализируемом опухолевом очаге [8]:

1. На фиксированном расстоянии источник-коллиматор гамма-камеры получают скинтиграфическое изображение шприца с заранее измеренной на клиническом радиометре активностью радиофармпрепарата в нем Q_0 , после чего регистрируется скорость счета импульсов N_0 в выделенной зоне интереса изображения шприца.
2. Активность Q_0 (за вычетом остаточной активности в шприце) вводится в тело пациен-

та, после чего через определенный промежуток времени, обеспечивающий максимальное накопление радиофармпрепарата в опухоли, проводится планарная двухпроекционная сцинтиграфия пациента и регистрируется соответствующая скорость счета N_{tum} в области расположения опухолевого очага. На основании полученного изображения также оценивается величина тканевого фона N_{bg} в достаточной близости к опухоли.

3. Оценивается величина накопленной активности Q в патологическом очаге на момент измерений по следующей формуле:

$$Q = Q_0 \cdot \frac{N_{tum} - N_{bg}}{N_0} \cdot p, \quad (7)$$

где p – соответствующий поправочный коэффициент, рассчитанный при помощи метода Монте-Карло для конкретного клинического случая в идентичной условиям измерения активности во флаконе и в теле пациента геометрии получения сцинтиграфических изображений.

Данный коэффициент включает в себя совокупность поправок на поглощение и рассеяние излучения в биологических тканях пациента, в воздушном зазоре между поверхностью тела пациента и коллиматором гамма-камеры, а также в самом коллиматоре системы с учетом прохождения фотонов высоких энергий через стенки септы коллиматора. Для расчета данного коэффициента в программе MCNP метода Монте-Карло был смоделирован цифровой фантом Фишера–Снайдера, параметры которого соответствуют размерам организма взрослого человека. В теле фантома на различных глубинах располагались патологические очаги поражения разной величины, аппроксимированные сферами радиусом от 1 до 5 см. Кроме того, по той же программе MCNP была смоделирован процесс получения сцинтиграфического изображения указанного фантома.

Предложенная технология определения активности радиофармпрепарата, накопленного в опухолевом очаге, была успешно апробирована при сцинтиграфии с ^{131}I -MIBG новорожденной девочки с нейробластомой правого надпочечника [9].

Однако данную методику следует считать избыточно сложной из-за использования Монте-Карло-моделирования, а в настоящее время – и морально устаревшей. Дело в том, что на современных ОФЭКТ/КТ-сканерах уже появилась и широко используется опция автомати-

ческого определения объемной активности накопленного в опухолевом очаге радиофармпрепарата в абсолютных единицах МБк/мл, причем значение этой активности также автоматически пересчитывается на дату и точное время внутривенного введения радиофармпрепарата в организм пациента.

С учетом возможности рутинного использования указанной опции был разработан упрощенный способ оценки поглощенной дозы в опухолевых очагах. Прежде всего, необходимо учитывать, что общая поглощенная доза в очаге обусловлена как внутренним облучением β -частицами и γ -квантами накопившегося в его тканях радиофармпрепарата, так и внешним облучением γ -квантами того же радиофармпрепарата, содержащегося на момент измерений в окружающих очаг тканях и средах всего тела пациента.

Для расчета β -компоненты самооблучения очага принимаются следующие упрощающие допущения:

- ✓ источник β -частиц – изотропный бесконечно-протяженный с однородным распределением радиофармпрепарата; это допущение выполняется с достаточной точностью, если размеры очага превышают длину среднего пробега β -частиц используемого радионуклида в его тканях (как правило, от 0,5 до 2,5 мм), что имеет место для подавляющего большинства опухолевых очагов и терапевтических радиофармпрепаратов;
- ✓ физическая плотность ткани очага однородна по всему его объему; как правило, это условие полностью соблюдается для очагов в мягких тканях, а для костных метастазов – за исключением границ очага;
- ✓ концентрация радиофармпрепарата в тканях очага со временем снижается только вследствие радиоактивного распада радионуклида, тогда как его биологическое выведение предполагается пренебрежимо малым; данное допущение позволяет избежать многократных измерений очаговой активности при каждой фракции всего курса радионуклидной терапии, хотя и приводит к некоторому завышению рассчитываемой дозы.

В рамках этих допущений поглощенная доза β -излучения в очаге представляет собой полностью выделенную и полностью поглощенную в его тканях энергию β -частиц на единицу массы этой ткани и поэтому рассчитывается по следующей простой формуле:

$$D_{\beta} = 0,831 \frac{\bar{E}_{\beta} q T_{1/2}}{\rho} \text{ Гр}, \quad (8)$$

где 0,831 – коэффициент, согласовывающий размерность всех входящих в формулу (8) величин и множитель $(\ln 2)^{-1}$; \bar{E}_{β} – средняя энергия β -частиц радионуклида, МэВ/распад; q – объемная активность радионуклида в очаге, МБк/мл, которая определяется по результатам цифровой визуализации методом ОФЭКТ/КТ; $T_{1/2}$ – период полураспада радионуклида, час; ρ – плотность тканей очага, г/см³, которая определяется по значению числа Хаунсфилда HU для тканей очага, измеренному с помощью предварительно откалиброванного по фантому КТ-сканера, то есть по зависимости $\rho = f(HU)$.

Для расчета первой γ -компоненты облучения очага от радиофармпрепарата, содержащегося во всех остальных тканях и средах организма кроме опухолевого очага, принимаются следующие упрощающие допущения:

- ✓ источник γ -излучения – изотропный бесконечно-протяженный во всех направлениях с однородным распределением радиофармпрепарата по всему пространству источника; это допущение выполняется с достаточной точностью, если размеры тела пациента превышают длину свободного пробега γ -кванта в мягких биологических тканях, которая для подавляющего большинства терапевтических β - γ -излучающих радиофармпрепаратов (энергии γ -излучения от 100 до 300 кэВ) составляет от 6 до 8 см;
- ✓ усредненное значение физической плотности тканей всего тела равно плотности воды, составляя $\rho = 1 \text{ г/см}^3$, то есть пренебрегается наличием плотностных гетерогенностей в теле пациента;
- ✓ концентрация радиофармпрепарата в тканях всего тела со временем снижается только вследствие радиоактивного распада радионуклида, тогда как его биологическое выведение предполагается пренебрежимо малым.

Тогда эквивалентная доза первой компоненты γ -облучения очага рассчитывается так называемым гамма-методом для безграничной среды [10] по простой формуле:

$$D_{1\gamma} = 0,196 \frac{\Gamma_H q_0 T_{1/2}}{\mu_{en}^{вода}} \text{ Гр}, \quad (9)$$

где 0,196 – коэффициент, согласовывающий размерность всех входящих в формулу (9) вели-

чин и множитель $(\ln 2)^{-1}$; Γ_H – гамма-постоянная по мощности эквивалентной дозы для данного радионуклида, мкЗв·м²·час⁻¹·МБк⁻¹; q_0 – усредненная объемная активность радионуклида во всем теле, МБк/мл; $T_{1/2}$ – период полураспада радионуклида, час; $\mu_{en}^{вода}$ – массовый коэффициент поглощения энергии фотонов в мягких биологических тканях, в качестве эквивалента для которых принимается вода, см²/г.

Для расчета второй γ -компоненты облучения очага от радиофармпрепарата, содержащегося, собственно, в самом очаге, принимаются следующие упрощающие допущения:

- ✓ источник γ -излучения – изотропный шар радиуса R с однородным распределением радиофармпрепарата по шару; ввиду априорно низкого самопоглощения γ -излучения терапевтического радионуклида с энергетическим диапазоном от 100 до 300 кэВ в биологических тканях, в том числе и в костях, такое допущение вполне приемлемо;
- ✓ эффективный атомный номер тканей очага приравнивается к таковому для кальция, поскольку в литературе отсутствуют данные по энергетической зависимости коэффициентов ослабления γ -излучения в костных тканях разной плотности, тогда как для кальция с плотностью 1,55 г/см³ они имеются [10];
- ✓ концентрация радиофармпрепарата в тканях всего тела со временем снижается только вследствие радиоактивного распада радионуклида, тогда как его биологическое выведение предполагается пренебрежимо малым.

Тогда эквивалентная доза второй компоненты γ -облучения очага рассчитывается по простой формуле для центра шарового источника с самопоглощением γ -квантов [10]:

$$D_{2\gamma} = 0,0144 \frac{\Gamma_H q T_{1/2}}{\mu_{Ca}} [1 - \exp(-\mu_{Ca} R)] \text{ Гр}, \quad (10)$$

где 0,0144 – коэффициент, согласовывающий размерность всех входящих в формулу (10) величин и множитель $(\ln 2)^{-1}$; Γ_H – гамма-постоянная по мощности эквивалентной дозы для данного радионуклида, мкЗв·м²·час⁻¹·МБк⁻¹; q – объемная активность радионуклида в очаге, МБк/мл; $T_{1/2}$ – период полураспада радионуклида, час; μ_{Ca} – линейный коэффициент поглощения фотонов радионуклида в кальции, см⁻¹; R – радиус шарового очага, см.

В формулах (9) и (10) коэффициент качества для фотонов принят равным 1 Зв/Гр. Отметим, что в этих формулах нельзя использовать общеупотребительную дозиметрическую величину керма-постоянную Γ_K , то есть гамма-постоянную по мощности воздушной кермы, поскольку моделируется облучение не в воздухе, а в биологической ткани. Поэтому в формулах используется другая дозиметрическая величина – гамма-постоянная по мощности эквивалентной дозы Γ_H , с использованием указанного здесь коэффициентом качества, равным 1.

Тогда суммарная поглощенная доза облучения костного опухолевого очага вычисляется по формуле:

$$D_{\Sigma} = D_{\beta} + D_{1\gamma} + D_{2\gamma} \text{ Гр.} \quad (11)$$

Результаты и обсуждение

Разработанный упрощенный метод определения эквивалентной дозы внутреннего облучения костных метастазов был использован для формирования “дозиметрического портрета” больного С. с кастрационно-резистентным раком предстательной железы в ходе 5 фракций радионуклидной терапии с внутривенным введением радиофармпрепарата ^{177}Lu -ПСМА-617.

Медицинская визуализация по γ -излучению ^{177}Lu выполнялась методом планарной сцинтиграфии в передней и задней проекциях и методом ОФЭКТ/КТ. Интервал времени между моментами введения активности пациенту и актами измерений составлял от 2 до 3 суток. Другие исходные данные для расчетов:

- ✓ напряжение на рентгеновской трубке рентгеновского компьютерного томографа в ОФЭКТ/КТ-сканере при сканировании фантома и тела пациента – 120 кВп;
- ✓ период полураспада ^{177}Lu – 159 часов;
- ✓ радиус шарового источника, имитирующего костный метастаз с накопленным радиофармпрепаратом – 1,5 см;
- ✓ линейный коэффициент ослабления в кальции μ^{Ca} для основной γ -линии ^{177}Lu с энергией 208 кэВ – 0,200 см^{-1} [10];

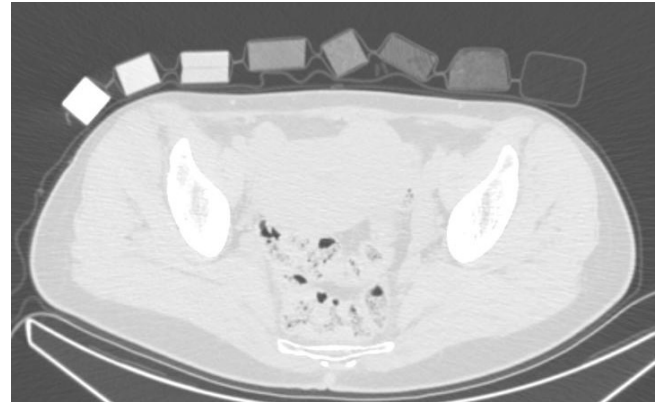


Рис. 1. КТ-изображение рентгеновского фантома BrainLab на поверхности тела пациента

- ✓ массовый коэффициент поглощения в воде $\mu_{\text{en}}^{\text{вода}}$ для основной γ -линии ^{177}Lu с энергией 208 кэВ – 0,0297 $\text{см}^2/\text{г}$ [10]; он численно совпадает с линейным коэффициентом поглощения для воды, см^{-1} ;
- ✓ средняя энергия β -частиц на 1 распад ^{177}Lu , просуммированная по 3 основным каналам β -распада в [11], – 0,1331 МэВ/распад;
- ✓ гамма-постоянная по мощности эквивалентной дозы Γ_H для ^{177}Lu в 7 различных литературных источниках варьирует от 0,00270 до 0,06300 $\text{мкЗв}\cdot\text{м}^2\cdot\text{час}^{-1}\cdot\text{МБк}^{-1}$; в связи с таким разбросом более чем на порядок был проведен самостоятельный расчет значения гамма-постоянной Γ_H ^{177}Lu в соответствии с рекомендациями [10, стр. 43] по 6 основным γ -линиям и 6 основным линиям характеристического излучения ^{177}Lu [11]; оно оказалось равным 0,00504 $\text{мкЗв}\cdot\text{м}^2\cdot\text{час}^{-1}\cdot\text{МБк}^{-1}$, что согласуется с данными 2 литературных источников – 0,00517 $\text{мкЗв}\cdot\text{м}^2\cdot\text{час}^{-1}\cdot\text{МБк}^{-1}$;
- ✓ результаты КТ-сканирования специализированного рентгеновского фантома (рис. 1) представлены в табл. 1 в виде зависимости $\rho = f(HU)$ для отдельных значений плотности ρ элементов фантома.

Необходимые значения плотности ρ в зависимости от измеренных значений чисел Хаунсфилда HU для костных очагов пациента

Таблица 1

Зависимость $\rho = f(HU)$ для рентгеновского фантома

Число Хаунсфилда, HU	-970	-646	-630	-420	-415	+15	+121	+731
Плотность, $\text{г}/\text{см}^3$	0,034	0,37	0,54	0,67	0,70	1,03	1,18	1,37

Таблица 2

Исходные данные для расчетов и дозиметрические оценки облучения костных метастазов больного С. при радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617

Номер фракции	Введенная активность, МБк	Дата введения	Активность на дату измерения, МБк	Дата измерения	Масса тела, кг	q ₀ , МБк/мл	Очаги			Дозы, Гр				
							Локализация/позвонок	HU	ρ, г/см ³	q _i , МБк/мл	D _β	D _γ	D _{βγ}	D _Σ
1	7628	18.02.22 13.45	5585	21.02.22 16.30	89	0.0857	Th2	471	1.29	2.7	37.8	0.42	0.041	38.2
							Th7	388	1.27	2.8	39.2	0.42	0.042	40.3
							Th12	248	1.22	4.0	56.0	0.42	0.060	56.4
							L2	364	1.26	3.0	42.0	0.42	0.045	42.4
							L4	338	1.25	3.7	51.8	0.42	0.056	52.2
							L5	305	1.24	3.9	54.6	0.42	0.059	55.0
							S2	422	1.28	2.8	39.2	0.42	0.042	39.6
2	7390	13.04.22 11.35	5928	15.04.22 14.07	90	0.0821	Th2	460	1.29	0.3	4.2	0.40	0.004	4.6
							Th7	389	1.27	0.3	4.2	0.40	0.004	4.6
							Th12	267	1.23	0.2	2.8	0.40	0.003	3.2
							L2	368	1.27	0.2	2.8	0.40	0.003	3.2
							L4	335	1.25	0.4	5.6	0.40	0.006	6.0
							L5	303	1.24	0.8	11.2	0.40	0.012	11.6
							S2	475	1.29	0.3	4.2	0.40	0.004	4.6
3	6926	17.06.22 12.40	5583	19.06.22 14.40	89	0.0778	Th2	425	1.28	0.9	12.6	0.38	0.014	13.0
							Th7	401	1.27	1.4	19.6	0.38	0.021	20.0
							Th12	251	1.22	0.3	4.2	0.38	0.004	4.6
							L2	396	1.26	0.8	11.2	0.38	0.012	11.6
							L4	339	1.25	1.2	16.8	0.38	0.018	17.2
							L5	310	1.24	1.2	16.8	0.38	0.018	17.2
							S2	456	1.29	0.5	7.0	0.38	0.008	7.4
4	7765	17.08.22 15.00	6263	19.08.22 16.50	87	0.0892	Th2	423	1.28	0.6	8.4	0.44	0.009	8.8
							Th7	436	1.29	1.3	18.2	0.44	0.020	18.6
							Th12	250	1.22	0.6	8.4	0.44	0.009	8.8
							L2	398	1.27	0.8	11.2	0.44	0.012	11.6
							L4	344	1.25	1.0	14.0	0.44	0.015	14.4
							L5	319	1.24	1.2	16.8	0.44	0.018	17.2
							S2	461	1.29	0.6	8.4	0.44	0.009	8.8
5	7034	19.10.22 13.50	5721	21.10.22 13.52	87	0.0809	Th2	606	1.33	1.1	15.4	0.39	0.017	15.8
							Th7	340	1.25	1.2	16.8	0.39	0.018	17.2
							Th12	252	1.22	0.6	8.4	0.39	0.009	8.8
							L2	322	1.25	0.8	11.2	0.39	0.012	11.6
							L4	320	1.25	1.2	16.8	0.39	0.018	17.2
							L5	290	1.24	1.1	15.4	0.39	0.017	15.8
							S2	468	1.29	0.7	9.8	0.39	0.011	10.2

определяются путем линейной интерполяции или по построенному графику.

Исходные данные для каждой из 5 фракций радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 и соответствующие результаты вычислений β- и γ-компонент, а также общей дозы облучения костных очагов в динамике у больного С. представлены в табл. 2. На рис. 2 показана визуальная динамика накопления радиофармпрепарата в костных очагах пациента С. за 5 раздельно выполненных фракций радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617. В табл. 3 приведены курсовые (то есть суммарные за весь курс) очаговые дозы внутреннего β-γ-облучения костных метастазов в зависимости от их локализации при 5-фракционной радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 для того же больного С.

Представленные в табл. 2 и 3 результаты в целом согласуются с аналогичными литературными данными [1, 12], полученными с использованием технологии Монте-Карло-моделирования для радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-PSMA, то есть по существенно более точному методу по сравнению с предложенным нами упрощенным способом.

Анализ полученных результатов показывает, что основной вклад в облучение костных

метастазов при радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 вносит β-излучение, испускаемое при радиоактивном распаде ¹⁷⁷Lu. Если дозы от первой компоненты γ-облучения вносят малые, но все же значимые, вклады в общие очаговые дозы, то дозы от второй компоненты γ-облучения еще на порядок ниже. В связи с этим обе эти компоненты с достаточной точностью можно считать пренебрежимо малыми, если определяется суммарная очаговая доза β-γ-облучения. Следует полагать, что и для других терапевтических β-γ-излучающих радиофармпрепаратов с радиационным выходом γ-квантов не более 10 % будет иметь место та же ситуация с преобладанием β-компоненты облучения очага любой локализации над обеими γ-компонентами его облучения.

Это означает, что для определения поглощенной дозы облучения опухолевых очагов любой локализации (не только в костях) при радионуклидной терапии с β-γ-излучающими радиофармпрепаратами все расчеты следует проводить по единственной формуле (8) только для β-компоненты внутреннего облучения.

При практическом использовании этой формулы параметры средней энергии β-частиц радионуклида \bar{E}_β и его периода полураспада $T_{1/2}$ следует брать из профильных ядерно-физи-

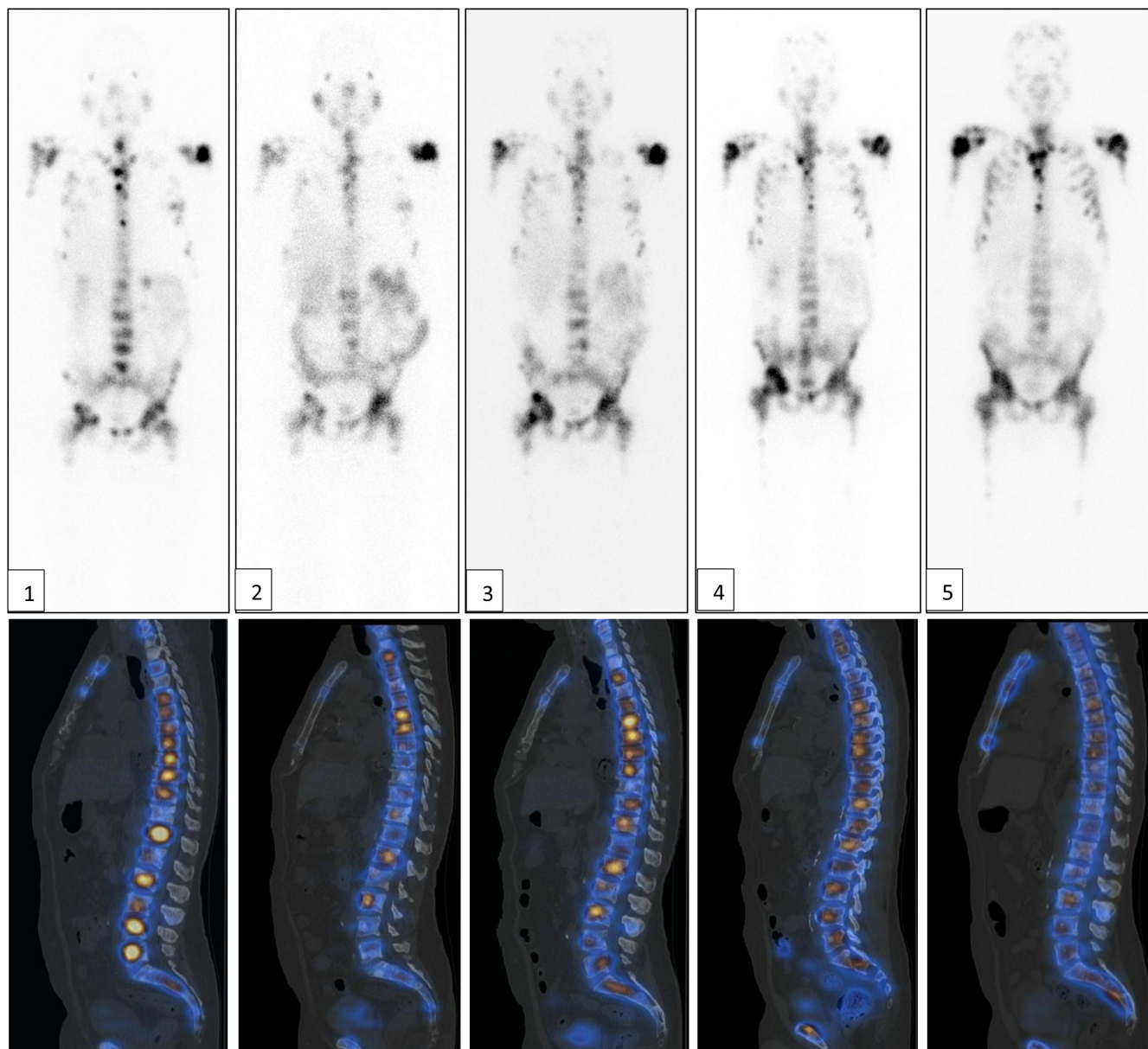


Рис. 2. Последовательные радионуклидные изображения пациента С. с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, выполненные через 48 часов после введения терапевтической активности ^{177}Lu -ПСМА-617 в каждую из 5 последовательных фракций курса радионуклидной терапии. Цифры соответствуют номеру фракции. Верхний ряд – планарная сцинтиграфия в режиме всего тела, передняя проекция. Нижний ряд – соответственно гибридные ОФЭКТ/КТ срезы в сагиттальной плоскости

Таблица 3

Суммарные дозы облучения костных метастазов в зависимости от их локализации

Локализация	L5	L4	L2	Th12	Th7	Th2	S2
Доза, Гр	116,8	107,0	80,4	81,8	100,7	80,3	70,6

ческих справочников, наиболее полным и точным из которых является публикация Комитета MIRD США [11]. Параметры объемной активности радионуклида в очаге q и физической плотности ткани опухолевого очага ρ в зависимости от числа Хаунсфилда HU определяются по ОФЭКТ-изображению и по КТ-изображению рассматриваемого очага соответственно. Следует отметить, что для рассмотренного здесь клинического случая значения величины ρ варьировали в узком диапазоне плотностей – от 1,22 до 1,33 г/см³, в связи с чем расчеты доз D_β для всех 5 фракций проводились по усредненному значению плотности костных очагов 1,26 г/см³. Для других значений напряжения на рентгеновской трубке при КТ-сканировании фантома и другого пациента результаты определения плотности могут несколько отличаться.

Выводы

1. Предложенные ранее 3 расчетных метода дозиметрии внутреннего облучения при радионуклидной терапии костных метастазов с радиофармпрепаратами обладают высокой точностью, но непригодны для широкого клинического использования вследствие своей избыточной сложности, трудоемкости, малой доступности и завышенных требований к квалификации медицинских физиков и, тем более, других клинических пользователей.
2. Предложенный в данной работе упрощенный способ определения доз внутреннего облучения опухолевых очагов реализуется путем расчета по единственной простой формуле только β -компоненты указанного облучения, что обеспечивает его доступность для широкого круга не только медицинских физиков, но и врачей-радиологов.
3. Полученные с помощью упрощенного метода результаты на примере радионуклидной терапии с радиофармпрепаратом ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 хорошо согласуются с литературными данными, полученными с помощью более точного метода Монте-Карло-моделирования, но с существенно меньшей трудоемкостью и большей простотой практического применения.
4. Указанная согласованность с литературными данными свидетельствует о приемлемости тех упрощающих допущений, на кото-

рых основан предложенный метод дозиметрии внутреннего облучения, и о возможности его применения для дозиметрического обеспечения радионуклидной терапии не только костных метастазов, но и опухолевых очагов в других тканях и органах.

Список литературы

1. ICRU Report 96. Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. Journal of ICRU. 2021; 21(1).
2. Беляев ВН, Климанов ВА. Физика ядерной медицины. Часть 2. НИЯУ МИФИ. М. 2012. [Beljaev VN, Klimanov VA. Physics of Nuclear Medicine. Moscow. 2012 (In Russian)].
3. MIRD. Absorbed fraction for photon dosimetry. MIRD Pamphlet 5. Society of Nuclear Medicine. New York. 1969.
4. Stabin MG. MIRDOSE: Personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. J Nucl Med. 1996; 37: 538-46.
5. RADAR. <http://www.doseinfo-radar.com>.
6. ICRP. Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 140. Ann ICRP. 2019; 48(1).
7. ICRP. Adult Reference Computational Phantoms. ICRP Publication 110. Ann ICRP. 2009; 39 (2).
8. Lysak YuV, Klimanov VA, Narkevich BJa. Development of modern approach to absorbed dose assessment in radionuclide therapy, based on Monte Carlo method simulation of patient scintigraphy. IOP Conf. Series. Journal of Physics: Conference Series. 2017; 784(1).
9. Лысак ЮВ, Гончаров МО, Наркевич БЯ, Ширяев СВ. Применение метода Монте-Карло для повышения точности дозиметрического планирования радионуклидной терапии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017; 62(1):49-55. [Lysak YuV, Goncharov MO, Narkevich BJa, Shirjaev SV. Application of the Monte Carlo method to improve the accuracy of dosimetric planning of radionuclide therapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017; 62(1):49-55 (In Russian)].
10. Машкович ВП, Кудрявцева АВ. Защита от ионизирующих излучений: Справочник. 4-е изд. М.: Энергоатомиздат. 1995. [Mashkovich VP, Kudryavtseva AV. Protection from ionizing radiation: a Handbook. 4th ed. Moscow. 1995 (In Russian)].

11. Eckerman, KF, Endo A. MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes, 1st ed. The Society of Nuclear Medicine, Reston, VA. 2008.
12. Prive BM, Janssen MJR, van Oort IM, et al. Lutetium-177-PSMA-I&T as metastases directed therapy in oligometastatic hormone sensitive prostate cancer, a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2020; 20: 884. DOI: 10.1186/s12885-020-07386-z.

SIMPLIFIED METHOD FOR CALCULATION OF INTERNAL EXPOSURE DOSE TO BONE METASTASES DURING RADIONUCLIDE THERAPY

B.Ya. Narkevich^{1,2}, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov^{1,3}

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

² *Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia*

³ *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia*

Purpose: Development of a simplified method for calculating internal doses of bone metastases during radionuclide therapy with radiopharmaceuticals.

Material and methods: A comparative analysis of the advantages and disadvantages of 3 existing methods of dosimetry of internal irradiation (MIRD formalism, the method of the dose kernel of a point isotropic source and the Monte Carlo modeling method) was carried out in relation to the task of dosimetry of bone metastases. It has been shown that all of them, having a high accuracy of dose estimation, remain unsuitable for wide clinical practice due to their mathematical complexity, laboriousness, low availability, and overestimated requirements for user qualifications.

A simplified method is proposed for determining doses of internal irradiation of tumor foci based on quantitative data from SPECT/CT scanning of an X-ray phantom and a real patient who has been injected with a β - γ -radiating therapeutic radiopharmaceutical.

Results: On a clinical example of radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA of a patient with stage 4 prostate cancer, dose estimates were obtained for both internal exposure to β -particles and γ -quanta from the radiopharmaceutical accumulated in bone foci, and external exposure to γ -quanta of the same radiopharmaceutical contained at the time of measurements in the tissues surrounding the focus and environments of the whole body of the patient. Calculations were made for bone metastases of 7 localizations in dynamics for each of the 5 fractions of radionuclide therapy. It is shown that the total focal doses for 5 fractions of internal exposure vary from 70.6 to 116.8 Gy for different foci, which corresponds to the literature data obtained by more accurate methods of dosimetry of internal exposure.

Conclusion: The developed simplified method for obtaining dose estimates for radionuclide therapy of bone metastases is characterized by an accuracy acceptable for clinical purposes while ensuring simplicity and low labor intensity of its practical application by a wide range of medical physicists and radiologists.

Key words: *radionuclide therapy, β - γ -radiopharmaceuticals, bone metastases, internal exposure, absorbed doses, simplified estimates*

E-mail: narvik@yandex.ru