

Оценка поглощенных доз в органах пациентов от высвобожденного радионуклида–метки при проведении радионуклидной терапии с ^{225}Ac

А.Е. Петрова¹, Л.А. Чипига^{1,2,3}, А.В. Водоватов^{1,4}, А.А. Станжевский², Д.Н. Майстренко²,
А.А. Лумпов⁵, А.Б. Синюхин⁶, И.В. Бойков⁷, Т.Е. Рамешвили⁷

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Радиевый институт им. В.Г. Хлопина, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Всерегиональное Объединение «Изотоп», Санкт-Петербург, Россия

⁷ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

На сегодняшний день лечение онкологических заболеваний с использованием радиофармпрепаратов является развивающимся методом во всем мире. Изготовление радиофармпрепаратов и контроль качества его до введения пациенту является одним из важных элементов процедур ядерной медицины. Нестабильность соединения может привести к изменению распределения радионуклида в организме пациента, снижению эффективности лечения, а также необоснованному облучению здоровых органов и тканей. Целью данной работы являлась оценка поглощенных доз в органах и тканях человека при радионуклидной терапии с использованием ^{225}Ac в качестве метки для случая высвобождения ^{225}Ac в теле пациента. Поглощенные дозы были рассчитаны с использованием модели, представленной в Публикации 141 МКРЗ для здоровых людей. Данная модель состоит из 18 камер (кровь, кортикальный объем, кортикальная поверхность, кортикальный красный костный мозг, трабекулярный объем, трабекулярная поверхность, трабекулярный красный костный мозг, почки (две камеры), мочевого пузыря, печень (две камеры), гонады, содержимое тонкого кишечника, содержимое верхнего отдела толстого кишечника, мягкие ткани (MT1, MT0, MT2)). С использованием специализированного программного обеспечения SAAM II v2.3 были рассчитаны временные интегралы активности в камерах. Расчет поглощенных доз производился с использованием программного обеспечения IDAC-Dose 2.1. Наибольшие поглощенные дозы в органах от высвобожденного из радиофармпрепаратов ^{225}Ac были получены для печени, поверхности кости, почек, яичек и красного костного мозга, что приводит к увеличению доз в этих органах по сравнению с дозами от ^{225}Ac -ПСМА вплоть до 7 раз. Изменение биораспределения ^{225}Ac в организме пациента, связанное с высвобождением радионуклида из препарата, может привести к существенному росту доз в здоровых радиочувствительных органах и тканях, а также снижению эффективности лечения.

Ключевые слова: ^{225}Ac , радионуклидная терапия, радиофармпрепараты, поглощенные дозы в органах.

Введение

Радионуклидная терапия (РНТ) – это вид лучевой терапии, при котором облучение очагов происходит в результате введения в организм пациента радиофармпрепарата (РФП), который благодаря специфической тропности препарата к патологическому процессу позволяет донести

дозу облучения непосредственно к очагу, что делает этот метод лучевой терапии уникальным неинвазивным способом лечения злокачественных новообразований. [1]

В последние годы в практику РНТ активно внедряются РФП, меченные α -излучателями, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с β -излучающими радионукли-

Петрова Анна Евгеньевна

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева
Адрес для переписки: 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 8; E-mail: anyapetrova2797@gmail.com

дами. Одним из таких перспективных радионуклидов для РНТ является ^{225}Ac . Испускаемые α -частицы имеют высокую линейную передачу энергии, с пробегом в мягких тканях в пределах 80–100 мкм, что способствует эффективности лечения небольших поражений и метастазов [2]. РФП, меченные радионуклидом ^{225}Ac , такие как атезолизумаб, ПСМА показали свою эффективность при лечении онкологических заболеваний и изучаются в доклинических и клинических исследованиях [3–7]. Использование ^{225}Ac и его дочернего продукта ^{213}Bi , конъюгированного с антителами или носителем, является многообещающим методом лечения многих видов рака, таких как рак предстательной железы (РПЖ), немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), миелоидный лейкоз, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, меланома и неходжкинская лимфома [8, 9].

В единичных работах представлены экспериментальные данные о биораспределении РФП, меченных ^{225}Ac , у животных и пациентов, полученные в рамках доклинических и клинических исследований. Так, целью экспериментов, проведенных в работе Stuparu et al. [6], было создание моделей РПЖ для изучения эффективности лечения ^{225}Ac -ПСМА-617 метастазов при разных стадиях заболевания. В работе Nedrow et al. [7] представлены результаты оценки биораспределения ^{225}Ac -DOTA-anti-PD-L1-BC у мышей пеп-Н с введенными подкожно клетками рака молочной железы. В работе Kratochwil et al. [5] были рассчитаны поглощенные дозы от ^{225}Ac -ПСМА-617 в органах и тканях пациентов, на основании кривых изменения активности от времени, которые были получены в серии сканирований пациентов с введенным ^{177}Lu -ПСМА-617, с экстраполяцией на физический период полураспада ^{225}Ac , предполагая при этом мгновенный распад дочерних радионуклидов.

Эффективность методов ядерной медицины зависит от качества вводимого пациенту РФП, включая стабильность, химическую и радиохимическую чистоту – параметров, которые влияют на распределение радионуклида в теле пациента и дозу к очагу. В ряде работ по изучению РФП на основе ^{225}Ac отмечалась нестабильность соединений актиния, при этом отщепление метки оценивалась вплоть до 10% [10–12]. Высвобожденный из соединения ^{225}Ac имеет другой метаболизм в организме пациента относительно РФП, не накапливается в очаге, что может привести к необоснованно высоким дозам в здоровых органах и тканях. Изменение биораспределения ^{225}Ac в организме пациента, связанное с высвобождением радионуклида из препарата, может привести к росту доз в здоровых радиочувствительных органах и тканях, а также к снижению эффективности лечения. Для оценки вклада высвобожденного ^{225}Ac в дозу облучения необходимы данные о биораспределении ^{225}Ac в организме человека, которых в настоящее время мало. Биокинетика актиния была изучена в экспериментах на крысах и наблюдалась у лиц из персонала [13]. В Публикации 141 МКРЗ представлена общая камерная модель биораспределения актиноидов в организме здоровых людей [13]. В связи с малым количеством данных не было возможности оценить специфические для актиния пути и скорости перехода в структуре общей модели и по причине схожести биораспределения актиния и америция, модель в Публикации 141 МКРЗ для актиния представляет собой немного измененную модель для америция. В данной работе была

проведена оценка поглощенных доз высвобожденного из РФП ^{225}Ac , основанная на модели биораспределения для актиноидов для здоровых людей из Публикации 141 МКРЗ [13]. Данная модель описывает распределение в организме водорастворимых соединений трехвалентного актиния (оксидов, хлоридов и нитратов) с пероральным и ингаляционным поступлением.

Использование моделей МКРЗ для ситуаций профессионального облучения (т.е. с пероральным и ингаляционным поступлением радионуклидов в организм) для оценки поглощенных доз в органах и тканях пациентов при РНТ является допустимым на этапе планирования и проведения доклинических испытаний, при отсутствии данных о накоплении радионуклида у пациентов. Так, в работе Lassman et al. [14] была проведена оценка доз от РФП ^{223}Ra -дихлорида на основании модели из Публикации МКРЗ 137 [15] для здоровых людей. Безусловно, распределение РФП в организме пациента будет отличаться от распределения органических и неорганических соединений радионуклидов. Однако на этапе планирования внедрения в медицинскую практику нового радионуклида данный подход является одним из возможных путей для проведения прогностической оценки распределения радионуклида и поглощенных доз в радиочувствительных органах. Следует отметить, что число публикаций по биокинетике и дозиметрии актиния крайне ограничено [5–7].

Цель исследования – оценка поглощенных доз в органах и тканях пациента при радионуклидной терапии с использованием ^{225}Ac в случае высвобождения ^{225}Ac из меченного им РФП. В работе был проведен расчет временных интегралов активностей радионуклида ^{225}Ac и определение поглощенных доз в органах и тканях пациента на основании модели, представленной в Публикации МКРЗ 141.

Материалы и методы

Накопление и выведение радионуклида

Для расчета поглощенных доз в данной работе была использована обобщенная модель распределения актиноидов для здоровых людей, представленная в Публикации 141 МКРЗ [13] (рис.1). Из представленной в Публикации 141 МКРЗ обобщенной модели был исключен переход из камеры «Печень 1» в камеру «Кровь» и переход от камеры «Кортикальный красный костный мозг» в камеру «Кортикальная поверхность» в связи с замечанием в Публикации 141 МКРЗ, что при использовании данной модели для актиноидов скорости перехода между данными камерами равны нулю. Также по причине отсутствия данных о скоростях выведения ^{225}Ac из организма в данной работе использован консервативный подход, подразумевающий отсутствие выведения ^{225}Ac из организма с калом. Для камер, соответствующих содержанию ректосигмовидной кишки, содержанию нижнего отдела толстого кишечника, калу и моче, отсутствовала информация о скоростях перехода. В связи с этим в данной работе было принято, что снижение активности радионуклида в толстом кишечнике происходит только за счет физического распада, а снижение активности в мочевом пузыре – за счет его опорожнения каждые 4 ч и физического распада.

Данная модель состоит из 18 камер: центральная камера: кровь; скелет – кортикальный объем, корти-

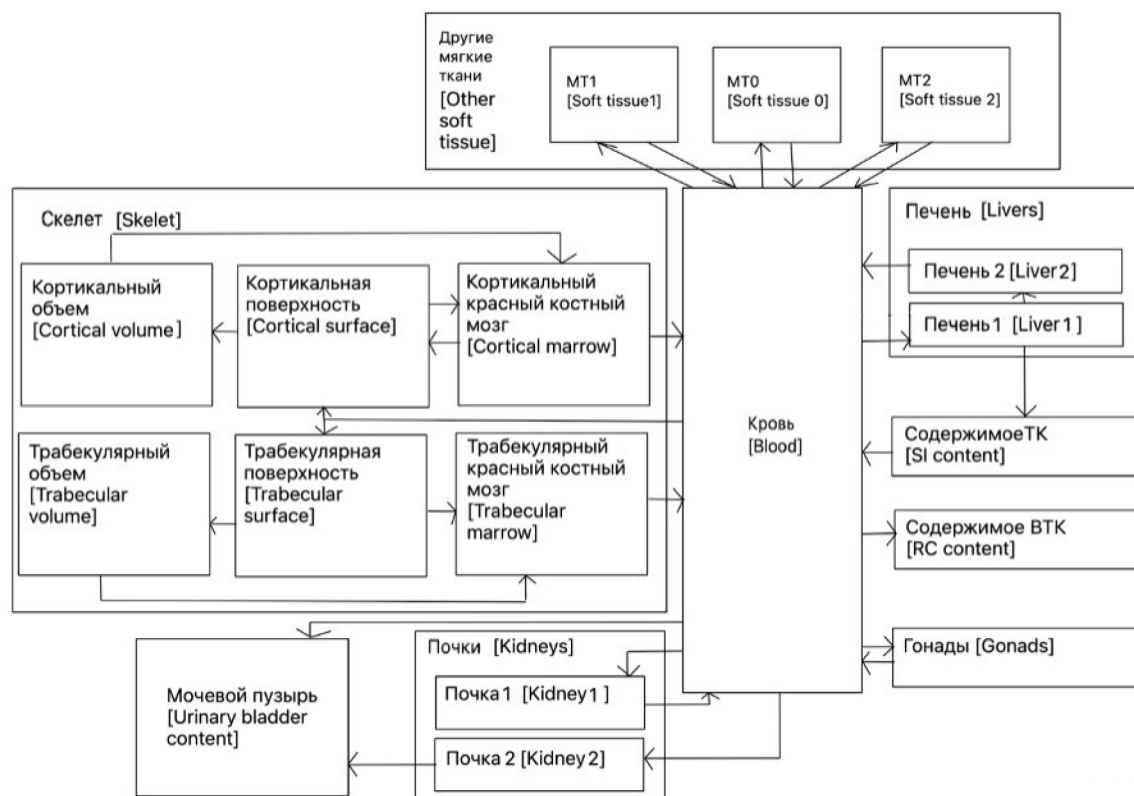


Рис. 1. Модель распределения ^{225}Ac для здоровых людей, представленная в Публикации МКРЗ 141 [13]
[Fig. 1. The ^{225}Ac biodistribution model presented in the ICRP Publication 141 [13] of for healthy people]

кальная поверхность, кортикальный красный костный мозг, трабекулярный объем, трабекулярная поверхность, трабекулярный красный костный мозг; мочевыделительная система: почки (две камеры: «почка 1» – с быстрым обменом, «почка 2» – с медленным обменом), мочевой пузырь; печень (две камеры: «печень 1» – с быстрым обменом, «печень 2» – с медленным обменом), гонады, подмодели желудочно-кишечного тракта: содержимое тонкого кишечника (ТК), содержимое верх-

него отдела толстого кишечника (ВТК). Остальные органы, которые не были включены в данную модель, представлены в виде камер – мягкие ткани с быстрым обменом веществ (MT1), мягкие ткани со средним обменом веществ (MT0), мягкие ткани с медленным обменом веществ (MT2).

Камерная модель биораспределения ^{225}Ac , представленная в Публикации 141 МКРЗ, была смоделирована в программном обеспечении SAAM II v2.3. [16].

Продукты распада ^{225}Ac с видами распада

Таблица 1

[Table 1

The daughter radionuclides in the decay chain of ^{225}Ac with decay types]

Дочерний радионуклид [Radionuclide]	Период полураспада [Half-life]	Вид излучения [Decay type]	Средняя энергия, МэВ [Energy, MeV]	Выход на распад (/nt)
^{225}Ac	10 д [day]	α	5,8	1
^{221}Fr	4,9 мин [min]	α	6,3	1
		γ	0,22	0,12
^{217}At	32,3 мс [ms]	α	7,1	0,99
		α	5,8	0,021
^{213}Bi	45,6 мин [min]	β	0,43	0,98
		γ	0,45	0,12
^{213}Po	4,2 мкс [mks]	α	8,5	1
^{209}Pb	3,25 ч [h]	β	0,197	1
^{209}Bi	Стабильный [Stable]			

При построении данной модели в программном обеспечении SAAM II использовался кинетический тип модели, был выбран болюсный способ введения в камеру – кровь. Единица введенного вещества соответствовала 1 000 000 МБк по причине низкого накопления активности в камерах и ограничений при расчете в программе SAAM II (далее было проведено нормирование на 1 МБк). Так как средний период дожития пациентов при кастрат-резистентном метастатическом РПЖ составляет 33 месяца [17, 18], то оценка накопления радионуклида проводилась на протяжении 33 месяцев от момента введения радионуклида ^{225}Ac в организм пациента.

В рассмотренной модели биораспределения ^{225}Ac кровь представлена как камера, в которой в начальный момент времени содержится весь введенный ^{225}Ac и далее обменивается им с мягкими тканями, камерами скелета, печенью, отделами желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы. Выводится радионуклид из организма человека с калом и мочой. Однако в связи с отсутствием данных о скоростях выведения ^{225}Ac оценить накопленные активности в данных камерах было невозможно, поэтому в работе консервативно приняли, что радионуклид не выводится с калом, активность в камере «Верхний отдел толстого кишечника» снижается только за счет физического распада, а опорожнение мочевого пузыря происходит один раз в 4 ч.

Далее на основании полученных кривых накопления и выведения ^{225}Ac при помощи программы Origin Pro 2020 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA [19]) были рассчитаны накопленные активности в течение 33 месяцев с учётом физического распада радионуклида ^{225}Ac и его дочерних радионуклидов. Распределение дочерних радионуклидов в организме пациентов считали таким же, как и у ^{225}Ac в связи с их коротким периодом полураспада, при этом интегрированные по времени активности определялись отдельно для каждого дочернего радионуклида.

Оценка поглощенных доз в органах и тканях

Расчет поглощенных доз в органах и тканях производился в программе IDAC-Dose2.1 [20]. Данное программное обеспечение позволяет выполнить расчет поглощенных доз для радионуклидов, представленных в Публикации МКРЗ 107, для оценки доз внутреннего облучения. Расчет поглощенных доз в программе IDAC-Dose2.1 [20] был произведен для 18 камер, отдельно для каждого радионуклида из цепочки распада ^{225}Ac . Итоговая доза рассчитывалась как сумма поглощенных доз от всех радионуклидов.

Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) излучения используется как коэффициент для корректировки рассчитанной поглощенной дозы таким образом, чтобы она отражала вероятность или тяжесть биологического эффекта. Для стохастических эффектов, таких как индукция рака, для α -излучения принято использовать коэффициент 20 [21]. При таргетной терапии основным биологическим эффектом является не канцерогенез, а скорее эффективность или токсичность. Такие терапевтические эффекты являются детерминированными, и мерой, связанной с ними, является не вероятность возникновения (т.е. риск), а тяжесть токсичности или уровень ответа [22]. Коэффициент для таких эффектов для α -излучения находится в диапазоне от 3 до 7 [23, 24].

В нашем расчете доз, так же, как и в работе [5], был использован средний коэффициент 5 для α -излучения и 1 для β - и γ -излучения.

Результаты и обсуждение

Накопление и выведение радионуклида

Полученные кривые накопления и выведения ^{225}Ac в программе SAAM II v2.3 для всех камер модели представлены на рисунке 2.

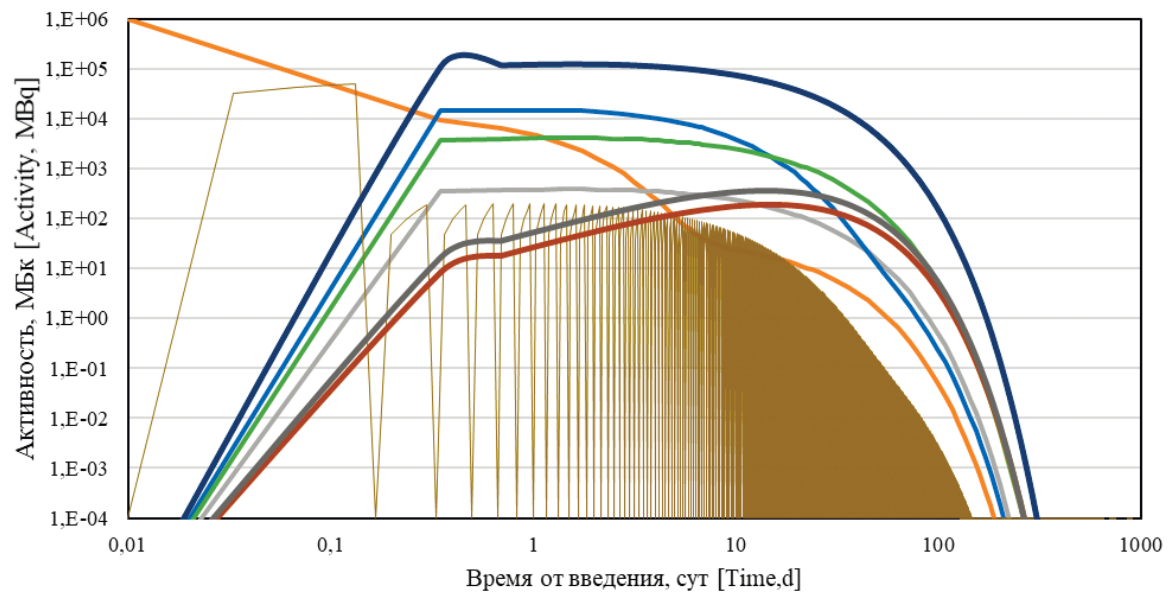
Короткие периоды полураспада дочерних радионуклидов относительно ^{225}Ac обуславливают быстрое наступление равновесного состояния, сходные кривые накопления и выведения для дочерних радионуклидов, а также их временные интегралы. Временные интегралы активности для всех камер модели, рассчитанные для введения 1 МБк ^{225}Ac с использованием программного обеспечения Origin Pro 2020, представлены в таблице 2. Только для камеры «Кровь» накопление радионуклидов и временные интегралы различались для дочерних радионуклидов, что связано с отсутствием равновесного состояния на момент болюсного введения ^{225}Ac через эту камеру. Интегрированная активность для дочерних радионуклидов в камере «Кровь» была определена как 0,28 МБк·ч.

Наибольшее накопление радионуклида, рассчитанное в соответствии с исследованной моделью, наблюдалось в печени, что связано с выведением его из организма с калом [7], также высокое накопление наблюдалось в поверхности трабекулярной и кортикальной кости. Так как дочерние радионуклиды имеют короткий период полураспада, при расчетах сделали допущение, что их распределение в организме было таким же, как у ^{225}Ac . Временные интегралы активности дочерних радионуклидов оказались равными временным интегралам ^{225}Ac для всех камер накопления, за исключением крови; при этом дочерние радионуклиды за счет высокого выхода альфа-излучения вносят существенный вклад в дозу для всех обследованных радиочувствительных органов – от 78% до 93%.

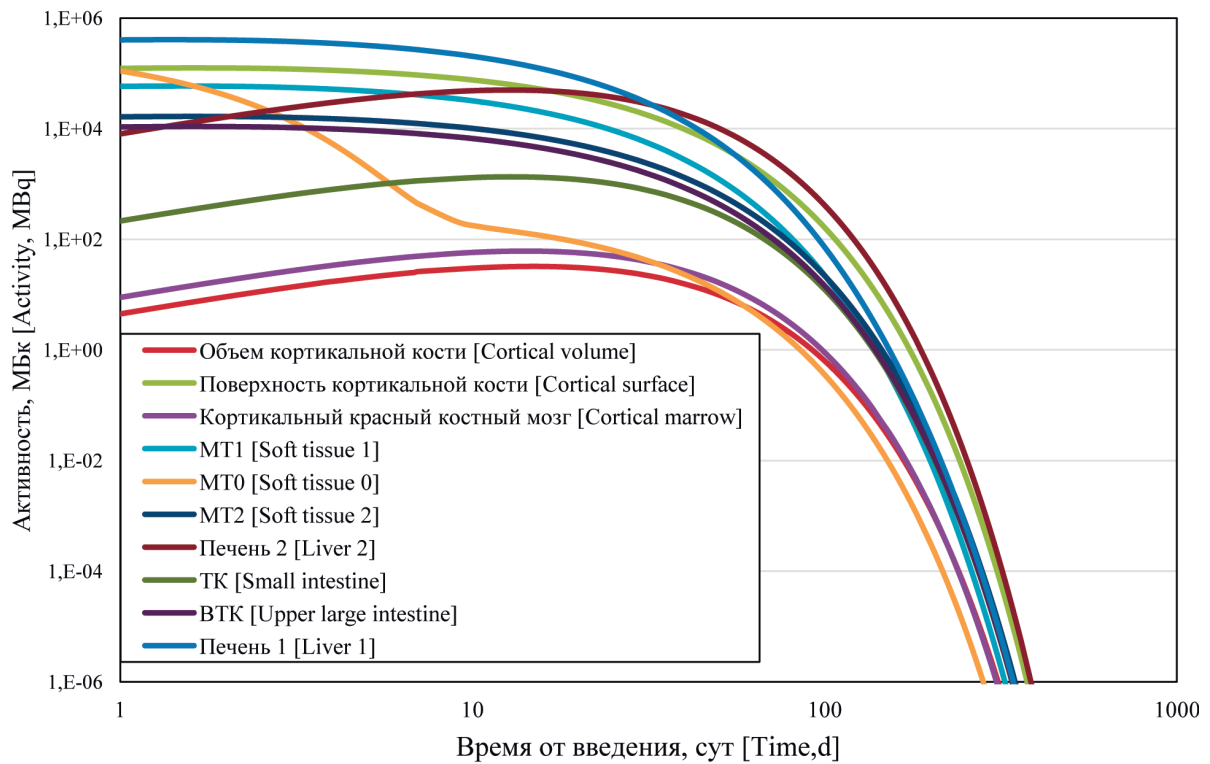
Оценка поглощенных доз в органах и тканях

В таблице 3 представлены поглощенные дозы от α и $\beta+\gamma$ -излучения, рассчитанные в программе IDAC Dose 2.1. Наибольший вклад в дозу для всех органов и тканей был от α -излучения. Наибольшие поглощенные дозы при расчете на единицу активности (1 МБк) были получены для печени (5856 мГр), поверхности кости (3858 мГр), почек (881 мГр), красного костного мозга (506 мГр), яичек (351 мГр) и мышцы (93 мГр). Дозы в селезенке, легких, толстом и тонком кишечнике, пищеводе и желудке находились в диапазоне от 15 мГр до 22 мГр. Меньшие поглощенные дозы были получены для следующих органов: тимус, слюнные железы, ротовая полость, молочная железа, желчный пузырь, дыхательная система, головной мозг и составили 2,9 мГр/МБк.

На основании полученных результатов расчета доз от свободного ^{225}Ac была проведена оценка вклада в дозу облучения радиочувствительных органов и тканей от высвобождаемого из соединения РФП ^{225}Ac . Расчет проводился для протокола, применяемого в клинических



a



b

Рис. 2. Кривые накопления и выведения ^{225}Ac для каждой камеры модели, при внутривенном введении 1 000 000 МБк активности
[Fig. 2. Accumulation and excretion of ^{225}Ac in the compartments per unit of injected activity (1 000 000 MBq)]

Таблица 2

Временные интегралы активности для всех камер модели при введении 1 МБк активности

[Table 2]

Time-integrated activities for all model compartments with the injection of a unit of activity (1 MBq)

Камеры [Cameras]	Временной интеграл активности, МБк·ч. [Time-integrated activities, MBq ·h]
Объем кортикальной кости [Cortical volume]	0,031
Поверхность кортикальной кости [Cortical surface]	51
Кортикальный костный мозг [Cortical marrow]	0,055
Мягкие ткани 1 [Soft tissue 1]	21
Мягкие ткани 0 [Soft tissue 0]	6,06
Мягкие ткани 2 [Soft tissue 2]	6,8
Печень 1 [Liver 1]	128
Печень 2 [Liver 2]	41
Тонкий кишечник [Small intestine]	1,6
Верхний отдел толстого кишечника [Right colon]	4,5
Кровь [Blood]	4,5
Гонады [Gonads]	0,16
Содержимое мочевого пузыря [Urinary bladder content]	0,16
Почка 1 [Kidney 1]	2,8
Почка 2 [Kidney 2]	1,7
Поверхность трабекулярной кости [Trabecular surface]	51
Объем трабекулярной кости [Trabecular volume]	0,18
Трабекулярный костный мозг [Trabecular marrow]	0,33

Таблица 3

Поглощенные дозы с учетом ОБЭ (мГр) в основных радиочувствительных органах и тканях организма на единицу введенной активности (1 МБк) от α - и $\beta + \gamma$ -излучений рассчитанные в программе IDAC-Dose2. 1

[Table 3]

Absorbed doses, taking into account RBE (mGy), in the main radiosensitive organs and tissues of the body per unit of injected activity (1 MBq) from α - and $\beta + \gamma$ -radiations calculated in the IDAC-Dose2. 1 software]

Орган [Organ]	α -излучение мГр/МБк [α -emission, mGy/ MBq]	$\beta + \gamma$ -излучение, мГр/МБк [$\beta + \gamma$ -emission, mGy/MBq]
Печень [Liver]	5856	29
Поверхность кости [Bone surface]	3858	7,2
Почки [Kidneys]	881	4,7

Орган [Organ]	α -излучение мГр/МБк [α -emission, mGy/ MBq]	$\beta+\gamma$ -излучение, мГр/МБк [$\beta+\gamma$ -emission, mGy/MBq]
Красный костный мозг [Red bone marrow]	506	3,6
Яички [Testes]	351	1,6
Мышцы [Muscle]	93	0,6
Селезенка [Spleen]	22	0,3
Легкие [Lung]	21	0,5
Толстый кишечник [Colon]	16	0,5
Тонкий кишечник [Small intestine]	16	0,5
Пищевод [Oesophagus]	15	0,5
Желудок [Stomach]	15	0,7
Надпочечники [Adrenals]	13	1,3
Поджелудочная железа [Pancreas]	13	0,9
Сердце [Heart]	9,4	0,5
Щитовидная железа [Thyroid]	9,3	0,1
Лимфатические узлы [Lymphatic nodes]	3,8	0,4
Кожа [Skin]	3,2	0,1
Молочная железа [Breast]	2,9	0,2
Дыхательная система [ET region]	2,9	0,2
Желчный пузырь [Gallbladder wall]	2,9	5,3
Ротовая полость [Oral mucosa]	2,9	0,2
Простата [Prostate]	2,9	0,1
Слюнные железы [Salivary glands]	2,9	0,1
Тимус [Thymus]	2,9	0,2
Головной мозг [Brain]	2,9	0,1
Мочевой пузырь [Urinary bladder]	1,6	0,1
Хрусталики [Eye lenses]	0,0	0,1

исследованиях препарата ^{225}Ac -ПСМА-617 у пациентов с метастатическим устойчивым к кастрационно-резистентным РПЖ с ПСМА-позитивным фенотипом опухоли: пациентам вводили 100 кБк ^{225}Ac на кг веса – 7 МБк для стандартного пациента весом 70 кг, полный курс терапии состоял из 4 введений с интервалом в 2 месяца [5]. При расчёте предполагали, что количество высвобожденного ^{225}Ac составило 10% от введенной активности [10–12]. Для такой оценки использовались дозы пациентов при РНТ с ^{225}Ac -ПСМА-617, полученные в работе Kratochwil et al. [5], которые не учитывали высвобождение ^{225}Ac из соединения. Органы с наибольшими поглощенными дозами при РНТ с ^{225}Ac -ПСМА-617, а также дозы с учетом высвобождения ^{225}Ac из соединения, определенные согласно соотношению:

$$D_{^{225}\text{Ac-ПСМА+свободный } ^{225}\text{Ac}} = 0,9 \cdot D_{^{225}\text{Ac-ПСМА}} + 0,1 \cdot D_{\text{свободный } ^{225}\text{Ac}},$$

в пересчете на одну терапевтическую процедуру (7 МБк), представлены на рисунке 3.

Согласно работе Kratochwil et al. [5] дозы в радиочувствительных органах при введении 7 МБк ^{225}Ac -ПСМА-617 достигают 16 Гр в слюнных железах и 5 Гр в почках, эти органы являются критическими при радионуклидной терапии с ПСМА- ^{225}Ac . Также относительно высокие поглощенные дозы определяются в печени и селезенке (0,67 Гр и 1,51 Гр, соответственно).

В результате оценок вклада в дозу от высвободившегося из соединения (10% высвобождения метки) ^{225}Ac было получено, что изменение метаболизма ^{225}Ac в организме пациента приводит к изменению дозы (до 7 раз) в здоровых радиочувствительных органах и тканях. Например, при рассмотрении органов с высокими дозами при РНТ с ^{225}Ac -ПСМА-617, таких как печень и крас-

ный костный мозг, наблюдается рост доз в 7 и 2 раза соответственно; для таких органов, как слюнные железы и селезенка, наблюдается снижение доз до 11%. При этом существенный, до 7 раз, рост доз в печени при высвобождении из соединения 10% ^{225}Ac соответствует 4 Гр при введении 7 МБк ^{225}Ac -ПСМА-617. Таким образом, необходимым условием проведения РНТ с изотопом ^{225}Ac является обеспечение стабильности изготавливаемого РФП и проведение контроля качества препарата на всех стадиях его применения.

Заключение

В настоящей работе был проведен математический расчет поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях для нештатной ситуации в РНТ, при которой ^{225}Ac высвобождается из соединения, используемого для радионуклидной терапии, в связи с чем меняется его биораспределение в организме пациента. Расчеты в данной работе были проведены на основании модели биораспределения, представленной в Публикации МКРЗ 141.

В данной модели органами наибольшего накопления являются поверхность кортикальной кости, поверхность трабекулярной кости и печень. Наибольшие поглощенные дозы от ^{225}Ac при расчете на одну единицу активности (1 МБк) были получены для печени (5856 мГр), поверхности кости (3858 мГр), почек (881 мГр), красного костного мозга (506 мГр), яичек (351 мГр) и мышцы (93 мГр). Вклад дочерних радионуклидов ^{225}Ac в поглощенную дозу радиочувствительных органов составил от 78% до 93%.

По результатам расчета было получено, что высвобождение 10% ^{225}Ac из соединения может привести к росту поглощенных доз в здоровых органах и тканях, например, рост доз до 7 раз был получен для печени, что соответству-

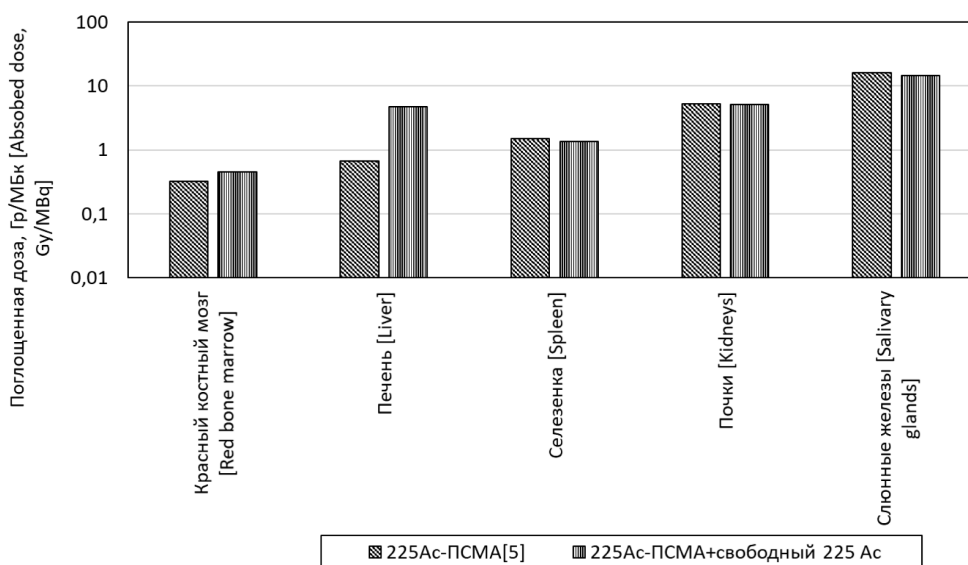


Рис. 3. Поглощенные дозы в радиочувствительных органах и тканях пациентов при РНТ с ^{225}Ac -ПСМА-617 из работы Kratochwil et al. [5] и дозы, полученные с учетом высвобождения 10% ^{225}Ac , при введении 7 МБк радионуклида

[Fig. 3.] Absorbed doses in radiosensitive organs and tissues of patients with RNT with ^{225}Ac -PSMA-617 from the work of Kratochwil et al. [5] and doses obtained taking into account the release of 10% ^{225}Ac , with the administration of 7 MBq of the radionuclide

ет 4 Гр при введении 7 МБк ^{225}Ac -ПСМА-617. Проведенные расчёты показывают, что необходимым условием введения в медицинскую практику радионуклидной терапии новых РФП является обеспечение стабильности изготавливаемого РФП, исследование стабильности на стадии доклинических испытаний и проведение контроля качества препарата перед введением пациенту.

Литература

1. Крылов В.В. Радионуклидная терапия в отечественной онкологии: успехи, проблемы и перспективы // Поволжский онкологический вестник. 2011. №1. С. 59-61.
2. Dauer L.T., Mayer D. Applications of systematic error bounds to detection limits for practical counting // Health Phys. 1993. Vol. 65. P. 89-91.
3. McDevitt M.R., Sgouros G., Finn R.D., et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides // European Journal of Nuclear Medicine. 1998. Vol. 25, № 9. P.1341–1351.
4. Muller C., van der Meulen N.P., Benešová M., Schibli R. Therapeutic radiometals beyond ^{177}Lu and ^{90}Y : production and application of promising α -particle, β -particle, and auger electron emitters // Journal of Nuclear Medicine. 2017. Vol. 58, № 2. P.91–96.
5. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding // Journal of Nuclear Medicine. 2017. Vol. 58, № 10. P. 1624-1631.
6. Stuparu A.D., Meyer C.A.L., Evans-Axelsson S.L., et al. Targeted alpha therapy in a systemic mouse model of prostate cancer – a feasibility study // Theranostics. 2020. Vol. 10, № 6. P. 2612-2620.
7. Nedrow R., Josefsson A., Park S., et al. Pharmacokinetics, microscale distribution, and dosimetry of alpha-emitter-labeled anti-PD-L1 antibodies in an immune competent transgenic breast cancer model // EJNMMI Research. 2017. Vol. 7, № 57.
8. Morgenstern A., Apostolidis C., Kratochwil C., et al. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ^{225}Ac and ^{213}Bi // Current Radiopharmaceuticals. 2018. Vol.11. P. 200-208.
9. Jurcic J.G. Targeted Alpha-Particle Therapy for Hematologic Malignancies // Seminars in Nuclear Medicine. 2020. Vol. 50, № 2. P. 152-161.
10. McCleverty J.A., Meyer T.J. Comprehensive Coordination Chemistry II // Elsevier Science; 2003. 1063 p.
11. Kurtulus E., Benan K. Detailed Chemistry Studies of ^{225}Ac -Labeled Radiopharmaceuticals // Current Radiopharmaceuticals. 2021.
12. Deal K.A., Davis I.A., Mirzadeh S., et al. Improved in Vivo Stability of Actinium-225 Macrocyclic Complexes // Journal of Medicinal Chemistry. 1999. Vol. 42, № 15. P. 2988–2992.
13. ICRP Publication 141. Occupational intakes of radionuclides: Part 4 // Ann. ICRP. 2019. Vol. 48, No 2/3.
14. Lassmann M., Nosske D. Dosimetry of ^{223}Ra -chloride: dose to normal organs and tissues // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2012. Vol. 40, № 2. P. 207–212.
15. ICRP Publication 137. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3 // Ann. ICRP. 2018. Vol. 46, No 3/4.
16. Barrett P.H., Bell B.M., Cobelli C., et al. SAAM II: simulation, analysis, and modeling software for tracer and pharmacokinetic studies // Metabolism. 1998. Vol. 47, № 4. P. 484–492.
17. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Радий-223 в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости // Онкоурология. 2017. Т.13, № 2. С. 140-147.
18. Чипига Л.А., Водоватов А.В., Петрова А.Е., Станжевский А.А. Анализ моделей биораспределения ^{223}Ra -дихлорида для оценки доз внутреннего облучения // Формулы фармации. 2020. Т. 2, № 1. С. 54-69.
19. Официальный сайт OriginLab. URL: <https://www.originlab.com/demodownload.aspx>. (Дата обращения: 20.07.2021).
20. Andersson M., Johansson L., Eckerman K., Mattsson S. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms // EJNMMI Research. 2017. Vol. 7, № 1.
21. ICRP Publication 103. 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // Ann. ICRP. 2007. Vol. 37, No 2-4.
22. Sgouros G. Alpha-particles for targeted therapy // Advanced Drug Delivery Reviews. 2008. Vol. 60, № 12. P. 1402–1406.
23. ICRP Publication 92. Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (w_R) // Ann. ICRP. 2003. Vol. 33, No 4.
24. MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and Dosimetry of α -Particle Emitters for Targeted Radionuclide Therapy // Journal of nuclear medicine. 2010. Vol. 51, № 2. P. 311-328.

Поступила: 24.07.2021 г.

Петрова Анна Евгеньевна – младший научный сотрудник информационно-аналитического центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес для переписки: 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 8; E-mail: anyapetrova2797@gmail.com

Чипига Лариса Александровна – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории радиационной гигиены медицинских организаций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Водоватов Александр Валерьевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией радиационной гигиены медицинских организаций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; доцент кафедры общей гигиены Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия

Станжевский Андрей Алексеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Майстренко Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, директор Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Лумпов Александр Александрович – начальник лаборатории химического и радиохимического анализа Акционерного Общества «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина», Санкт-Петербург, Россия

Синюхин Андрей Борисович – начальник группы развития производства проектного офиса Акционерного Общества «Всерегionalное Объединение «Изотоп», Санкт-Петербург, Россия

Бойков Игорь Валерьевич – доктор медицинских наук, заместитель начальника кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Рамешвили Тамара Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Петрова А.Е., Чипига Л.А., Водоватов А.В., Станжевский А.А., Майстренко Д.Н., Лумпов А.А., Синюхин А.Б., Бойков И.В., Рамешвили Т.Е. Оценка поглощенных доз в органах пациентов от высвобожденного радионуклида-метки при проведении радионуклидной терапии с ^{225}Ac // Радиационная гигиена. 2022. Т. 15, № 1. С. 120-131. DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-1-120-131

Estimation of absorbed doses in patients' organs from the released radionuclide-label during radionuclide therapy with ^{225}Ac

Anna E. Petrova¹, Larisa A. Chipiga^{1,2,3}, Aleksandr V. Vodovатов^{1,4}, Andrey A. Stanzhevsky², Dmitry N. Maystrenko², Aleksandr A. Lumpov⁵, Andrey B. Sinyukhin⁶, Igor V. Boykov⁷, Tamara E. Rameshvil⁷

¹Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saint-Petersburg, Russia

²A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

³Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁵Khlopin Radium Institute, Saint-Petersburg, Russia

⁶Isotope, Saint-Petersburg, Russia

⁷Military Medical Academy named S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Today, the treatment of cancer with the use of radiopharmaceuticals is a developing method all over the world. The preparation of the radiopharmaceuticals and its quality control prior to its administration to the patient is one of the important elements of nuclear medicine procedures. The instability of the compound can lead to a change in the distribution of the radionuclide in the patient's body, a decrease in the effectiveness of treatment, as well as to unjustified irradiation of healthy organs and tissues. The aim of this work was to estimate the absorbed doses in human organs and tissues during radionuclide therapy using ^{225}Ac for the case of the ^{225}Ac release. The absorbed doses were calculated for the model presented in ICRP Publication 141 for healthy people. This model consists of 18 cameras (blood, cortical volume, cortical surface, cortical red bone marrow, trabecular volume, trabecular surface, trabecular red bone marrow, kidneys (two chambers), bladder, liver (two chambers), gonads, contents of the small intestine, contents of the upper large intestine, soft tissues. Time-integrated activities were calculated using the specialized software SAAM II v2.3. The calculation of absorbed

Anna E. Petrova

Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev

Address for correspondence: Mira Str., 8, Saint-Petersburg, 197101, Russia; E-mail: anyapetrova2797@gmail.com

doses was performed using the IDAC-Dose 2.1 software. The highest absorbed doses were obtained for liver, testes, ovaries and red bone marrow, which leads to an increase in doses in these organs in comparison with doses from ^{225}Ac -PSMA up to a factor of two. A change in the biodistribution of ^{225}Ac in a patient's body, associated with the release of a radionuclide from the radiopharmaceuticals, can lead to an increase in doses in healthy radiosensitive organs and tissues, as well as to a decrease in the effectiveness of treatment.

Key words: ^{225}Ac ; radionuclide therapy; radiopharmaceuticals; absorbed doses in organs.

References

- Krylov VV. Radionuclide therapy in domestic oncology: successes, problems and prospects. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Povolzhsky oncological bulletin*. 2011;1: 59-61. (In Russian).
- Dauer LT, Mayer D. Applications of systematic error bounds to detection limits for practical counting. *Health Physics*. 1993;65: 89-91.
- McDevitt MR, Sgouros G, Finn RD, et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1998;25(9): 1341-1351.
- Müller C., van der Meulen N.P., Benešová M., Schibli R. Therapeutic radiometals beyond ^{177}Lu and ^{90}Y : production and application of promising α -particle, β -particle, and auger electron emitters // *Journal of Nuclear Medicine*. 2017. Vol. 58, № 2. P.91-96.
- Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding // *Journal of Nuclear Medicine*. 2017. Vol. 58, № 10. P. 1624-1631.
- Stuparu AD, Meyer CAL, Evans-Axelsson SL, et al. Targeted alpha therapy in a systemic mouse model of prostate cancer – a feasibility study. *Theranostics*. 2020;10(6): 2612-2620.
- Nedrow R, Josefsson A, Park S, et al. Pharmacokinetics, microscale distribution, and dosimetry of alpha-emitter-labeled anti-PD-L1 antibodies in an immune competent transgenic breast cancer model. *EJNMMI Research*. 2017;7(57).
- Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, et. al. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ^{225}Ac and ^{213}Bi . *Current Radiopharmaceuticals*. 2018;11: 200-208.
- Jurcic JG. Targeted alpha-particle therapy for hematologic malignancies. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2020;50(2):152-161.
- McCleverty JA, Meyer TJ. Comprehensive Coordination Chemistry II. *Elsevier Science*; 2003. 1063 p.
- Kurtulus E, Benan K. Detailed chemistry studies of ^{225}Ac labeled radiopharmaceuticals. *Current Radiopharmaceuticals*. 2021.
- Deal KA, Davis IA, Mirzadeh S, Kennel SJ, et al. Improved in vivo stability of Actinium-225 macrocyclic complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1999;42(15): 2988-2992.
- ICRP Publication 141. Occupational intakes of radionuclides: Part 4. *Ann. ICRP*. 2019; 48(2/3).
- Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of ^{223}Ra -chloride: dose to normal organs and tissues. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;40(2): 207-212.
- ICRP Publication 137. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3. *Ann. ICRP*. 2018; 46(3/4).
- Barrett PH, Bell BM, Cobelli C, et al. SAAM II: simulation. analysis. and modeling software for tracer and pharmacokinetic studies. *Metabolism*. 1998;47(4): 484-492.
- Matveev VB, Markova AS. Radium-223 in the treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Onkourologiya = Oncology*. 2017;13(2): 140-147. (In Russian).
- Chipiga LA, Vodovatov AV, Petrova AE, Stanzhevsky AA. Analysis of ^{223}Ra -dichloride biodistribution models for assessing internal exposure doses. *Formuly farmatsii = Formulas of Pharmacy*. 2020;2(1): 54-69 (In Russian).
- Official Site of OriginLab: <https://www.originlab.com/demo-download.aspx> (Accessed July 20, 2021).
- Andersson M, Johansson L, Eckerman K, Mattsson S. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *EJNMMI Research*. 2017;7(1).
- ICRP Publication 103. 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann. ICRP*. 2007;37 (2-4).
- Sgouros G. Alpha-particles for targeted therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008;60(12): 1402-1406.
- ICRP Publication 92. Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (w_R). *Ann. ICRP*. 2003;33 (4).
- MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and dosimetry of α -particle emitters for targeted radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(2): 311-328.

Received: July 24, 2021

For correspondence: Anna E. Petrova – Junior Researcher, Information Analytical Center, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being (Mira Str., 8, Saint-Petersburg, 197101; Russia. E-mail: anyapetrova2797@gmail.com)

Larisa A. Chipiga – Ph.D., research fellow, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; research fellow, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation; docent, Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Aleksandr V. Vodovatov – Ph.D., Head of Laboratory, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; docent, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Andrey A. Stanzhevsky – M.D., Deputy Director for Research, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Dmitry N. Maystrenko – M.D., Director, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Aleksandr A. Lumpov – Head of laboratory of chemical and radiochemical analysis, Khlopin Radium Institute JSC, Saint-Petersburg, Russia

Andrey B. Sinyukhin – Head of the group of the development of the manufacture of the project office of JSC Isotop, Saint-Petersburg, Russia

Igor V. Boykov – M.D., Deputy Head of the Department of Radiology of the Military Medical Academy named S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Tamara E. Rameshvili – M.D., Professor of the Department of Radiology of the Military Medical Academy named S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

For citation: Petrova A.E., Chipiga L.A., Vodovatov A.V., Stanzhevsky A.A., Maystrenko D.N., Lumpov A.A., Sinyukhin A.B., Boykov I.V., Rameshvili T.E. Estimation of absorbed doses in patients' organs from the released radionuclide-label during radionuclide therapy with ^{225}Ac . *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2022. Vol. 15, No. 1, P. 120-131. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-1-120-131