Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»

На правах рукописи

Мохамед Хешам Махмуд Хамед

Дозиметрическая оценка перспективных радиофармпрепаратов на основе ^{89}Zr и ^{177}Lu для лучевой диагностики и терапии

Специальность 1.5.1 – Радиобиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель
профессор, д. т. н.
Жуковский М. В.

Екатеринбург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 12

1.1. Исторический обзор лучевой терапии 12

1.2. Основные принципы дозиметрии внутреннего излучения 15

1.3. Модели организма человека, используемые для расчета дозы на органы и ткани в ядерной медицине 19

1.3.1. Стилизованные фантомы первого поколения (до 1990-х гг.) 20

1.3.2. Воксельные фантомы второго поколения (с конца 1980-х до начала 2000-х гг.) 22

1.3.3. Фантомы сетчатого типа (mesh-type phantoms) третьего поколения 26

1.4. Радиофармпрепараты, используемые для диагностики 30

1.5. Радиофармпрепараты терапевтического назначения 33

1.6. Характеристики ^{89}Zr для применения в ПЭТ-визуализации опухолей 39

1.7. Лютеций-177 и другие лантаноиды, используемые в лучевой терапии 44

ГЛАВА 2. ПОДХОДЫ И МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ БИОКИНЕТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ И РАСЧЕТА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ 49

2.1. Определение параметров биокинетических моделей 49

2.2. Специализированный программный пакет WinAct 55

2.3. Специализированный программный пакет IDAC 2.1 57

ГЛАВА 3. ПЕРСПЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ^{177}Lu ДЛЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ 64

3.1. Биокинетическая модель метилендифосфоната, меченного ^{177}Lu 64

3.2. Биокинетическая модель этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты (EDTMP), меченной ^{177}Lu 67

3.3. Динамика поведения остеотропных радиофармпрепаратов, предназначенных для паллиативной терапии костных метастазов 71

3.4. Анализ дозовых коэффициентов остеотропных радиофармпрепаратов, предназначенных для паллиативной терапии костных метастазов 79

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА БИОКИНЕТИЧЕСКИХ И ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И ИХ ФРАГМЕНТОВ, МЕЧЕННЫХ ^{89}Zr и ^{177}Lu 87

4.1. Сопоставление расчетов дозовых коэффициентов, выполненных по различным подходам, для моноклональных антител и их фрагментов, меченных ^{99m}Tc 87

4.2. Биокинетическая и дозиметрическая модель МАТ, меченных ^{89}Zr 96

4.3. Биокинетическая и дозиметрическая модель МАТ, меченных ^{177}Lu 112

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 130

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

После открытия рентгеновских лучей в 1895 г. и радиоактивности в 1896 г. возникла и получила развитие идея лучевой терапии (Danlos and Bloch, 1901; Becquerel and Curie, 1901) Благодаря выдающимся научным открытиям и технологическим достижениям были разработаны стандартизированные подходы к внешнему облучению пациента (лучевой терапии и брахитерапии), а также к использованию внутреннего облучения за счет применения радиофармпрепаратов (РФП) (Гребенюк и др., 2012; Калистратова и др., 2016). Кроме того, развитие радиобиологии и радиационной метрологии было решающим фактором для создания лучевой терапии как эффективного метода лечения рака.

Одна из главных медицинских проблем в современном мире – рак. Европейская комиссия в 2019 г. заявила, что рак считается одной из основных проблем со здоровьем, с которой сегодня сталкивается мир (Comission, 2019ъ). Помимо радионуклидной диагностики (РНД) и радионуклидной терапии (РНТ) рака, радионуклиды используются в медицине для диагностики и лечения других заболеваний, таких как сердечно-сосудистые и заболевания головного мозга. Ожидается, что спрос на радионуклиды, применяемые в медицине, резко возрастет в ближайшие годы.

По сравнению с химиотерапией РНТ становится более предпочтительным видом лечения рака, поскольку введение радионуклидов минимально воздействует на другие органы и ткани, к тому же продолжительность лечения короче, чем курс химиотерапии (Каприн и др., 2014). Многие радионуклиды применяются при диагностике различных опухолей, а некоторые используются и для терапии. В ядерной медицине имеется значительное количество РФП, используемых для визуализации различного рода патологий у пациентов. Количество и тип препаратов и используемых радионуклидов постоянно меняются, поэтому достаточно

сложно вести и поддерживать единый список оценок дозовых коэффициентов для всех потенциальных РФП.

Основная ценность лучевой терапии заключается в уничтожении опухолевых клеток без воздействия на окружающую здоровую ткань (Цыб, 2007). При РНТ для лечения пациентов используется фармацевтический препарат с введенным в него радионуклидом. Основная идея РНТ заключается в том, что лекарственное средство накапливается в целевой ткани, в первую очередь в опухоли, и при распаде радионуклида поглощенная доза обеспечивается за счет локального внутреннего облучения. Перечень радионуклидов, используемых или потенциально пригодных для применения в диагностике и терапии постоянно расширяется. Точно также постоянно расширяется перечень носителей, способных обеспечить целевую доставку радионуклида к опухоли.

Чтобы обеспечить эффективное лечение больного необходимо определить дозовую нагрузку как на очаг поражения (для достижения терапевтического эффекта), так и на здоровые органы и ткани (для обеспечения безопасности пациента). На настоящий момент одной из важнейших проблем как для РНД, так и для РНТ является оценка поглощенных доз облучения как на опухоль, так и на остальные органы и ткани. Справочные данные, представленные в Публикациях МКРЗ, охватывают достаточно ограниченный набор радионуклидов и их носителей, используемых в РНД. Для радионуклидов терапевтического направления такие данные практически отсутствуют. Актуальность выбора радионуклидов ^{89}Zr и ^{177}Lu обусловлена тем, что их производство уже налажено или к кратчайшие сроки может быть налажено на производствах Свердловской области (^{89}Zr может производиться в Циклотронном центре ядерной медицины Уральского федерального университета, а ^{177}Lu промышленно производится в Институте реакторных материалов, г. Заречный Свердловской области). На настоящий момент РФП на базе этих радионуклидов по ряду причин в России не производятся, в том числе и по причине отсутствия данных по создаваемым

ими дозам на органы и ткани. Данные факторы обусловливают актуальность данной работы, направленной на разработку биокинетических моделей и дозиметрических оценок перспективных радиофармпрепаратов, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu.

Степень разработанности темы исследования.

Лучевая диагностика и терапия широко используются во многих приложениях, связанных с клиническими злокачественными новообразованиями и обезболиванием костных метастазов (Труфанов и др., 2005). Технология позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на основе ^{18}F-FDG (фтордезоксиглюкоза), открытой в 70-х гг. XX века, была разработана в 90-х гг. Галлий-68 тесно связан с терапевтическим радионуклидом ^{177}Lu, поскольку эта пара может образовывать своего рода идеальное партнерство в развитии терагностики (Pathuri et al., 2015; Sharma et al., 2014; Chattopadhyay, 2017). Все недавно разработанные радиотерапевтические средства, меченные ^{177}Lu, связаны с аналогом, меченным ^{68}Ga, который поможет не только поставить диагноз пациенту, но и выбрать подгруппу, которая должна положительно реагировать на лечение ^{177}Lu. Однако даже такие перспективные препараты для ПЭТ-диагностики, как ^{18}F и ^{68}Ga, не могут закрыть все проблемы диагностической ядерной медицины в силу одного их общего недостатка – малого периода полураспада.

В первую очередь это обусловлено все более широким внедрением в практику как радионуклидной диагностики, так и радионуклидной терапии использования моноклональных антител (МАТ) и их фрагментов для целевой доставки радионуклида в опухоль. Изотоп ^{89}Zr имеет подходящие физические характеристики для мечения антител, он обладает периодом полураспада 78,4 ч и относительно низкой средней энергией позитронов – 395,5 кэВ. Эти характеристики стимулировали рост интереса к ^{89}Zr от сравнительно малоизвестного позитронизлучающего радиоактивного изотопа до «идеального» изотопа для доклинических и клинических изображений в иммуноПЭТ (Meijs et al., 1992; Holland et al., 2010). Сегодня считается, что

^{177}Lu является одним из наиболее перспективных радионуклидов для РНТ из-за его характеристик. Период его полураспада, 6,7 сут, позволяет реализовать максимальную дозу на опухоль достаточно быстро, а средняя энергия β-излучения ^{177}Lu равная 133,3 кэВ, позволяет уничтожать опухоли небольших размеров. Радионуклиды ^{89}Zr и ^{177}Lu за счет близких значений периодов полураспада (3,27 и 6,73 сут соответственно) могут быть использованы в комплексе при обеспечении РНД и РНТ как костных метастазов, так и со́лидных опухолей. В связи с этим представляется целесообразным рассмотреть свойства и возможное применение данных радионуклидов более детально. Вместе с тем детальная биокинетика РФП, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu, изучена недостаточно и, главное, отсутствуют оценки дозовых коэффициентов при использовании таких РФП.

Цели и задачи работы

Цель работы – оценка доз облучения на опухолевые и здоровые ткани при использовании перспективных радиофармпрепаратов, меченных радионуклидами ^{89}Zr и ^{177}Lu, для обоснования оптимальных условий радионуклидной диагностики и терапии.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработать биокинетические модели диагностических РФП, меченных ^{89}Zr (моноклональные антитела (МАТ) и их фрагменты), с учетом возможного изменения его биокинетики при повторном попадании из депонирующего органа в кровяное русло.
2. Разработать биокинетические модели терапевтических РФП, меченных ^{177}Lu (метилендифосфонат – MDP; этилендиаминтетраметилен фосфоновая кислота – EDTMP; моноклональные антитела), с учетом возможного перераспределения радионуклида за счет накопления в опухоли.
3. Рассчитать дозовые коэффициенты на опухоль и здоровые органы и ткани при использовании указанных выше диагностических и терапевтических РФП.

4. Сопоставить перспективные терапевтические РФП, меченные ^{177}Lu, с используемыми для этих же целей РФП.
5. Верифицировать полученные оценки путем сравнения с независимо опубликованными в научной литературе клиническими данными.

Положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что применение терапевтических РФП ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP обеспечивает большее отношение поглощенных доз между костными метастазами и остальными органами и тканями (42700 и 8700 раз соответственно) по сравнению с аналогичными РФП, меченными ^{153}Sm или $^{89}SrCl_2$ (среднее отношение доз опухоль/орган 2770 и 6020, соответственно).
2. Разработанные биокинетические модели поведения моноклональных антител, меченных радионуклидом ^{89}Zr, адекватно описывают поведение РФП и формирование дозовых нагрузок на органы и ткани при их введении в организм человека.
3. Разработанные биокинетические модели поведения МАТ и их фрагментов, меченных радионуклидом ^{177}Lu, позволяют оценить поглощенные дозы как на опухоль, так и на остальные органы и ткани, и демонстрируют для данных РФП высокое (от 7000 до 57000) отношение поглощенных доз опухоль/орган.

Научная новизна

1. Показано, что при использовании препаратов ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP максимальная доза реализуется через 15–20 сут после инъекции по сравнению с препаратом $^{89}SrCl_2$ для которого это время составляет более 100 сут. Препарат ^{177}Lu-EDTMP более эффективен, чем аналогичный препарат с радионуклидом ^{153}Sm, поскольку он снижает дозовую нагрузку на красный костный мозг. Соотношение дозовых коэффициентов опухоли и органа показывает, что ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP более эффективны для радионуклидной терапии, поскольку доза на опухоль намного больше, чем доза на остальные органы и ткани (42700 и 8700 раз соответственно) по сравнению с другими радиофармацевтическими препаратами ^{153}Sm-

EDTMP и $^{89}SrCl_2$ (среднее отношение доз опухоль ткань 2770 и 6020, соответственно).

2. Разработана биокинетическая модель поведения РФП на основе МАТ и их фрагментов, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu. Для наиболее облученных органов рассчитаны дозовые коэффициенты на единицу введенной активности. Показано, что для интактных МАТ, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu, наиболее облучаемые органы: селезенка, печень, почки, стенка сердца, красный костный мозг и легкие; при введении фрагментов МАТ F(ab)′2, меченных ^{177}Lu: почки, селезенка, печень, стенка сердца и легкие; при введении меченых фрагментов МАТ F(ab)′ – почки.
3. Смоделировано использование ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и моноклональных антител huA33, меченных радионуклидом ^{177}Lu, в качестве радиофармпрепарата для лечения различных типов опухолей. Для каждого рассмотренного РФП определены индивидуальные параметры биокинетических моделей. Рассчитаны дозовые коэффициенты для конкретных МАТ, меченных^{177}Lu. Представлено соотношение доз в опухоли и органах и тканях. Показано, что данные РФП демонстрируют биораспределение с высоким отношением поглощенных доз опухоль/орган. Наибольшим отношением поглощенных доз опухоль/орган характеризуется МАТ цетуксимаб, меченный радионуклидом ^{177}Lu.

Практическая значимость работы

Проведенные расчеты показали преимущества использования препаратов ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP по сравнению с такими традиционно используемыми препаратами для паллиативной терапии болевого синдрома при костных метастазах, как $^{89}SrCl_2$ и ^{153}Sm-EDTMP. Основным преимуществом препаратов ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP является снижение дозовых нагрузок на остальные органы и ткани по сравнению с дозами на костные метастазы. Разработанные биокинетические модели для таких радиофармпрепаратов, как MDP, EDTMP, МАТ и их фрагментов могут быть использованы для расчета дозовых коэффициентов при использовании для

диагностических или терапевтических целей других радионуклидов (^{64}Cu, ^{68}Ga, ^{86}Y, ^{124}I, ^{166}Ho и др.) и послужить основой для разработки методических указаний по оценке доз облучения на органы и ткани при использовании различных радионуклидных препаратов. Подходы, разработанные для построения биокинетических моделей поведения РФП (MDP, EDTMP, MAT) на основании данных исследований, полученных на лабораторных животных, могут быть использованы для разработки аналогичных моделей для РФП на основе других носителей.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием независимых исходных данных по поведению РФП, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu, в организме лабораторных животных и человека, использованием стандартных прикладных программных пакетов, рекомендованных МКРЗ для расчетов доз внутреннего облучения, согласованность полученных расчетных значений поглощенных доз в органах и тканях с ограниченными данными клинических исследований.

Рекомендации по использованию полученных результатов

Полученные результаты по оценке дозовых коэффициентов могут быть использованы при подготовке доклинических и клинических испытаний рассмотренных РФП, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu. Разработанные подходы к созданию биокинетических и дозиметрических моделей могут быть использованы для анализа поведения других РФП с различными радионуклидами.

Апробация работы

Апробация работы производилась на расширенном научном семинаре кафедры экспериментальной физики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» 03.06.2021 г., заключение по диссертационной работе утверждено протоколом

№ 6 от 03.06.2021 г. Результаты работы были представлены на следующих конференциях: V International Young Researchers Conference Physics, Technologies and Innovation, 14–18 May 2018, Yekaterinburg, Russian Federation; Sixth International Conference On Radiation In Various Fields Of Research, 18–22 June. 2018, Ohrid, Macedonia; Seventh International Conference On Radiation In Various Fields Of Research, 10–14 June.2019, Herceg Novi, Montenegro; VI International Young Researchers Conference Physics, Technologies and Innovation, Yekaterinburg, Russian Federation 2019; International Conference "High-tech and Innovations in Research and Manufacturing" 6 May 2019, Krasnoyarsk, Russian Federation; International Conference on Radiation Applications in Physics, Chemistry, Biology, Medical Sciences, Engineering and Environmental Sciences, 16–19 September 2019, Belgrade, Serbia; VII International Youth Scientific Conference Physics. Technology. Innovations. 18–22 May 2020, Yekaterinburg, Russian Federation.

Публикации

По теме диссертационной работы имеется 12 публикаций, из них 9, входящих в систему индексирования Web of Science и Scopus.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений, списка использованных источников из 188 наименований. Работа изложена на 145 страницах, содержит 19 таблиц и 40 рисунков.

ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1.1. Исторический обзор лучевой терапии

Возможность использовать ионизирующее излучение в терапии – лучевая терапия или радиотерапия (РТ) (Yeong et al., 2014) было признано более ста лет назад. После открытия рентгеновских лучей в 1895 г. (Röntgen, 1896) и радиоактивности в 1896 г. возникла и получила развитие идея лучевой терапии. Расширение знаний по радиобиологии и радиационной метрологии было решающим для создания лучевой терапии как эффективного метода лечения рака.

В 1900 г. были разработаны рентгеновские трубки с достаточно высокой мощностью, однако никто не знал, какие дозы можно использовать для медицинских целей. Считалось, что эпителиальные опухоли, возникающие в органе, обладают такой же радиочувствительностью, что и материнский орган, поэтому было решено назначить однократную дозу, на 10% превышающую дозу, необходимую для образования быстрой эритемы. Такой подход получил название H. E. D. (Haut-Erythema-Dosis). При использовании данного подхода были достигнуты успехи при лечении рака кожи, но он не был эффективен при более глубоких поражениях.

Был сделан вывод о том, что процесс митоза является фактором, определяющим радиорезистентность (Regaud and Blanc, 1906). Бергонье и Трибондо использовали эти и некоторые собственные данные для формулирования своего знаменитого закона: «клетки тем чувствительнее к облучению, чем быстрее они размножаются, чем продолжительнее у них фаза митоза и чем менее они дифференцированы» (Bergonie J. and Tribondeau L., 1906; Fletcher, 1988; Vogin and Foray, 2013; Sanders, 2017).

При брахитерапии крошечные источники излучения (иногда называемые «зернами» – seeds) помещают внутрь организма для уничтожения опухолевых клеток. Такое лечение еще называют внутренней лучевой

терапией. Брахитерапия с использованием закрытых источников, для начала таких как ^{226}Ra (рис. 1.1.), а впоследствии, спустя различное время, «зерен» содержащих ^{222}Rn, ^{137}Cs, ^{192}Ir и ^{60}Co, а также другие изотопы, включая ^{125}I и ^{198}Au, оказалась весьма эффективной. Свое применение в брахитерапии находят и источники на основе таких β-излучателей, как ^{90}Sr-^{90}Y и ^{106}Ru-^{106}Rh.

Рис. 1.1. Устройства для внутриполостной радиотерапии с использованием закрытых источников ^{226}Ra (Музей Пьера и Марии Кюри, Париж, фото М. В. Жуковского)

В 1918 г. было показано, что при использовании нескольких фракций облучения вместо одной, доза, необходимая для того, чтобы вызвать такую же кожную реакцию, должна быть увеличена (Fletcher, 1988). Этот эксперимент положил начало новой концепции лучевой терапии. В 1919 г. в Institut du Radium Кутар начал облучение опухолей головы и шеи с помощью фракционной рентгенотерапии с низкой мощностью дозы. В 20-х гг. прошлого века он сообщил об излечении пациентов с плоскоклеточным раком гортани, гортани и миндалин, а в 1932 г. опубликовал важную статью по этому вопросу (Coutard, 1932). Он сообщил не только о том, какой процент пациентов был излечен, но также описал реакции кожи и слизистой оболочки, показав, что они зависят от конкретных доз и от общей продолжительности лечения.

Переход от использования внешних источников излучения для терапии рака к введению радионуклидов в организм пациента сначала для целей диагностики, а затем терапии занял не одно десятилетие. Однако в настоящее время радионуклидная диагностика (РНД) и радионуклидная терапия (РНТ) успешно конкурируют с такими методами диагностики как рентгенография и компьютерная томография или такими методами терапии как лучевая терапия направленными пучками и брахитерапия.

Европейская комиссия (Commission , 2019) в 2019 году заявила, что рак считается одной из основных проблем, с которыми сегодня сталкивается мир. Их отчет показывает, что более 10 000 больниц по всему миру используют радионуклиды для диагностики или терапии in vivo, и около 35 млн пациентов ежегодно получают лечение рака с использованием радионуклидов (Commission, 2019; Talip et al., 2020). Помимо рака, радионуклиды используются в медицине для диагностики и лечения различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые и заболевания головного мозга. Ожидается, что спрос на радионуклиды, применяемые в медицине, резко возрастет в ближайшие годы. Согласно недавнему отчету, ожидается, что мировой рынок радиофармацевтических препаратов для ядерной медицины вырастет с 6,5 млрд долларов США в 2017 году до 12,41 млрд долларов США к 2025 году (Fior Markets, 2019).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. во всем мире было диагностировано более 18 млн новых случаев рака. При этом 50 % больных раком могли получить пользу от лучевой терапии при лечении своего заболевания. Поэтому улучшение качества жизни пациента, в том числе за счет уменьшения боли, имеет первостепенное значение для успешной терапии. Необходима разработка новых препаратов, чтобы в кратчайшие сроки достичь необходимого результата с ограниченными побочными эффектами на другие здоровые органы.

Как упоминалось в литературе, лучевая терапия широко используется во многих приложениях, связанных с клиническими злокачественными

новообразованиями и обезболиванием (Dash et al., 2013; Hoefnagel, 1998; Carrasquillo et al., 2012; Ersahin et al., 2011; Ezziddin et al., 2012; Forrer et al., 2006; Gabriel, 2012; Gulenchyn et al., 2012; Hoefnagel, 1991; Lambert et al., 2010; Nakabeppu and Nakajo, 1994; Nestor, 2010; Sainz-Esteban and Baum, 2013; Van de Streek et al., 1994; Williams et al., 2008). Наиболее важным требованием к лучевой терапии является создание высокой поглощенной дозы в опухолевых клетках-мишенях с сохранением при этом окружающих здоровых органов и тканей. Кроме того, радионуклидная селективность лучевой терапии важна при лечении системных злокачественных новообразований, таких как метастазы в кости, где облучение всего тела с помощью дистанционной лучевой терапии неосуществимо. По сравнению с химиотерапией радионуклидная терапия становится более предпочтительным видом лечения рака, поскольку введение радионуклидов является минимально воздействующим на другие органы и ткани, а продолжительность лечения короче, чем курс химиотерапии.

1.2. Основные принципы дозиметрии внутреннего излучения

Базовый расчет доз облучения для внутренних излучателей – хорошо известная наука, разработанная в простой форме для расчета доз на щитовидную железу (Marinelli et al. 1948; Quimby, 1963; Stabin and Xu, 2014). Расчет поглощенной дозы на орган-источник не представляет особой сложности, особенно при помощи хорошо разработанных компьютерных программ. Классический расчет просто суммирует всю энергию, поглощенную органом, деленную на массу органа. Простое уравнение мощности эквивалентной дозы в органе можно представить следующим образом (Stabin, 2008):

$$\dot{D} = \frac{kA\sum_i n_i E_i \phi_i w_{R_i}}{m}, \tag{1.1}$$

где $\dot{D}$ – мощность эквивалентной дозы (Зв/с); A – активность (МБк); n_i – количество частиц или квантов с энергией E_i, испускаемых на одно ядерное

превращение; E_i – энергия частицы или кванта (МэВ); ϕ_i – доля от испущенной энергии i-го типа излучения, поглотившаяся в мишени; w_{R_i} – взвешивающий коэффициент излучения для i-го типа излучения, m – масса органа-мишени (кг); k – коэффициент пропорциональности (Гр·кг/МБк·с·МэВ).

Для простоты расчета предполагается, что радионуклид в органе распределен равномерно с удельной активностью A_m=A/m (МБк/кг) и изотропно испускает фотоны или частицы с энергией E с выходом на распад n. Член ϕ учитывает часть активности, излучаемой в органе, которая там поглощается; для излучения заряженных частиц этот член может составлять 1,0 (100 %), но для фотонов он имеет значение от 0 до 1, которое необходимо определить с помощью модели. Мощность дозы в определенный момент времени может представлять интерес, но обычно требуется интегрировать активность во времени и рассчитать кумулятивную дозу. В большинстве случаев единственный член, который изменяется со временем, это активность A, поэтому, если проинтегрировать кривую активности по времени, мы получим величину, иногда обозначаемую как $\tilde{A}$, представляющую собой суммарное количество ядерных переходов в органе, или *кумулятивную активность* (МБк·с). При этом доза в органе описывается выражением

$$D = \frac{k\tilde{A}\sum_i n_i E_i \phi_i \omega_{r_i}}{m} . \qquad (1.2)$$

Кривые зависимости активности от времени для большинства органов тела обычно хорошо характеризуются одним или несколькими экспоненциальными членами, то есть $A(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + \cdots$. Константы скорости λ_1 и λ_2 описывают кинетику удаления компонентов активности A_1 и A_2 и могут быть связаны с полупериодами T_1 и T_2 соотношением $\lambda = 0{,}693/T$. Термин T означает полупериод, время, необходимое для того, чтобы половина активности была удалена из органа. Радиоактивный материал распадается экспоненциально с физическим периодом полураспада; большинство веществ в организме также удаляются за биологический период полувыведения, аналогичный физическому периоду полураспада радиоактивного вещества, то

есть это время, когда половина материала в органе удаляется путем биологического удаления. Постоянные времени λ являются аддитивными, поэтому можно описать эффективную константу скорости как сумму биологических и физических констант скорости: $\lambda_{эфф} = \lambda_b + \lambda_p$. Эффективный период полувыведения рассчитывается как

$$T_{эфф} = \left(T_b \cdot T_p\right) / \left(T_b + T_p\right). \quad (1.3)$$

Интегрированную во времени активность можно представить следующим образом:

$$\tilde{A} = \int_0^{\propto} A(t)dt = \int_0^{\propto} A_1\, e^{-\lambda_{эфф1}t} + A_2 e^{-\lambda_{эфф2}t} + \cdots dt = \frac{A_1}{\lambda_{эфф1}} + \frac{A_2}{\lambda_{эфф2}} + \cdots = 1.443 A_1 T_{эфф1} + \\ +1.443 A_2 T_{эфф2} + \cdots \quad (1.4)$$

Следует обратите внимание на то, что эффективный полупериод выведения всегда меньше или равен меньшему из биологического или радиологического полупериодов. Практически во всех расчетах доз внутреннего облучения приходится иметь дело с несколькими органами со значительной накопленной активностью, заметно превышающей активности в других органах и тканях. Радиофармпрепараты предназначены для концентрирования в определенных органах, которые необходимо визуализировать или лечить с помощью терапии. Впоследствии активность может выводиться из основного депо накопления, концентрироваться в других органах и выводиться, как правило, с мочой или через желудочно-кишечный тракт. Таким образом, эти органы также будут источниками излучения и будут вносить вклад в общую дозу для любого органа, представляющего интерес для дозиметрического анализа. Следовательно, расчет общей дозы для любого органа-мишени от всех органов-источников состоит из нескольких компонентов:

$$D_1 = \frac{k\tilde{A}_1 \sum_i n_i E_i \phi_i(1\leftarrow 1)\omega_{r_i}}{m_1} + \frac{k\tilde{A}_2 \sum_i n_i E_i \phi_i(1\leftarrow 2)\omega_{r_i}}{m_1} + \cdots \quad (1.5а)$$

$$D_2 = \frac{k\tilde{A}_1 \sum_i n_i E_i \phi_i(2\leftarrow 1)\omega_{r_i}}{m_2} + \frac{k\tilde{A}_2 \sum_i n_i E_i \phi_i(2\leftarrow 2)\omega_{r_i}}{m_2} + \cdots \quad (1.5б)$$

Поскольку члены $\tilde{A}$ также могут быть представлены множеством экспонент, легко понять, почему удобно использовать компьютерные программы для решения любой данной реальной программы. Формула для расчета, предложенная Комитетом по дозам внутреннего медицинского облучения (MIRD) Общества ядерной медицины, выглядит следующим образом (Bolch et al., 2009):

$$D(r_T, T_D) = \int_0^{T_D} \dot{D}(r_T, t)dt = \sum_{rs} \int_0^{T_D} A(r_S, t)S(r_T \leftarrow r_S, t)dt, \quad (1.6)$$

$$S(r_T \leftarrow r_S, t) = \frac{1}{M(r_T, t)} \sum_i E_i Y_i \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t). \quad (1.7)$$

Большинство терминов подобны вышеупомянутому общему выражению, за исключением того, что термин Y используется для обозначения выхода данного излучения с энергией E. Кроме того, предусмотрена возможность временно́й зависимости членов M и ϕ. В дозиметрии ядерной медицины временна́я зависимость редко используется ввиду того, что за время действия терапевтического или диагностического РФП данные параметры остаются постоянными. В ядерной медицине представляет интерес доза на опухоль, масса которой может изменяться во время терапии. Так, например, в работе (Traino et al., 2000) рассматривали случай изменения массы щитовидной железы во время терапии гипертиреоза.

Целевая группа по оценке дозы облучения (RADAR) Общества ядерной медицины разработала аналогичную систему (Stabin and Siegel, 2003). Система является более простой и реализована в программе OLINDA/EXM для оценки дозы внутреннего облучения на уровне органов. (Stabin et al., 2005). Система RADAR представлена следующим образом

$$D = N \times DF, \quad DF = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i w_{r_i}}{m}, \quad (1.8)$$

где N – количество распадов. Величина DF концептуально аналогична значению S, определенному в системе MIRD (1.7). Количество распадов N – это интеграл под кривой время-активность для органа-источника. Участники

проекта RADAR выпустили сборники данных о распаде, коэффициентах преобразования дозы, а также каталогизировали стандартизованные модели доз для радиологов и пациентов ядерной медицины. Чтобы использовать код OLINDA/EXM, пользователю необходимо ввести данные о зависимости активности в органе от времени, и модуль EXM подгонит их к одно-, двух- или трехэкспоненциальным членам и передаст значение *N* программе. При необходимости пользователь может задавать свои параметры расчета, по которым программа рассчитывает дозы на органы и ткани. В настоящее время в базе данных программы имеется на выбор более 800 доступных радионуклидов и несколько антропоморфных фантомов, которые можно использовать для оценки доз для «стандартного» человека.

Был опубликован сборник Информационного центра внутренних доз радиации в Ок-Ридже с оценками доз для широко используемых радиофармпрепаратов и «стандартизированных» моделей дозиметрических расчетов (Stabin and Stubbs, 1996). Позже наиболее полные сборники по дозиметрии радиофармпрепаратов были представлены Международной комиссией по радиологической защите (ICRP) в Публикациях 53, 80, 106, 128 (ICRP, 1988, 1998, 2008, 2015), а также в (Stabin and Siegel, 2018).

1.3. Модели организма человека, используемые для расчета дозы на органы и ткани в ядерной медицине

Вычислительные модели человеческого тела используются для дозиметрии излучения более 70 лет. Эти вычислительные фантомы можно разделить на три поколения на основе хронологической и технической информации, приведенной в литературе (Xu and Eckerman, 2009).

Фантомы первого поколения, разработанные и широко использовавшиеся до 1990-х гг, назывались стилизованными фантомами, чьи органы были очерчены комбинацией простых уравнений поверхности (круглый и эллиптический цилиндры, эллипсоид, усеченный эллипсоид, конус и т. д.) (Cristy and Eckennan, 1987).

Фантомы второго поколения, впервые появились в конце 1980-х гг. и затем были быстро приняты многими группами в 1990-х, называемые воксельными или томографическими фантомами, напрямую основаны на сегментированных и маркированных медицинских изображениях реальных людей (ICRP, 2009).

Фантомы третьего поколения, разработанные относительно небольшой группой продвинутых исследователей в середине 2000-х гг., называемые фантомами граничного представления (BREP) (или, что менее точно, гибридными), использовали неоднородные рациональные B-сплайны (NURBS) или полигональные сетки (ICRP, 2020).

1.3.1. Стилизованные фантомы первого поколения (до 1990-х гг.)

Вычислительные фантомы первого поколения были разработаны для оценки доз на органы от радиоактивных материалов, депонированных внутри организма для профессиональных работников и пациентов (Stabin and Xu, 2014). Прогресс произошел в конце 1950-х и в течение 1960-х гг., и он привел к появлению стилизованных антропоморфных фантомов, напоминающих анатомию человека.

Первые стилизованные фантомы возникли в результате работы, выполненной в Национальной лаборатории Ок-Риджа (ORNL). О первых попытках создания вычислительного антропоморфного фантома сообщили Фишер и Снайдер (Fisher and Snyder, 1966, 1968) в ORNL в 1960-х гг. В 1969 г. были опубликованы данные о первом гетерогенном фантоме (Snyder et al., 1969), который стал широко известен как «фантом MIRD-5», название, полученное от комитета MIRD Общества ядерной медицины, принявшего фантом. Этот фантом состоял из скелета, пары легких и мягких тканей. Представление внутренних органов в этом математическом фантоме было грубым, поскольку простые уравнения охватывали только самое общее описание положения и геометрии каждого органа. Первоначальная модель была предназначена для представления здорового «среднего» взрослого

мужчины, эталонного человека, как это определено МКРЗ на основе обширного обзора медицинской и другой научной литературы по европейским и североамериканским популяциям (ICRP, 1975).

В середине 1970-х гг. в ORNL были предприняты значительные усилия по разработке индивидуальных педиатрических фантомов на основе тщательного обзора существующей литературы для каждого конкретного возраста. Эти усилия привели к появлению следующего поколения математических фантомов, которые были разработаны независимо от фантома MIRD-5, хотя они были смоделированы по образцу взрослого.

Основываясь на предыдущих работах, Кристи (Cristy, 1980) сообщил о разработке новой серии фантомов в 1980 г., а затем совестно с Эккерманом в 1987 году (Cristy and Eckeman, 1987). Эта серия или «семья» фантомов состояла из взрослого мужчины и женщины, новорожденного и подростков в возрасте 1, 5, 10 и 15 лет. Каждый фантом состоял из 3 типов тканей с разной плотностью: кости, мягкие ткани и легкие. Они были аналитически представлены в 3 основных геометрических разрезах, как показано на рис. 1.2 – эллиптический цилиндр, представляющий руки, туловище и бедра; усеченный эллиптический конус, изображающий ноги и ступни; и эллиптический цилиндр, представляющий голову и шею.

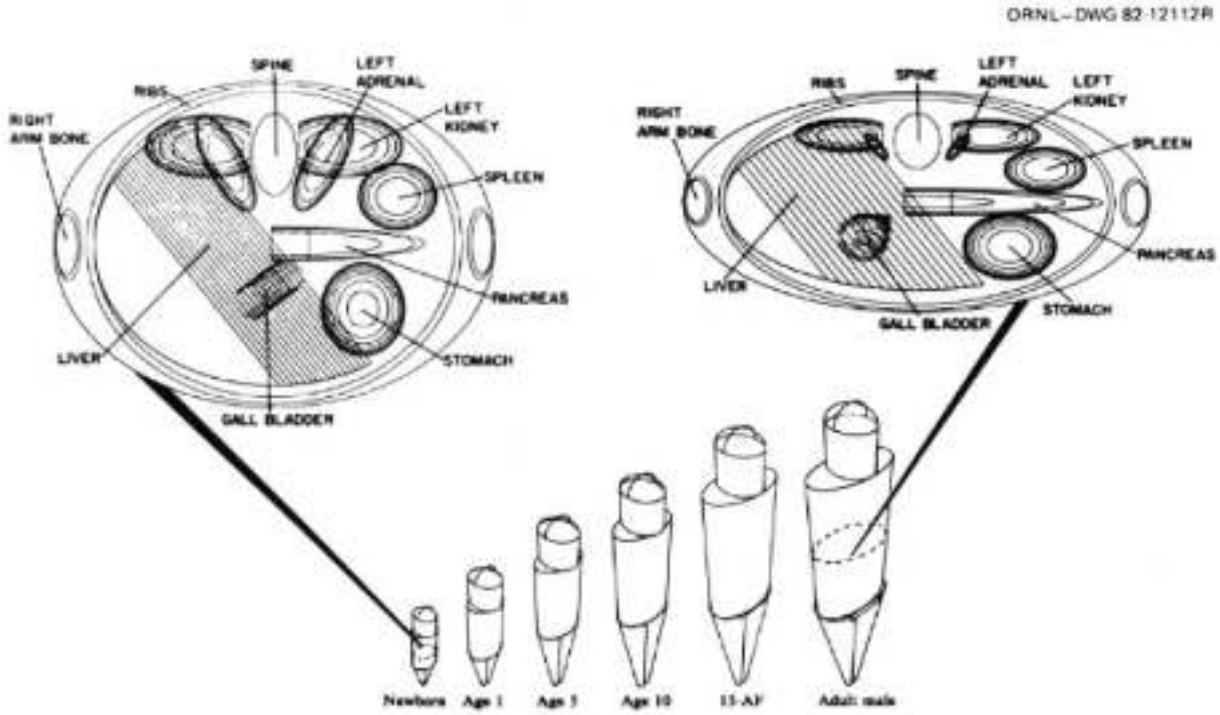


Рис. 1.2. Фантом взрослого мужчины, детей и подростков (Cristy and Eckeman, 1987)

С 1980-х гг. появилось несколько обновленных фантомов MIRD-5, которые постепенно улучшали оригинальные фантомы Фишера-Снайдера и Кристи-Эккермана с использованием тех же стилизованных методов моделирования. В 1995 г. Стабин (Stabin et. al., 1995) адаптировали фантом взрослой женщины так, чтобы он представлял беременную женщину в конце каждого триместра беременности. Этот набор из трех стилизованных фантомов беременной женщины использовался в различных областях ядерной медицины для расчетов доз облучения на плод.

1.3.2. Воксельные фантомы второго поколения (с конца 1980-х до начала 2000-х гг.)

Разработка анатомически реалистичных моделей была желательной, но невозможной до 1980-х гг., когда стали доступны более мощные компьютерные и томографические технологии визуализации. С появлением методов компьютерной и магниторезонансной томографии (КТ и МРТ) исследователи смогли визуализировать внутренние структуры тела в трех

измерениях (3D) и сохранять изображения в цифровых форматах. Эти преимущества привели к плодотворной эре так называемых воксельных или томографических фантомов, которые были построены на основании трех типов томографических изображений: изображений КТ и МРТ живых субъектов, а также фотографий поперечного сечения трупов. В обзорных статьях количество воксельных фантомов составило 21 (Caon, 2004) и 38 (Xu et al., 2007).

С точки зрения методов моделирования геометрии воксель – это просто трехмерное представление пикселя; однако задача разработки эталонных фантомов человека представляла собой ряд уникальных и трудноразрешимых проблем:

- сканирование изображения всего тела, которое обычно не выполняется при обычных медицинских осмотрах;
- идентифицикация и сегментировние большого количества внутренних органов или тканей, тогда как при лучевой терапии обычно очерчивают только объем опухоли и прилегающие области;
- анализ данных изображения модели всего тела, особенно когда используются изображения с высоким разрешением, может быть слишком большим для обработки.

Примеры воксельных фантомов мужчины и женщины приведены на рис. 1.3 (ICRP, 2020)

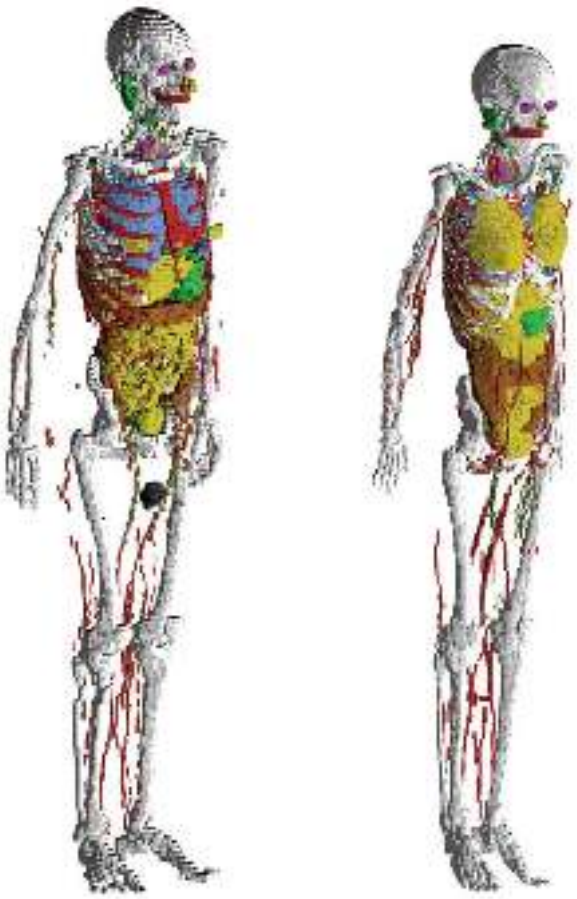


Рис. 1.3. Воксельные фантомы мужчины (слева) и женщины (справа) (ICRP, 2020)

В процессе развития воксельные фантомы принципиально отличаются от предыдущих. Набор данных томографического изображения состоит из множества срезов, каждый из которых отображает двухмерную пиксельную карту анатомии. Трехмерный объем вокселя определяется путем умножения размера пикселя на толщину среза изображения. В отличие от фантомов, которые основаны на уравнениях квадратичной поверхности, воксельный фантом содержит огромное количество крошечных кубиков, сгруппированных для представления различных анатомических структур.

Создание томографического фантома включает четыре основных этапа (Carver, 2015):

(1) получение набора томографических изображений (например, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография или анатомическая фотография), которые покрывают весь объем тела;

(2) идентификация интересующих органов или тканей (легкие, печень, кожа и т. д.) из исходного среза изображения путем присвоения каждому пикселю идентификационного номера;

(3) указание плотности (мягкие ткани, твердая кость, воздух и т. д.) и химического состава органов или тканей;

(4) регистрацию сегментированных срезов изображения в трехмерном объеме, который можно использовать для трехмерной визуализации (для проверки анатомических структур) и для расчетов методом Монте-Карло.

В Германии в конце 1980-х решили использовать компьютерную томографию на здоровых добровольцах для разработки того, что в конечном итоге стало набором из 12 воксельных фантомов. Фантомы, представляющие мужчин, женщин и детей получили наименования BABY, CHILD, DONNA, FRANK, HELGA, IRENE, GOLEM, GODWIN, VISIBLE HUMAN, LAURA, KLARA и KATJA (Becker et al., 2007; Fill et al., 2004; Petoussi-Henss et al., 2002; Zankl et al., 2005, 1988; Carver, 2015). Первыми были разработаны фантомы взрослых мужчин, затем фантомы взрослых женщин, детей и беременных женщин. Фантомы GOLEM и LAURA подверглись значительной переработке, в результате чего появились фантомы REGINA и REX, которые были опубликованы как эталонные вычислительные фантомы ICRP (Schlattl et al., 2007; Zankl, 2005).

Осознавая потребность в дополнительных фантомах, представляющих детей разного возраста, была разработана серия детских воксельных фантомов, которая появились между 2002 и 2006 гг. и представляла детей в возрасте от новорожденных до 15 лет (Lee et al., 2005). Позднее этот подход был распространен на 2 группы фантомов (группы A и B). Группа A состоит из воксельных фантомов мужского и женского пола новорожденного, 1-, 5-, 10- и 15-летнего возраста, для которых рост фантома, общий вес и масса отдельных органов находятся в пределах 1 % от справочных значений Публикации МКРЗ 89 (ICRP, 2002). Фантомы группы B создавались путем

масштабирования фантомов группы А, для получения фантома в каждом годовом возрастном интервале, от новорожденного до 15 лет.

Оригинальный воксельный фантом VIP-Man был описан в 2000 г. (Xu et al., 2000). VIP-Man был первым фантомом, созданным на основе цветных фотографических изображений трупа. На исходных фотографиях, которые были предоставлены в рамках проекта Visible Human Project Национальной медицинской библиотеки, был изображен 39-летний мужчина. VIP-Man уникален тем, что полученные в цифровом виде цветные поперечные фотографии с разрешением пикселей 0,33 × 0,33 мм (что было лучшим разрешением в то время) были сделаны после удаления каждого последующего 1-мм слоя с помощью криомикротома. Фантом VIP-Man состоит из более чем 3,7 млрд вокселей, а исходные изображения были сегментированы, чтобы получить более 1 400 органов и тканей, хотя только около 80 органов и тканей были в итоге использованы для целей дозиметрии. С помощью ультратонких и цветных изображений были предприняты попытки сегментировать и маркировать ряд мелких и радиочувствительных тканей, включая слизистую оболочку желудка, кожу и красный костный мозг. Доработанный фантом VIP-Man имел массу 103 кг, что стало отклонением от эталонного значения ICRP. Фантом VIP-Man использовался для большого количества исследований в области здравоохранения и медицинской физики.

1.3.3. Фантомы сетчатого типа (mesh-type phantoms) третьего поколения

Используемые до недавнего времени стандартные фантомы Публикации МКРЗ 110 (ICRP, 2009) представляют собой воксельные модели, основанные на компьютерных томографических изображениях реальных людей. Они обеспечивают более реалистичное представление анатомии человека, чем предыдущие модели, основанные на простых математических уравнениях. Однако воксельные фантомы (ICRP, 2009) неадекватны для представления органов и тканей со структурой ниже размеров вокселей (мужские фантомы 2,137 × 2,137 × 8,0 мм и женские 1,775 × 1,775 × 4,8 мм). В фантомах,

описанных в Публикации МКРЗ 110, стенки некоторых органов/тканей (например, кожи, желчного пузыря, мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта) являются прерывистыми, что может привести к ненадежным расчетам доз, особенно для слабопроникающего излучения. Аналогично хрусталик глаза не полностью покрыт роговицей, что не позволяет проводить корректные расчеты для короткопробежного излучения. Более того, радиочувствительные области-мишени микронного размера, например, базальный слой кожи толщиной 50 мкм и слои стволовых клеток толщиной 8–40 мкм систем респираторного и пищеварительного трактов (ICRP, 1994, 2006, 2016), в фантомах, представленных в Публикации МКРЗ 110 не моделируются. Дозовые коэффициенты для этих органов и тканей рассчитываются с использованием аппроксимации дозы, то есть путем усреднения поглощенных доз по всем областям органов и тканей фантомов. Более того, удельные доли поглощенной энергии (SAF) из Публикации 133 МКРЗ (ICRP, 2016) для систем респираторного и пищеварительного трактов для заряженных частиц рассчитаны с использованием дополнительных стилизованных фантомов, специфичных для рассматриваемых органов и тканей.

Чтобы устранить эти ограничения, МКРЗ сформировала группу для разработки новых эталонных вычислительных фантомов (mesh-type reference computational phantoms, MRCP). Фантомы MRCP для взрослых были сконструированы путем преобразования воксельных фантомов ICRP-110 в формат сетки высокого качества (Kim et al., 2017, Yeom et al., 2016a, 2016b, 2019). Новые сетчатые фантомы включают все целевые и исходные области, имеющие отношение к оценке дозы для радиологической защиты, включая микронные области систем дыхательных и пищеварительных трактов, кожи, хрусталика глаза и мочевого пузыря, тем самым устраняя необходимость в дополнительных специализированных фантомов.

На рис. 1.4 показаны взрослые мужские и женские сетчатые фантомы (ICRP, 2020). Несколько органов и тканей в структурах, которые были

слишком сложными и малыми, к которым подход прямого преобразования был неприменим, сконструировали с использованием специальных подходов к моделированию (Kim et al., 2017; Yeom et al., 2016a, 2016b). Результаты работы над сетчатыми фантомами нашли свое отражение в Публикации МКРЗ 145 (ICRP, 2020).

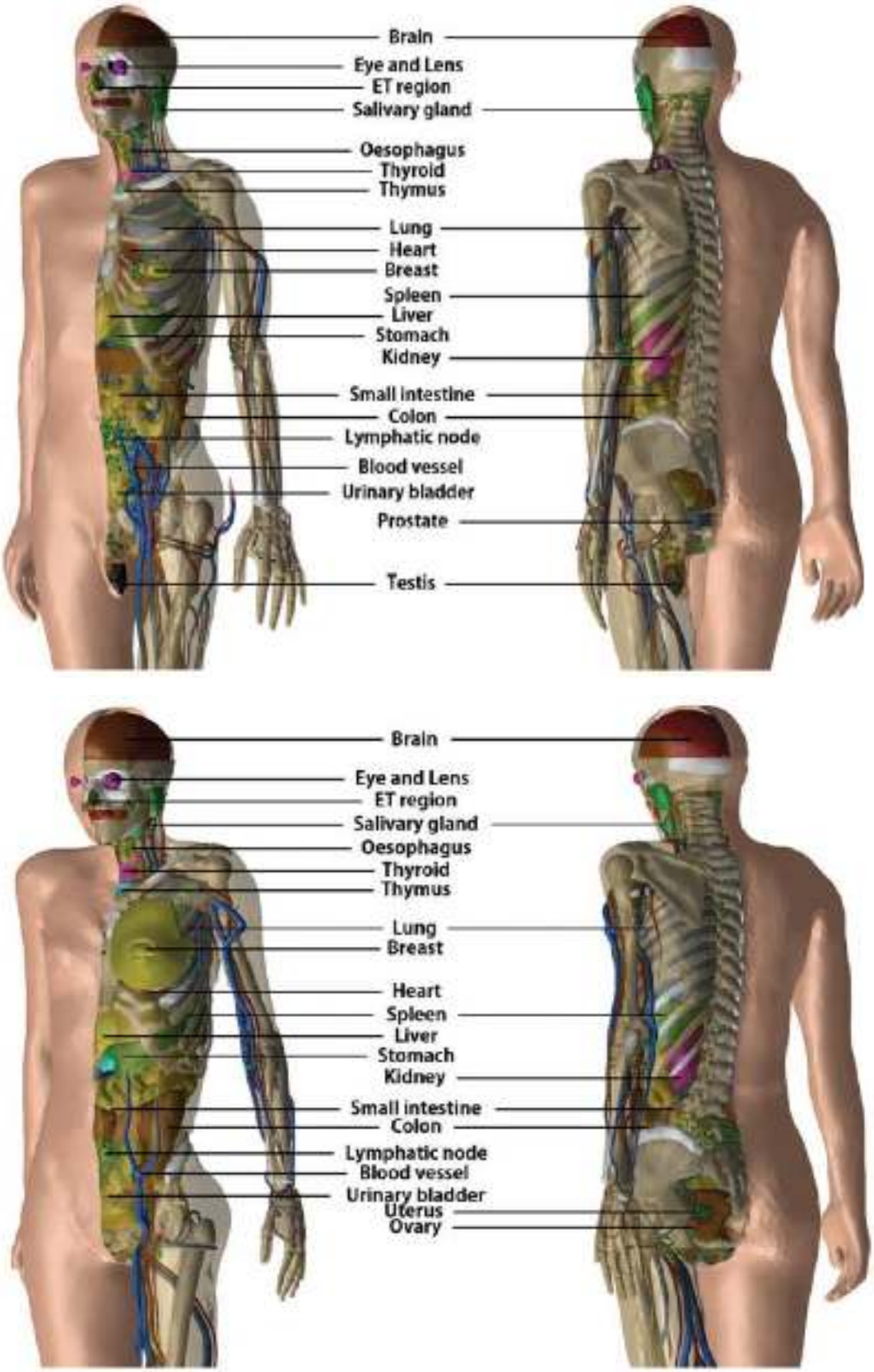


Рис. 1.4. Сетчатые эталонные фантомы МКРЗ для мужчины (вверху) и для женщины (внизу) (ICRP, 2020)

1.4. Радиофармпрепараты, используемые для диагностики

В ядерной медицине имеется значительное количество радиофармпрепаратов, используемых для визуализации различного рода патологий у пациентов. Количество и тип препаратов и используемых радионуклидов постоянно меняются, поэтому достаточно сложно вести и поддерживать единый список оценок дозовых коэффициентов для всех РФП, которые могут использоваться. Оценка дозовых коэффициентов для диагностических РФП на постоянной основе обычно не требуется. Когда новый радиофармпрепарат рассматривается для утверждения, определяют дозиметрические характеристики РФП, которые основываются на данных, полученных в ходе доклинических исследований, в том числе с участием людей. Эти оценки дозы должны быть включены в стандартную информацию, распространяемую с РФП (часто называемую вкладышем в упаковку). Оценка дозы облучения не является первостепенным вопросом при рутинном применении для диагностической визуализации; дозы, как правило, низкие, и основная задача состоит в том, чтобы обеспечить максимальное количество активности, обеспечивающее получение изображения хорошего качества. Доза облучения становится проблемой при неправильном введении радиофармпрепарата, например, когда ошибочно происходит введение беременной женщине, а также в других исключительных обстоятельствах. Таблицы с расчетной дозой во вкладышах не всегда надежны или актуальны. Компендиумы, опубликованные целевой группой МКРЗ по дозиметрии радиофармпрепаратов, обычно считаются наиболее надежными и актуальными. В настоящее время они содержатся в Публикациях МКРЗ, выпускаемых с 1988 г. (ICRP, 1988, 1998, 2008, 2015),

Разработка радиофармпрепаратов началась в США в 1940-х гг, после чего последовал процесс проб и ошибок, который с годами привел к своего рода естественному отбору радионуклидов. Из исходных радионуклидов и «экзотических», которые были предложены исследователями и врачами, только ^{99m}Tc – гамма-излучатель для однофотонной эмиссионной

компьютерной томографии (ОФЭКТ) (Richards et al., 1982) – до настоящего времени остается наиболее часто используемым. Технология позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на основе ^{18}F-FDG (фтордезоксиглюкоза), открытой в 1970-х гг., была разработана в 1990-х гг. в основном благодаря созданию специальных производственных участков (циклотронов) и разработке эффективных технологий визуализации.

Разработка технологии получения ^{68}Ga сделала 2015 год важной вехой для развития РНД (Pathuri et al., 2015; Sharma et al., 2014; Chattopadhyay, 2017). Может создаться впечатление, что будущее РНД может быть почти полностью основано на ^{99m}Tc для ОФЭКТ и на ^{18}F и ^{68}Ga для ПЭТ.

Галлий-68 тесно связан с терапевтическим радионуклидом ^{177}Lu, поскольку эта пара может образовывать своего рода идеальное партнерство в развитии терагностики. Все недавно разработанные радиотерапевтические средства, меченные ^{177}Lu, связаны с аналогом, меченным ^{68}Ga, который поможет не только поставить диагноз пациенту, но и выбрать подгруппу, которая должна положительно реагировать на лечение ^{177}Lu. В 2018 году было начато производство Lutathera – лекарство для лечения нейроэндокринных опухолей, также известное как ^{177}Lu-DOTATATE (Caplin, 2018). Кроме того, в последние несколько лет две другие молекулы, DOTATOC и JR11, также могут появиться на рынке в качестве препаратов с маркировкой ^{177}Lu для аналогичных показаний. Все эти молекулы будут связаны с аналогом, меченным ^{68}Ga.

Однако даже такие перспективные препараты для ПЭТ-диагностики как ^{18}F и ^{68}Ga не могут закрыть все проблемы диагностической ядерной медицины в силу одного их общего недостатка – малого периода полураспада.

В первую очередь это обусловлено все более широким внедрением в практику как радионуклидной диагностики, так и радионуклидной терапии использования моноклональных антител (МАТ) и их фрагментов для целевой доставки радионуклида в опухоль.

В течение последних двух десятилетий были предприняты значительные усилия по разработке методов визуализации с использованием маркеров на основе МАТ, меченных различными радионуклидами (Wu, 2014). При использовании МАТ в ядерной медицине важно, чтобы период физического полураспада радионуклида соответствовал биологическому периоду накопления и полураспада антител. Для визуализации с использованием антител используются радионуклиды, такие как ^{111}In, ^{99m}Tc, ^{67}Ga, ^{86}Y, ^{64}Cu и ^{124}I (Wadas et al., 2010) с периодами полураспада 2,80 сут; 6,0 ч; 3,26 сут; 14,74 ч; 12,70 ч; и 4,18 сут, соответственно (ICRP, 2008b).

Вместе с тем каждый из этих изотопов обладает характеристиками, лимитирующими их пригодность для получаемых в результате обследования изображений. Например, ^{64}Cu был с успехом использован в качестве радиоактивной метки антител в многочисленных доклинических исследованиях на грызунах. Однако его период полураспада 12,7 ч слишком короток с учетом медленной фармакокинетики для эффективного формирования изображения визуализации (Cai et al., 2007; Paudyal et al., 2010). Радионуклид ^{86}Y обладает периодом полураспада 14,74 ч, который также слишком мал для получения качественного изображения. Радионуклид ^{124}I имеет почти идеальный период полураспада для изображений, основанных на антителах, и он эффективно используется в ПЭТ-диагностике (Verel et al., 2004). Однако из-за высокой энергии позитронов ^{124}I разрешение получаемого изображения относительно низкое, и это ограничивает его клинический потенциал. Широко используемый радионуклид ^{99m}Tc сочетает в себе ограничения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с малым периодом полураспада, который очень короток с точки зрения мечения им антител.

Изотоп ^{89}Zr имеет благоприятные физические характеристики для мечения антител, он обладает периодом полураспада 78,4 ч и относительно низкой средней энергией позитронов 395,5 кэВ. Он имеет следующие преимущества по сравнению с конкурентами: его физический период

полураспада лучше подходит для получения изображений на основе антител, в клинике он безопасен в использовании, дешевле в производстве, более стабилен в живом организме. Кроме того, низкая энергия позитронов обеспечивает высокое разрешение, количественную оценку с помощью ПЭТ-изображений (Meijs et al., 1992; Holland et al., 2010). Эти характеристики стимулировали рост интереса к ^{89}Zr для доклинических и клинических изображений в ПЭТ.

1.5. Радиофармпрепараты терапевтического назначения

Основной интерес в лучевой терапии заключается в уничтожении опухолевых клеток без воздействия на окружающую здоровую ткань. Существуют различные виды лечения рака с использованием радиации, такие как фотонная внешняя лучевая радиотерапия, таргетная радионуклидная терапия, протонная терапия и др. Традиционная терапия внешним пучком излучения по-прежнему остается наиболее часто используемым методом лучевой терапии для лечения рака. Однако основным ограничением этого типа терапии является отсутствие тканевой специфичности, поскольку излучение может вызвать серьезные побочные эффекты или вторичный рак в окружающих неповрежденных тканях (Lacombe et al., 2017). Частично эту проблему можно решить с помощью более селективного типа излучения, такого как протоны и ионы (Tommasino and Durante, 2015). Большое преимущество использования протонов или ионных пучков заключается в том, что почти вся часть депонирования энергии происходит на определенной глубине внутри тканей, это явление, хорошо описывано формализмом пика Брэгга (Newhauser and Zhang, 2015). Однако радиобиологические эффекты, генерируемые первичным пучком до пика Брэгга (здоровые ткани) посредством ядерных взаимодействий, все еще не ясны, что вызывает некоторые опасения по поводу полной реализации этого метода (Tommasino and Durante, 2015).

При радионуклидной терапии (РНТ) для лечения пациентов используется фармацевтический препарат с введенным в него радионуклидом. Основная идея РНТ заключается в том, что лекарственное средство предназначено для накопления в целевой ткани, в первую очередь в опухоли. Таким образом, радионуклид переносится к опухоли, и при его распаде поглощенная доза обеспечивается за счет локального внутреннего облучения. Ряд радионуклидов, таких как ^{131}I, ^{32}P, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{111}In, ^{99m}Tc, ^{67}Ga, ^{86}Y, ^{64}Cu, ^{124}I и ^{177}Lu, успешно использовался для лечения многих доброкачественных и злокачественных заболеваний (Wadas et al., 2010). Цель РНТ – обеспечить достаточно большую дозу на целевой орган при минимизации дозы на окружающую здоровую ткань (Ranjbar et al., 2015). Этот вид терапии имеет много преимуществ, включая возможность одновременного лечения нескольких участков поражения метастазами, отсутствие значительного конфликта с другими видами лечения и простоту введения, а также возможность повторного использования.

Список основных радионуклидов, представляющих интерес для различных терапевтических применений *in vivo*, приведен в табл. 1.1.

Таблица 1.1

Характеристики распада радионуклидов, используемых в РНТ (ICRP, 2008, 2015)

Радионуклид	Период полураспада	Энергия частиц, кэВ	Энергия γ-квантов, кэВ (% выхода)
β^- излучатели*			
^{111}Ag	7,450 сут	1036	342 (6,7)
^{77}As	38,83 ч	682	239 (1,6)
^{198}Au	2,695 сут	1372	411 (95,5)
^{199}Au	3,139 сут	452	158 (36,9)
^{67}Cu	61,83 ч	577	184 (48,7)
^{165}Dy	2,33 ч	1286	94 (3,6)
^{169}Er	9,400 сут	351	0
^{159}Gd	18,48 ч	970	58 (26,2)
^{166}Ho	26,83 ч	1854	80 (6,2)
^{131}I	8,020 сут	970	364 (81,2)
^{177}Lu	6,734 сут	498	208 (11,0)
^{32}P	14,26 сут	1710	0
^{109}Pd	13,70 ч	1115	88 (3,6)
^{149}Pm	53,08 ч	1071	285 (2,8)
^{142}Pr	19,13 ч	2162	0
^{186}Re	90,64 ч	1069	137 (8,6)
^{188}Re	16,98 ч	2120	155 (14,9)
^{105}Rh	35,36 ч	567	318 (19,2)
^{47}Sc	3,345 сут	600	159 (68,0)
^{153}Sm	46,27 ч	808	103 (28,3)
^{89}Sr	50,53 сут	1496	0
^{161}Tb	6,88 сут	518	74 (10,2)
^{90}Y	64,10 ч	2282	0
^{175}Yb	4,185 сут	470	396 (6,5)
α-излучатели			
^{225}Ac	10,0 сут	5935	99 (3,5)
^{211}At	7,21 ч	5982	687 (0,25)
^{212}Bi	60,55 мин	6207	727 (11,8)
^{213}Bi	45,59 мин	5982	439 (27,3)
Излучатели Оже-электронов*			
^{125}I	59,40 сут	12.24	35 (6,68)
^{111}In	2,80 сут	6.75	245 (94)
^{67}Ga	3,26 сут	6.26	93 (39,21)
Излучатели конверсионных электронов			
^{117}Sn	13,6 сут	127, 129	159 (86)

* Для β^- частиц указана максимальная энергия β^-. Энергия Оже-электронов – это средняя кинетическая энергия электронов Оже и Костера–Кронига, испускаемых за один распад.

При разработке радиофармпрепарата для конкретного диагностического или терапевтического применения основным определяющим фактором является выбор соответствующего радионуклида (Banerjee et al., 2015; Baum, 2014; Dash et al., 2013; Qaim, 2001). Основными критериями выбора радионуклида для диагностического или терапевтического использования являются период полураспада радионуклидов, тип распада, энергия и коэффициент ветвления излучения заряженных частиц, а также количество и энергия фотонов. Важно согласовать физический период полураспада радионуклида с биологическим периодом полувыведения используемой молекулы-носителя. Другими важными аспектами являются доступность удобных и высокопроизводительных химических технологий для надежного присоединения радионуклида к молекуле-носителю, удельная активность, радионуклидная и химическая чистота препарата, осуществимость производства, а также стоимость.

Существует большое количество радионуклидов, которые потенциально могут использоваться для разработки радиофармацевтических препаратов. Хотя трудно выбрать какой-либо один радионуклид в качестве идеального или наиболее подходящего для терапии: некоторые из них будут иметь для желаемого результата более подходящие свойства, чем другие. Рассмотрим ряд применений радиофармпрепаратов в терапии злокачественных новообразований.

Метастатические боли в костной ткани. Метастазирование – это сложное событие, ведущее к образованию новых опухолевых участков, возникающих из первичной опухоли (Fizazi et al., 2009; Ranjbar et al., 2015). Документально подтверждено, что метастазы являются причиной более 90 % летальных исходов у пациентов с со́лидными опухолями (Roodman, 2008). Метастазирование является очень распространенной и болезненной проблемой, с которой сталкиваются многие больные раком. На поздних стадиях метастазы в костной ткани часто связаны с тяжелыми клиническими

эффектами, включая боль, переломы и гиперкальциемию (Pandit-Taskar et al., 2014).

Костные метастазы являются частым и тяжелым осложнением у пациентов с диагнозом первичных опухолей (Liberal et al., 2017). Они развиваются у 70 % пациентов с диагнозом рака простаты и молочной железы и у 30 % пациентов с раком легкого, мочевого пузыря и щитовидной железы.

Доступно несколько терапевтических подходов, направленных на лечение метастазов в кости и связанных с ними эффектов, включая использование анальгетиков, химиотерапию, дистанционную лучевую терапию и системную радионуклидную терапию. Системная паллиативная таргетная терапия подходящими радиофармацевтическими препаратами стала особенно привлекательным и эффективным методом лечения пациентов с множественными скелетными метастазами (Liberal et al., 2017; Pandit-Taskar et al., 2014; Strigari et al., 2007; Ayati et al., 2013).

С начала 1990-х гг. в большинстве стран мира при паллиативной терапии болевого синдрома костных метастазов используется препарат $^{89}SrCl_2$. По физико-химическим характеристикам это β-излучатель, аналог кальция. Препарат активно воздействует на участки кости с повышенной остеобластической активностью.

Стремительный рост этой отрасли ядерной медицины стимулировался внедрением ряда радионуклидов, таких как ^{32}P, ^{90}Y, ^{117m}Sn, ^{166}Ho ^{153}Sm, ^{186}Re, ^{177}Lu, ^{223}Ra, а также радиофармпрепаратов ^{177}Lu-EDTMP, ^{177}Lu-DOTMP, ^{177}Lu-PSMA-617, ^{177}Lu-J591, ^{99m}Tc-MDP, ^{177}Lu-DKFZ-PSMA-617, ^{177}Lu-BPAMD и ^{177}Lu-MDP для лечения метастатической боли в костях и других злокачественных или доброкачественных опухолей (Agarwal et al., 2015; Bahrami-Samani et al., 2012; Chakraborty et al., 2008; Dash et al., 2015; Fendler et al., 2015; Liberal et al., 2016; Sadremomtaz and Masoumi, 2017; Tagawa et al., 2013; Yadav et al., 2017; Yousefnia et al., 2016; Yuan et al., 2013), нейроэндокринных (Balter et al., 2016; Gulenchyn et al., 2012; Kam et al., 2012; Sundlöv et al., 2017).

Этилендиаминтетра (метиленфосфоновая кислота) (EDTMP) – один из наиболее широко используемых лигандов, который образует стабильные комплексы с различными радиоактивными металлами, такими как ^{153}Sm (Ahonen et al. , 1994; Anderson and Nuñez, 2007; Ayati et al., 2013; Bai et al., 1998; Correa-González et al., 2014; Fallahpoor et al., 2017; Heggie, 1991; Lam et al., 2008; Liepe, Kotzerke, 2007; Ranjbar et al., 2015; Sharma et al., 2017a; Strigari et al., 2007; Vigna et al., 2011), ^{177}Lu (Agarwal et al., 2015; Bahrami-Samani et al., 2012; Bal et al., 2016; Chakraborty et al., 2008; Daha et al., 2010; Máthé et al., 2010; Ranjbar et al., 2015; Sharma et al., 2017; Shinto et al., 2014; Yuan et al., 2013) и ^{166}Ho (Rajendran et al., 2002). Анализ поведения данного соединения, меченного ^{177}Lu, будет дан в последующих разделах данной работы.

Радионуклидная терапия с использованием моноклональных антител. Моноклональные антитела (МАТ) — антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону. Моноклональные антитела имеют сродство к определенному виду опухоли и доходят до опухоли кратчайшим путем, накапливаясь в ней. Кроме интактных молекул антител (молекулярный вес 150 кДа), используют фрагменты антител F(ab)′2 и F(ab)′ (ICRP, 2015). Интактные МАТ в организме человека пребывают от нескольких дней до нескольких недель, что приводит к оптимальному их накоплению в опухоли на 2–4 день после инъекции по отношению к неопухолевому участку. В отличие от интактных МАТ фрагменты МАТ заметно быстрее выводятся из крови (ICRP, 2015). Моноклональные антитела представляют больший интерес, так как их большое количество и различие позволяет воздействовать на опухоли различного вида.

Радионуклидная терапия на основе МАТ пока еще не получила широкого применения. На данный момент немногие медицинские заведения используют моноклональные антитела в качестве антигена для терапии, и информация о динамике поведения такого РФП в организме человека практически отсутствует. Во многом это обусловлено отсутствием

достоверной информации по дозам, создаваемым на остальные органы и ткани пациента.

Считается, что ^{177}Lu является одним из наиболее перспективных радионуклидов для РНТ из-за его характеристик. Его период полураспада 6,7 дней позволяет реализовать максимальную дозу на опухоль достаточно быстро, а также дает возможность транспортировки в ближайшие города от места получения РФП. Средняя энергия β-излучения ^{177}Lu, равная 133,3 кэВ, позволяет уничтожать опухоли небольших размеров, так как максимальный пробег равен 2 мм, а средний пробег в тканях составит 0,23 мм. Наличие сопутствующего γ-излучения позволяет отслеживать РФП в организме человека после введения. Однако при опухолях больших размеров ^{177}Lu не столь эффективен, поэтому в данных случаях используют радионуклид ^{90}Y с максимальной энергией β-излучения 2,28 МэВ (Kam et. al., 2012).

Приведенный выше анализ показал, что радионуклиды ^{89}Zr и ^{177}Lu за счет близких значений периодов полураспада (3,27 и 6,73 сут соответственно) могут быть использованы в комплексе при обеспечении РНД и РНТ как костных метастазов, так и со́лидных опухолей. В связи с этим представляется необходимым рассмотреть свойства и возможное применение данных радионуклидов более детально.

1.6. Характеристики ^{89}Zr для применения в ПЭТ визуализации опухолей

Цирконий – это переходный металл, который в основном находится в степени окисления IV. Он может встречаться в различных химических и физических формах, включая оксиды, карбонаты, оксалаты и циркон ($ZrSiO_4$). Радиоизотопы циркония, такие как ^{93}Zr и ^{95}Zr, встречаются в ядерной промышленности (ICRP, 2016b). Изотоп ^{95}Zr представляет собой продукт деления с высоким выходом, который может быть связан как с облученным топливом, так и продуктами коррозии. Он распадается, образуя ^{95}Nb – другой продукт деления.

Биокинетическая модель циркония, представленная в Публикации 134 МКРЗ (ICRP, 2016b) при поступлении циркония в ионной форме, описывает следующее его общее поведение. Примерно половина атомов циркония, попадающих в кровь, переносится в ткани и пути выведения в течение нескольких часов, а оставшаяся часть соединяется с белками плазмы и выводится из крови намного медленнее. Более 95 % атомов циркония, покидающих кровь, откладываются в тканях, и <5 % попадают в пути выведения, прежде всего, в содержимое мочевого пузыря. Мягкие ткани изначально содержат значительную часть внесосудистого циркония, но, в конечном итоге в кость переходит более 90% системной нагрузки из-за относительно высокой доли отложения и медленного обмена по сравнению с мягкими тканями (ICRP, 2016b). Подобное поведение ионной формы циркония в организме препятствует использованию простых соединений ^{89}Zr в качестве диагностического РФП, за одним исключением, которое будет рассмотрено позже.

Радионуклид ^{89}Zr распадается с периодом полураспада 78,41 ч посредством позитронной эмиссии и захвата электронов (ЭЗ). В промежуточном состоянии образуется ^{89m}Y, который, в свою очередь, с периодом полураспада 15,7 с, распадается до стабильного ^{89}Y с испусканием гамма-кванта с энергией 909 кэВ (рис.1.5) (ICRP, 2008b). Относительно низкая энергия излучаемых позитронов 395,5 кэВ приводит к высокому разрешению изображения, а разница энергий между фотонами гамма-излучения 511 кэВ, образующегося вследствие аннигиляции протона и электрона, и линией 909 кэВ позволяет селектировать гамма-кванты по энергии. Важно отметить преимущество характеристик распада ^{89}Zr для получения ПЭТ изображений по сравнению с изображениями, полученными с помощью ^{124}I. Последний излучает позитроны намного большей энергии (687 кэВ и 974 кэВ), а также испускает фотоны с энергией в пределах 100–150 кэВ (ICRP, 2008b). Высокие энергии позитронов, испускаемых ^{124}I, приводят к их большему пробегу в тканях, что, в свою очередь, приводит к «размытию» ПЭТ-изображения.

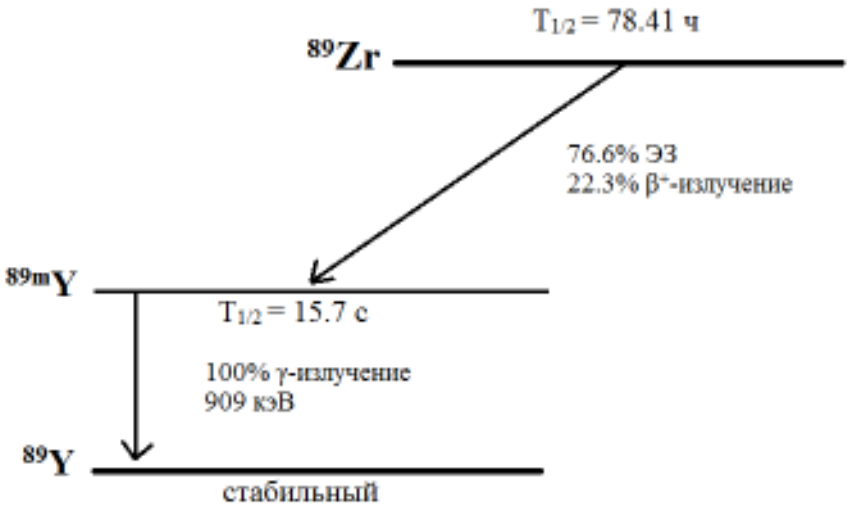


Рис. 1.5 – Схема распада ^{89}Zr.

В последнее десятилетие наблюдается рост интереса к использованию ^{89}Zr в качестве потенциального изотопа ПЭТ для мечения моноклональных антител с целью визуализации рака *in vivo* (Holland et. al., 2010; Meijs et al., 1992). Длительный период полураспада ^{89}Zr (78,41 ч) сопоставим с относительно медленным клиренсом из крови большинства МАТ, используемых в радиоиммунодиагностике ($T_{1/2}$ = 1–2 сут). Медленный клиренс из крови часто означает, что максимальное накопление в опухоли составляет около 3–5 сут.

Это выгодное сочетание периодов полураспада и полувыведения привело к разработке и будущим клиническим испытаниям ^{89}Zr-DFO-J591 и ^{89}Zr-DFO-trasuzumab (Holland et al., 2010). Несмотря на значительный интерес к данному препарату, возник ряд вопросов относительно стабильности комплекса Zr-DFO при длительном исследовании в физиологических условиях (порядка нескольких суток). Возрастающий контраст костей наблюдался у мышей через три дня после инъекции ^{89}Zr-DFO-J591 (~ 9 % ID/г) (Holland et. al, 2010), чего не было обнаружено за такое же время с меченными ^{111}In-DOTA-J591 или ^{177}Lu-DOTA-J591 (Smith-Jones et al., 2003). Следовательно, постулируемая высокая стабильность хелата Zr-DFO,

конъюгированного с антителом, не согласуется с наблюдаемым неспецифическим поглощением ^{89}Zr в костных тканях. Можно предположить, что либо присоединение Zr-DFO к антителу недостаточно устойчиво после иммунораспознавания, либо Zr присутствует и в других формах.

Цирконий является остеотропным радионуклидом и поэтому, когда он не связан прочно с хелатом, накапливается преимущественно в костях как у крыс (Fletcher, 1969; Rama Sastry et al., 1964), так и у мышей (Abou et al., 2011; Meijs et al. 1992). Это особенно важное соображение по отношению к РНД, поскольку накопление высоких уровней ^{89}Zr в костной ткани во время клинического сканирования может создавать ограничения для ПЭТ с ^{89}Zr. Сравнение поглощения костной тканью, для различных соединений циркония, демонстрирует высокое поглощение костной тканью, наблюдаемоме при инъекции Zr-хлорида, за которым следует Zr-оксалат, затем Zr-цитрат и, наконец, Zr-DFO со значительно меньшим поглощением костной тканью (Abou et al., 2011; Deri et al., 2013) (рис. 1.6). Примечательно, что Zr-фосфат не демонстрирует значительного поглощения костной тканью, однако проявляет максимальное накопление в печени и селезенке.

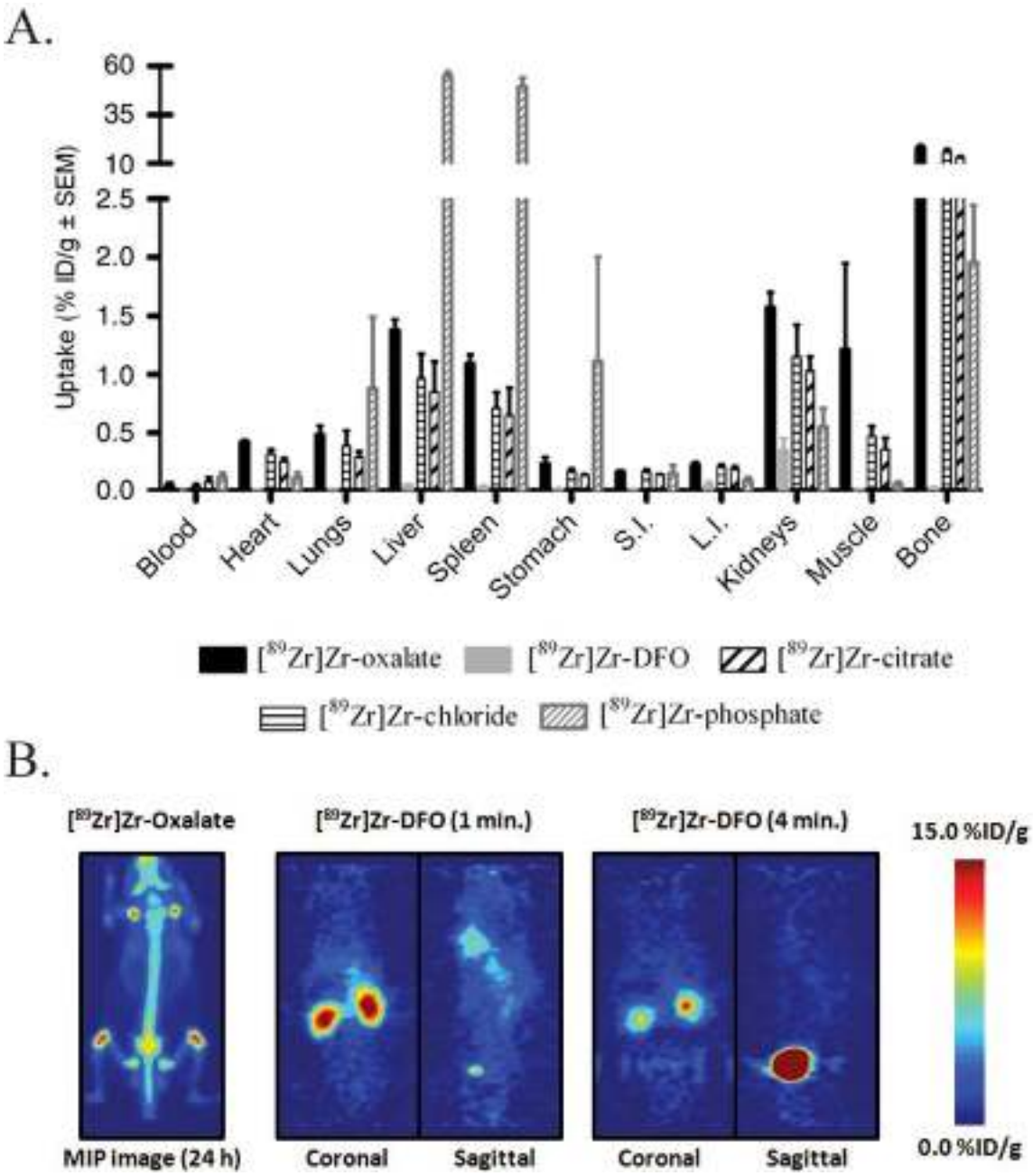


Рис. 1.6. (A) Биораспределение радиоактивности через 6 дней после внутривенного введения. различных химических форм ^{89}Zr самкам мышей NIH Swiss (обратите внимание на разрыв оси). (B) ПЭТ-изображения, показывающие проекцию максимальной интенсивности ^{89}Zr-оксалата через 24 часа после внутривенного введения, и динамические ПЭТ-изображения ^{89}Zr-DFO через 1 и 4 мин после инъекции (Abou et al., 2011; Deri et al., 2013)

Как упоминалось ранее, кроме мечения изотопом ^{89}Zr для целей диагностики возможно и его прямое введение в форме оксалата. В силу значительных остеотропных свойств циркония наблюдается его значительное накопление в опухолевых тканях (Severin et al, 2014). В данной работе указано,

что трем мышам с ксенотрансплантатами FaDu (опухолей линии клеток рака головы и шеи человека) и четырем с ксенотрансплантатами HT29 (колоректального рака человека) было введено 9–15 МБк ^{89}Zr. Визуализация выполнена с 10-минутным статическим сканированием с последующим микроКТ через 1, 6, 20, 45 и 68 ч после инъекции. Оба типа опухолей показали значительное поглощение, до 2–4 % ID/г, с соотношением опухоль/мышцы в диапазоне 1,5–5 во все моменты времени. Поглощение костной тканью было значительным: достигало пика 15 % ID/г через 45 ч.

В работе (Park et al, 2016) была исследована возможность использования оксалата ^{89}Zr для диагностики воспалений, опухолей и ревматоидного артрита. Исследование продемонстрировало потенциал оксалата ^{89}Zr в качестве радиоактивного индикатора ПЭТ для визуализации опухолей и воспалений. По сравнению с ^{18}F-FDG и фторидом (^{18}F) натрия, оксалат ^{89}Zr проявляет поглощение опухолями и воспалительными тканями *in vivo* от умеренного до высокого. В частности, оксалат ^{89}Zr обладает высокой селективностью к опухолям головного мозга, инициированным линией клеток U87 MG (glioblastoma astrocytoma) на ранних стадиях после инъекции, и к воспалительным тканям через некоторое время после инъекции (24 ч после инъекции). Подобные свойства вводят оксалат ^{89}Zr в список перспективных РФП, используемых для ПЭТ-визуализации.

1.7. Лютеций-177 и другие лантаноиды, используемые в лучевой терапии

Радиоактивные лантаноиды (например ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{166}Ho) считаются отличными кандидатами для лучевой терапии из-за их физических характеристик и доступности. Их исследовали на предмет таких различных потенциальных терапевтических применений, как:

- паллиативное лечение боли от костных метастазов (^{153}Sm);
- микросферы и коллоиды для лучевой синовэктомии (^{165}Dy, ^{166}Ho, ^{153}Sm);
- меченые моноклональные антитела для радиоиммунотерапии (^{177}Lu, ^{166}Ho).

Среди радионуклидов, предлагаемых для таргетной терапии, исследования с использованием радиофармпрепаратов на основе ^{177}Lu возросли в последние годы. За XX столетие было опубликовано менее десяти статей о разработке радиофармацевтических препаратов, меченных ^{177}Lu, тогда как за последние 20 лет появилось более 1000 публикаций, демонстрирующих растущий интерес к использованию этого терапевтического радионуклида. Моноклональные антитела, пептиды, фосфонатные лиганды, частицы, стероиды и другие небольшие молекулы были помечены радиоактивным изотопом ^{177}Lu для разработки широкого ряда терапевтических радиофармацевтических препаратов. В работах (Banerjee et al., 2015; Zaknun et al., 2013; Almqvist et al., 2006) было показано, что ^{177}Lu-huA33 имеет биораспределение с впечатляюще высоким поглощением опухолью и высоким соотношением опухоль/орган, что указывает на то, что данный препарат может быть подходящим для радиотерапии колоректального рака (Almqvist et al., 2006).

Лютеций является последним членом семейства лантаноидов, и его химические свойства играют важную роль в изготовлении радиофармацевтических препаратов, стабильных *in vivo*. Исследуются различные бифункциональные хелатирующие агенты (BFCA), которые используются для мечения ^{177}Lu векторов-носителей.

Лютеций-177 распадается с периодом полураспада 6,73 сут с испусканием как бета-частиц, так и гамма-квантов (рис. 1.7). Гамма-кванты с энергией 113 кэВ (6,2 %) и 208 кэВ (10,4 %) были успешно использованы для получения изображений (Aktolun and Urhan, 2013; Beauregard et al., 2011). Бета-частицы имеют максимальную и среднюю кинетическую энергию 498 кэВ и 134 кэВ, соответственно, с максимальным пробегом в мягких тканях около 1,5 мм. Характеристическое рентгеновское излучение ^{177}Lu заметно при энергиях 54,6 кэВ (1,6 %) и 55,8 кэВ (2,8 %). Выход тормозного излучения, обусловленный взаимодействием бета-частиц с тканью, очень низкий

(<0,2 %), при этом большая часть (~ 85 %) создаваемых фотонов имела энергию ниже 50 кэВ (Uribe et al., 2016).

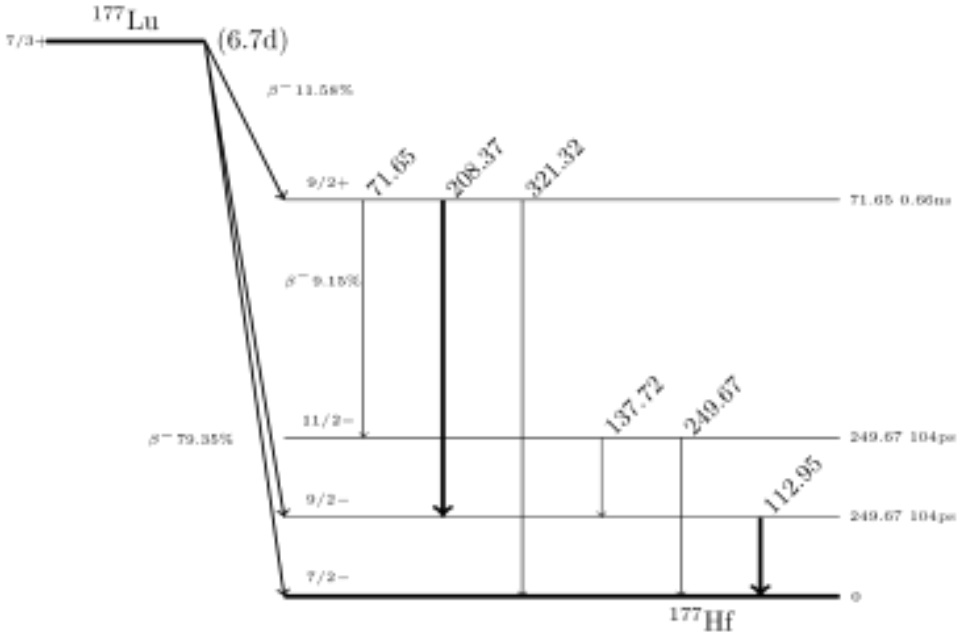


Рис. 1.7. Схема распада ^{177}Lu (ICRP, 2008)

Пробег β-частиц, испускаемых ^{177}Lu, мал по сравнению с другими терапевтическими радионуклидами. Например, β-излучатель ^{90}Y отдает 50 % своей энергии внутри сферы с радиусом 6,5 мм по сравнению со сферой радиусом 0,6 мм для ^{177}Lu (De Jong et al., 2005). Максимальный пробег электронов ^{177}Lu составляет 2,2 мм в воде по сравнению с 12 мм для ^{90}Y. Средние пробеги β-частиц для ^{177}Lu составляют около 0,67 мм, что делает поглощение их энергии локальным.

В литературе имеется ограниченное количество информации о поведении ^{177}Lu с разными носителями.

В работе (Repetto-Llamazares et al., 2013) представили биораспределение радиофармпрепарата ^{177}Lu-тетраксетан-тетуломаб (^{177}Lu-DOTA-HH1). Биораспределение ^{177}Lu-тетраксетан-тетуломаба сравнивалось с ^{177}Lu-тетраксетан-ритуксимабом и свободным ^{177}Lu у голых мышей, которым имплантировали ксенотрансплантаты лимфомы Дауди. Данные показали, что ^{177}Lu-тетуломаб обладает соответствующей стабильностью и свойствами

нацеливания на опухоль в модели лимфомы человека. Период полураспада ^{177}Lu позволил получить значительное соотношение доз на опухоль к дозам в здоровые ткани, что указывает на то, что ^{177}Lu-тетраксетан-тетуломаб может быть пригоден для клинических испытаний. Биологический и эффективный период полураспада в крови был выше для ^{177}Lu-тетраксетан-тетуломаба, чем для ^{177}Lu-тетраксетан-ритуксимаба. Биораспределение ^{177}Lu-тетраксетан-тетуломаба существенно не изменилось при изменении дозы белка от 0,01 до 1 мг/кг. Дозиметрические расчеты показали, что дозы облучения, поглощенные здоровыми тканями и опухолями у мышей, существенно не различались для ^{177}Lu-тетраксетан-тетуломаба и ^{177}Lu-тетраксетан-ритуксимаба. Поглощенные дозы облучения были экстраполированы на дозы, поглощенные человеком. Эти экстраполированные дозы поглощенного излучения на здоровые ткани для ^{177}Lu-тетраксетан-тетуломаба при инъекции 40 МБк/кг были значительно ниже, чем поглощенные дозы излучения для зевалина 15 МБк/кг, что позволяет предположить, что более высокая доза облучения опухоли в клинике может быть достигнута с помощью ^{177}Lu-тетраксетана-тетуломаба.

Преимущества ^{177}Lu в лучевой терапии

- Период полувыведения ^{177}Lu позволяет достичь высокого терапевтического эффекта при лечении.
- Наличие γ-излучения позволяет контролировать распределение радиофармпрепаратов в организме пациента.
- Относительно низкоэнергетическое γ-излучение при лечении дает сравнительно небольшие дозы на соседние органы и ткани.

Представленные в обзоре данные демонстрируют, что использование относительно новых в практике применения РФП радионуклидов, таких как ^{89}Zr и ^{177}Lu является интересным с практической точки зрения. Однако для внедрения РФП на основе данных радионуклидов требуется более детальное изучение их динамики в организме человека и оценки поглощенных доз излучения на органы и ткани. В связи с этим была сформулирована цель

диссертационной работы и поставлены задачи, необходимые для успешного достижения данной цели.

Цель работы – оценка доз облучения на опухолевые и здоровые ткани при использовании перспективных радиофармпрепаратов, меченных радионуклидами ^{89}Zr и ^{177}Lu.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Разработать биокинетические модели диагностических РФП, меченных ^{89}Zr (моноклональные антитела (МАТ) и их фрагменты), с учетом возможного перераспределения радионуклида за счет накопления в опухоли и изменения его биокинетики при повторном попадании из депонирующего органа в кровяное русло.
2. Разработать биокинетические модели терапевтических РФП, меченных ^{177}Lu (метилендифосфонат – MDP; этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты – EDTMP; моноклональные антитела).
3. Рассчитать дозовые коэффициенты на опухоль и здоровые органы и ткани при использовании указанных выше диагностических и терапевтических РФП.
4. Сопоставить перспективные терапевтические РФП, меченные ^{177}Lu, с используемыми для этих же целей РФП.
5. Верифицировать полученные оценки путем сравнения с независимо опубликованными в научной литературе клиническими данными.

ГЛАВА 2. ПОДХОДЫ И МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ БИОКИНЕТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ И РАСЧЕТА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ

2.1. Определение параметров биокинетических моделей

Для расчета дозовых нагрузок на органы и ткани при внутреннем облучении необходимо определить интеграл по активности радионуклида в каждом из органов-источников:

$$\tilde{A}_S = \int_0^t A_S(u)du \ , \tag{2.1}$$

где $A_S(u)$ – активность в рассматриваемом исходном органе или ткани в момент времени u. Из-за относительно короткого физического периода полураспада радионуклидов, используемых в ядерной медицине, верхний предел интегрирования t можно принять равным бесконечности (ICRP, 2015). Организм человека представляет собой весьма сложную и взаимосвязанную систему. Радионуклид, попадающий в кровь, на первом этапе поглощается органами и тканями, а затем наблюдается обратный процесс – выведение нуклида из органов и тканей в кровяное русло. При этом наблюдается перераспределение радионуклида между органами и тканями. Использование относительно простых (одно-, двух- или трехэкспоненциальных) моделей выведения радионуклидов из органов является слишком приближенным описанием процессов метаболизма радионуклидов в организме человека. Поэтому для значительного количества радионуклидов уже разработаны подробные биокинетические модели, учитывающие сложные процессы перераспределения радионуклидов между органами.

Общая биокинетическая модель первого порядка может быть представлена как система из n компартментов, связанных между собой с постоянными коэффициентами перехода. В такой системе скорость изменения активности радионуклида A_i в компартменте i определяется как:

$$\frac{dA_i}{dt} = -\lambda_{ii}A_i(t) - \lambda A_i(t) + \sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{n} \lambda_{ij}A_j(t)\ , \qquad (2.2)$$

где λ_{ii} – постоянная времени выведения радионуклида из компартмента i;, λ_{ij} – постоянная времени перехода нуклида из из компартмента j в компартмент i; за единицу времени; λ – постоянная радиоактивного распада. Величина A_S определяется как:

$$\frac{A_S}{A_0} = F_S \sum_{j=n+1}^{n+m} a_j \sum_{i=1}^{n} \left\{ a_i \frac{T_i}{T_i - T_j} \left[\exp\left(\frac{-\ln(2)}{T_{i,eff}} t\right) - \exp\left(\frac{-\ln(2)}{T_{j,eff}} t\right) \right] \right\} \qquad (2.3)$$

где A_0 – вводимая активность; F_S – относительная доля для органа или ткани органу или ткани S, то есть доля введенного вещества, которая поступила бы в исходный орган или ткань S за все время, если бы не было радиоактивного распада; a_i – доля F_S, удаляемая с биологическим периодом полувыведения T_i ($\Sigma a_i = 1$); a_j – доля F_S, поступающая с биологическим периодом полупоступления T_j ($\Sigma a_j = 1$); n – количество путей выведения; m – количество путей поступления; $T_{j,eff}$ и $T_{i,eff}$ – эффективные полупериоды поступления и выведения соответственно. Уравнение (2.3) при определенных ограничениях является решением уравнения (2.2). Проинтегрировав уравнение (2.3) по времени от нуля до бесконечности, получаем

$$\frac{A_S}{A_0} = F_S \sum_{j=n+1}^{n+m} a_j \sum_{i=1}^{n} \left[a_i \frac{T_i}{T_i - T_j} \left(\frac{T_{i,eff}}{\ln(2)} - \frac{T_{j,eff}}{\ln(2)} \right) \right]. \ ` \qquad (2.4)$$

Отношение A_S/A_0 означает количество ядерных превращений вводимого радионуклида на единицу вводимой активности (1 Бк). Размерность этого отношения – время, поэтому оно имеет название «резидентное время» и обычно выражается в часах. Резидентные времена A_S/A_0 для максимально возможного количества органов-источников S являются теми величинами, которые необходимо определить при решении системы дифференциальных уравнений (2.2) для расчета поглощенных доз на органы-мишени T. Постоянные времени λ_{ii} и λ_{ij} в уравнении (2.2) определяют на основании лабораторных исследований на животных и клинических исследований с участием человека. В целом опубликованных данных достаточно мало,

особенно в отношении количественных измерений. Клиницистов часто интересуют только начальное распределение и метаболизм исследуемого вещества, тогда как для дозиметрических расчетов первостепенное значение имеет долгосрочное удержание. Информация, необходимая для расчета доз, включает данные по долгосрочному удержанию радионуклидов и меченых соединений, обороту радиофармпрепарата и его метаболитов, распределение радионуклидов в различных органах и данные по путям их выведения.

Для расчета поглощенной дозы необходимо знать зависимость активности от времени в различных органах и тканях тела после введения радиофармпрепарата. Предпочтительнее всего получить эту информацию с помощью фармакокинетического анализа, который включает в себя знания о механизмах, влияющих на локализацию радионуклида, и физиологические предположения относительно его поведения в тканях организма. На основе этих знаний определяется биокинетическая модель, описывающая подробное распределение и поток или перенос радионуклида.

Эта биокинетическая модель, в свою очередь, позволяет вывести математическую модель, состоящую из дифференциальных или интегральных уравнений для описания во времени количества радионуклида в различных частях тела. Модель может быть компартментарной или не компартментарной. Знание размеров компартментов, скоростей переходов и других физиологических параметров позволяет численно решить уравнения и получить зависимости активности от времени для всех частей системы, которые затем интегрируются для получения кумулятивной активности, необходимой для расчета поглощенной дозы.

В настоящей работе для построения биокинетических моделей были использованы как данные клинических исследований с участием человека, так и данные лабораторных исследований, выполненных в основном на мышах. Как уже упоминалось, РФП на основе МАТ пока еще редко используются в РНТ для человека. На настоящий момент существует большое количество опубликованных результатов исследований на голых мышах. Предполагается,

что доля накопления РФП в том или ином органе человека и мыши примерно одинаковая. Поэтому оценки по динамике поведения РФП в организме человека, при отсутствии достаточного объема прямых данных, во многом были основаны на распределении РФП в организме голой мыши.

Как правило, исследование предполагает подкожное введение исследуемого РФП в организм мыши. Через некоторое время животное умерщвляется, и препарируется: исследуют содержание радионуклида в каждом органе в отдельности. В результате получают зависимость удельной активности в органе от времени после введения РФП в организм мыши. На первом этапе исследований такие эксперименты проводятся на здоровых мышах. Для изучения процесса накопления радиофармпрепарата в опухолевой ткани мышам трансплантируют специальные клетки, которые вызывают образование и рост раковой опухоли определенного вида (в зависимости от типа трансплантируемых клеток). После того как опухоль вырастает до определенных размеров, вводят РФП и проделывают те же самые операции, что были описаны выше.

Полученные результаты исследований принято представлять в виде зависимости % ID/кг от времени после введения. Величина % ID/кг вычисляется по формуле (Bensch, 2018):

$$\%\frac{ID}{\text{кг}} = \frac{\text{Активность в органе (Бк/кг)}}{\text{Вводимая активность (Бк)}} \cdot 100\ \% \qquad (2.5)$$

Полученные результаты в % ID/кг учитывают радиоактивный распад радионуклида. Если результаты представлены в МБк/кг, то распад не был учтен.

Значения резидентного времени, рассчитанного исходя из биораспределении РФП в голых мышах, можно применить по отношению к человеку. При этом необходимо делать поправку на различие в массах органов. Такую поправку позволяет сделать метод Спаркса и Айдогана (Sparks, R.B., Aydogan, B., 1999).

$$\tilde{A}_{\text{орган человека}} = \tilde{A}_{\text{орган животного}} \left[\frac{\left(\frac{\text{масса органа}}{\text{масса тела}}\right)_{\text{человек}}}{\left(\frac{\text{масса органа}}{\text{масса тела}}\right)_{\text{животное}}} \right], \qquad (2.6)$$

где $\tilde{A}$ – кумулятивная активность. Разделив $\tilde{A}$ на вводимую активность, получаем значение резидентного времени. Поправка по методу Спаркса основывается на различных массах органов животного и человека. Однако информация о массах органов голой мыши не так легкодоступна, как для человека. В своих публикациях исследователи представляют информацию в виде зависимости % ID/г от времени, поэтому рассчитать массу органа не представляется возможным. В связи с этим, в качестве оценки были взяты массы органов для беспородных мышей (Гущин и др., 2013). Для органов, отсутствующих в справочнике, было сделано ещё одно допущение. Оно подразумевает, что отношение массы органа к общей массе для человека и мыши примерно одинаково. В табл. 2.1 представлены массы органов для мыши, где подчёркнутые значения были получены в результате сделанного допущения.

Таким образом, с помощью метода Спаркса и Айдогана можно рассчитать резидентное время для органов-источников для человека и затем определить дозовые нагрузки.

Таблица 2.1

Масса органов беспородной мыши в возрасте 7–9 недель с учетом сделанных допущений, г

Орган	Самец	Самка
Печень	1,899	1,276
Почки	0,502	0,3
Селезенка	0,24	0,15
Мышцы	13,28	6,709
Кожа	1,55	0,905
Мозги	0,367	0,209
Кость	4,457	2,544
Яичники	0	0,015
Матка	0	0,031
Легкие	0,276	0,23
Сердце	0,178	0,105
Желудок	0,253	0,176
Бедро	0,396	0,226
Тонкий кишечник	0,138	0,115
Толстый кишечник	0,092	0,077
Слюнные железы	0,040	0,027
Щитовидная железа	0,152	0,106
Мочевой пузырь	0,023	0,015
Поджелудочная железа	0,152	0,106
Лимфатические узлы	0,007	0,005
Череп	0,740	0,422
Кровь	2,45	1,53
Общий вес	31,2	21,7

2.2. Специализированный программный пакет WinAct

Расчет динамики радионуклидов в организме человека, проводился при помощи программного пакета WinAct, разработанного в Ок-Риджской лаборатории США (WinAct, 2002).

Программный пакет WinAct является упрощенной версией программного модуля ACTACAL, используемого в более сложной комплексной программе DCAL System v. 8.4 для расчета дозовых коэффициентов при ингаляционном, пероральном или инъекционном поступлении радионуклида. Так, в частности, пакет WinAct не поддерживает расчет радиоактивных цепочек, пользователь должен самостоятельно подготовить исходный файл для расчета. В нашем случае, при рассмотрении динамики поведения РФП необходимость рассмотрения поведения продуктов распада отсутствовала.

Исходный файл для расчета имеет расширение .INP и должен быть в папке INPUT, рис. 2.1. Начальный текстовый блок в файле – это блок комментариев. Перед первым разделителем COMPARTMENTS могут стоять два ключевых слова. Вслед за словом THALF должно следовать значение периода полураспада нуклида в сутках. Если это ключевое слово не указано, то радиоактивный распад нуклида не рассматривается.

```
This file is PuTypeM1.INP.  This case is an acute inhalation of Pu-239
as Type M material; AMAD - 1 micron, f1 = 5.0E-04
THALF 8.784E+06                    <- Halflife in d
COMPARTMENTS  A(0)                 <- Delimiter for initial condition block
AI_1       3.198E-02
AI_2       6.396E-02
AI_3       1.066E-02
bbe-gel    8.327E-03
bbe-sol    8.087E-03
bbe-seq    1.157E-04
BBi-gel    6.489E-03
BBi-sol    5.844E-03
BBi-seq    8.694E-05
ET2-sur    2.111E-01
ET1-sur    1.652E-01
ET2-seq    1.056E-04
END LIST                             <- Delimiter for end of block
```

Рис. 2.1. Начальная часть расчетного файла для однократного ингаляционного поступления плутония (взято из файла примера, прилагаемого к программе)

Другое ключевое слово CTOUT означает длительность хронического поступления радионуклида в сутках. Если ключевое слово CTOUT не указано, то поступление считается острым. Для РФП хроническое поступление радионуклида не является типичным, поэтому в дальнейшем описание работы программы для хронического поступления нуклида будет опущено. Записи в блоке COMPARTMENTS представляют собой название отдела респираторного тракта, органа или ткани, куда поступил радионуклид, и значение поступившей активности. Поступление может быть выражено как в абсолютных значениях активности – Бк, так и в относительных долях активности от общего поступления. В последнем случае все расчеты будут выполнены на 1 Бк поступления нуклида. Данный вариант предпочтителен. Для перорального (St_content) и инъекционного поступления (Blood) указывается поступление, равное 1,0. В блоке COMPARTMENTS перечисляются только компартменты, через которые радионуклиды поступают в организм (респираторный тракт, содержимое желудка или кровь). Блок COMPARTMENTS оканчивается разделителем END LIST.

Остальные органы и ткани указываются в блоке «TRANSFERS». В данном блоке указываются постоянные времени перехода нуклида из органа-источника в орган-депо радионуклида. Размерность постоянных времени – $сут^{-1}$. Блок TRANSFERS заканчивается разделителем EOF Data. Пример построения блока TRANSFERS представлен на рис. 2.2. Фактически каждая строка в блоке TRANSFERS соответствует стрелке-переходу в биокинетической модели. Численные значения постоянных времени перехода нуклида из органа-источника в орган-депо берутся из моделей респираторного и желудочно-кишечного тракта, а также биокинетических моделей для соответствующих радионуклидов.

```
TRANSFERS                  (/d)        <- Delimiter for start of transfer data
AI_1      ->bbe-gel    2.0000E-02
AI_1      ->Blood      1.0000E+02
AI_2      ->bbe-gel    1.0000E-03
AI_2      ->Blood      1.0000E+02
AI_3      ->bbe-gel    1.0000E-04
AI_3      ->LN-Th      2.0000E-05
AI_3      ->Blood      1.0000E+02
bbe-gel   ->BBi-gel    2.0000E+00
bbe-gel   ->Blood      1.0000E+02
bbe-sol   ->BBi-gel    3.0000E-02
bbe-sol   ->Blood      1.0000E+02
bbe-seq   ->LN-Th      1.0000E-02
bbe-seq   ->Blood      1.0000E+02
BBi-gel   ->ET2-sur    1.0000E+01
BBi-gel   ->Blood      1.0000E+02
BBi-sol   ->ET2-sur    3.0000E-02
BBi-sol   ->Blood      1.0000E+02
BBi-seq   ->LN-Th      1.0000E-02
BBi-seq   ->Blood      1.0000E+02
LN-Th     ->Blood      1.0000E+02
ET2-sur   ->St_Cont    1.0000E+02
ET2-sur   ->Blood      1.0000E+02
ET2-seq   ->LN-ET      1.0000E-03
ET2-seq   ->Blood      1.0000E+02
LN-ET     ->Blood      1.0000E+02
ET1-sur   ->Excreta    1.0000E+00
ST_Cont   ->SI_Cont    24.
SI_Cont   ->ULI_Cont   6.
SI_Cont   ->Blood      114.              <- 0.95* 6/0.05
Blood     ->Thyroid    8.3178E-01
Blood     ->UB_Cont    1.9408E+00
Thyroid   ->Other      8.6643E-03
Other     ->Blood      4.6210E-02
Other     ->ULI_Cont   1.1552E-02
ULI_Cont  ->LLI_Cont   1.8
LLI_Cont  ->Feces      1.
UB_Cont   ->Urine      12.
EOF Data
```

Рис. 2.2. Блок TRANSFERS расчетного файла для однократного ингаляционного поступления ^{131}I (взято из файла примера, прилагаемого к программе)

Следует обратить внимание на ряд дополнительных требований к формату входного файла.

- Перед численными значениями всегда должен стоять как минимум один пробел. Названия органа-источника и органа-депо должны быть разделены знаком «->», но при этом между знаком -> и названием органа-депо не должно стоять знака пробела.
- Синтаксис имени органа представляет собой корневое имя и при необходимости расширение. Например, Liver_1 и Liver_2 будут

представлять собой два компартмента печени с различными скоростями обмена нуклидами, что и подчеркивается расширениями «_1» и «_2». В дальнейшем при проведении вычислений программа суммирует значения активности и количества распадов для компартментов Liver_1 и Liver_2 и представит их для органа Liver в целом.

При любом пути поступления нуклида в схеме всегда должны присутствовать отделы ЖКТ и процессы выведения нуклида с мочой и калом.

Программа WinAct генерирует три выходных файла и информационный файл с расширением .LOG, который в основном дублирует входные данные. Все файлы, полученные в результате работы программы, находятся в папке OUTPUT. Файл с расширением .ACT содержит информацию по активности, содержащейся в органе или ткани, как функцию времени с момента начала поступления нуклида. Файл с расширением .EXT содержит данные по скорости выведения нуклида с мочой и калом (сут$^{-1}$) как функции времени. Дополнительно в файле табулированы данные по удержанию нуклида в легких и в организме в целом как функции времени. В файле с расширением .U50 содержатся данные по количеству ядерных превращений в том или ином органе или ткани.

Именно файл с расширением .U50 представляет основной интерес в данной работе. Если мы зададим исходную поступающую активность равную 1 Бк, то в итоге получим количество распадов в органе на заданное время после поступления радионуклида, нормированное на 1 Бк. Это значение является ни чем иным, как резидентным временем A_S/A_0, выраженным в секундах. Поделив это значение на 3 600, мы получим требуемое значение резидентного времени в часах, необходимое для дальнейших расчетов.

2.3. Специализированный программный пакет IDAC 2.1

До недавнего времени все значения дозовых коэффициентов при использовании радиофармпрепаратов (ICRP, 2008, 2015) рассчитывались с использованием специализированного программного пакета IDAC-Dose 1.0.

Входной информацией, используемой в этом пакете, являлись значения резидентного времени радионуклида в органах и тканях, ядерно-физические характеристики радионуклида и возраст человека. Набор эталонных значений основных анатомических и физиологических данных был приведен в Публикации ICRP 89 (ICRP, 2002) для мужчин и женщин шести разных возрастов (новорожденных, 1 год, 5 лет, 10 лет, 15 лет и взрослых) на основе статистики для западноевропейцев и североамериканцев. При этом набор органов-источников был ограничен, что не позволяло использовать данную программу для решения других дозиметрических задач (например, ингаляционное поступление радионуклидов). Тем не менее программа обеспечивала приемлемую точность расчетов и не требовала отдельного расчета удельных долей энергии для различных соотношений между органом-источником и органом-мишенью.

Модифицированная версия программы IDAC-Dose 2.1 вышла в конце 2017 г. (Andersson et.al, 2017). Данная программа была модернизирована и улучшена по сравнению с версией IDAC-Dose 1.0. Были добавлены новые органы-источники (до 83) и расчет доз на сферические объекты, имитирующие опухоль, от находящихся в сферах радионуклидов.

Программа IDAC-Dose 2.1 позволяет выбрать необходимое количество органов-источников и задать для них резидентное время требуемого радионуклида (рис. 2.3.). Расчет поглощенных доз ведется для стандартного мужского и женского фантомов (рис. 2.4). Для расчета доз на детей и подростков предусмотрена возможность выполнения расчетов в предыдущей версии программы IDAC-Dose 1.0. Предусмотрен экспорт результатов расчетов в Excel.

Рис. 2.3. Панель установки резидентного времени в органах и тканях для заданного радионуклида в программе IDAC-Dose 2.1

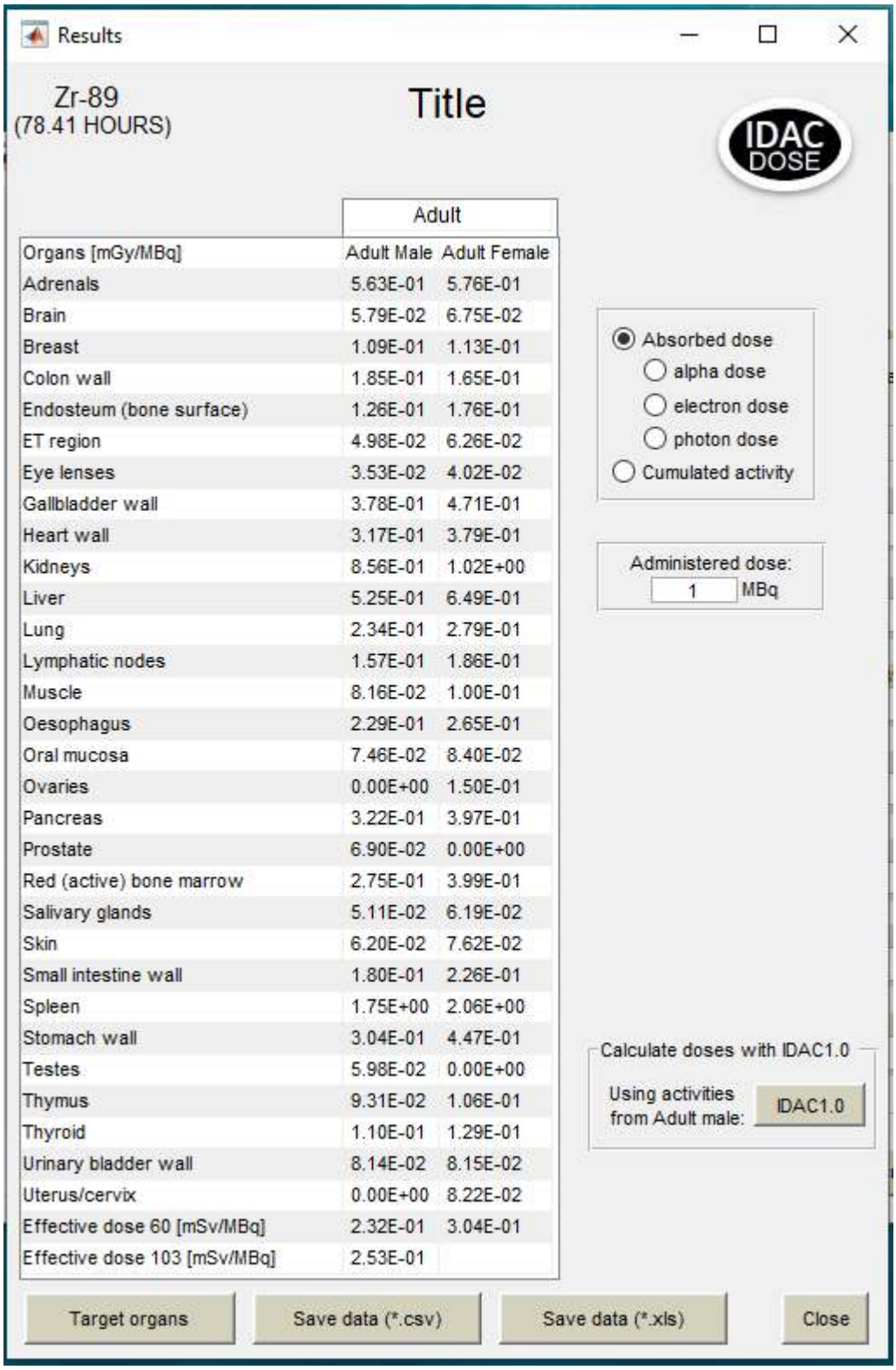
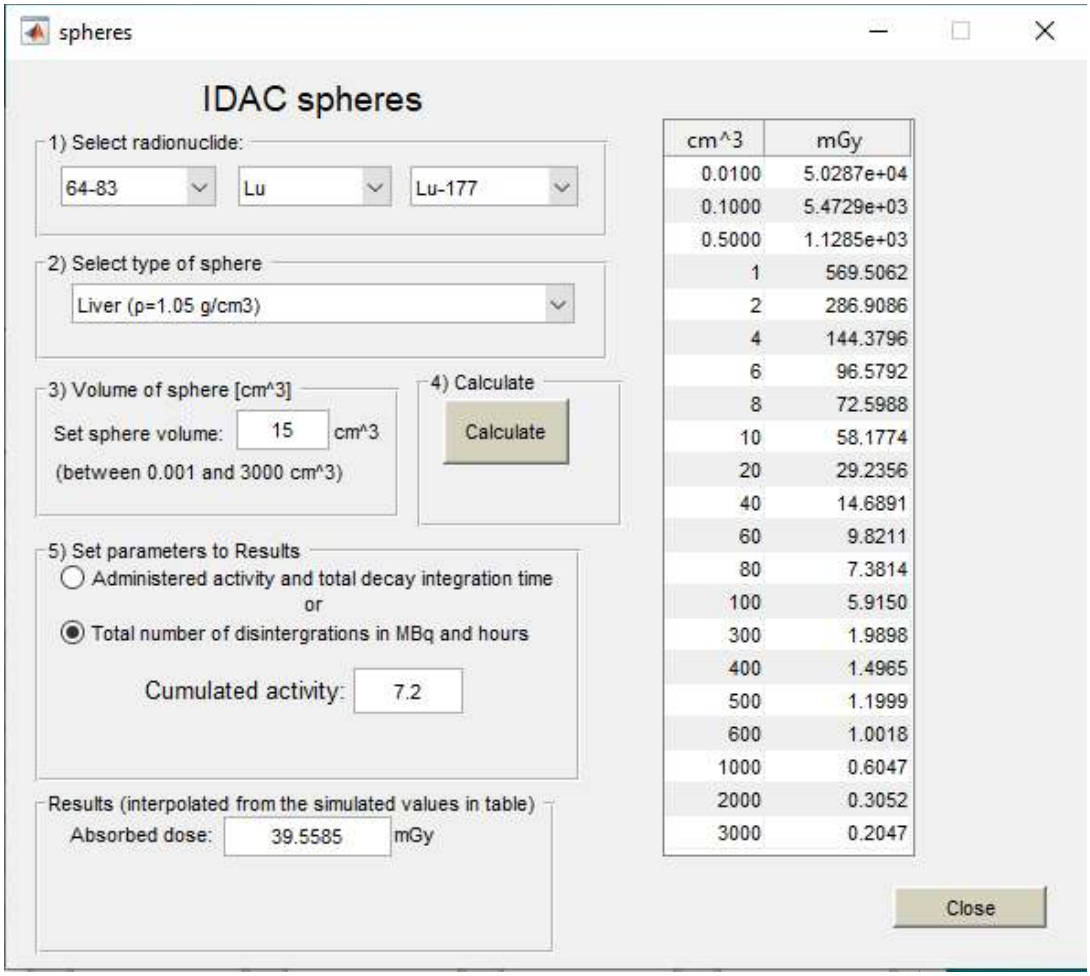


Рис. 2.4. Представление результата в программе IDAC-Dose 2.1

В программу включен отдельный модуль IDAC Spheres, обеспечивающий средства для оценки поглощенной дозы в сферах различного объема. Сферы использовались, чтобы имитировать различные нормальные

анатомические структуры, а также опухоли. Эталонные вычислительные фантомы МКРЗ для взрослых состоят из 53 различных сред с разным элементным составом и плотностью, которые были скомпонованы в 26 различных типов сфер вместе со сферой из воды. Для каждого типа сферы рассчитывалось 21 отдельное значение удельной доли поглощенной энергии (SAF) для моноэнергетических фотонов, электронов и альфа для объемов сфер от 0,01 до 3 000 см^3. Расчет доз для сфер может быть осуществлен путем задания кумулятивной активности в единицах МБк·ч (рис. 2.5). Для ряда случаев предусмотрена возможность определять период интегрирования в часах от поступления до определенного времени T_D вместо того, чтобы просто указывать общее количество распадов (кумулятивную активность).



cm^3	mGy
0.0100	5.0287e+04
0.1000	5.4729e+03
0.5000	1.1285e+03
1	569.5062
2	286.9086
4	144.3796
6	96.5792
8	72.5988
10	58.1774
20	29.2356
40	14.6891
60	9.8211
80	7.3814
100	5.9150
300	1.9898
400	1.4965
500	1.1999
600	1.0018
1000	0.6047
2000	0.3052
3000	0.2047

Рис. 2.5. Панель расчета поглощенных доз в сферах, являющиеся как органом-источником, так и органом-мишенью

К сожалению, на настоящий момент модуль IDAC Spheres в программе IDAC-Dose 2.1 не позволяет оценить дозы, создаваемые радионуклидом, находящимся в опухоли, на соседние органы и ткани. Такая оценка в первую очередь представляет интерес при терапевтическом использовании радионуклидов, когда дозы на опухоль будут значительными. В случае относительно небольших органов такая оценка, по-видимому, может быть сделана путем объединения резидентных времен радионуклида для опухоли и остального пораженного органа. Для органов значительных размеров дозы будут определяться конкретной локализацией опухоли, и их расчет потребует специальной оценки.

ГЛАВА 3. ПЕРСПЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ^{177}Lu ДЛЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

3.1. Биокинетическая модель метилендифосфоната, меченного ^{177}Lu

Метилендифосфонат (MDP) – это остеотропный комплекс, используемый в качестве носителя для сцинтиграфии костей (ICRP, 2015). Для метилендифосфоната, меченного радионуклидом, экспериментально наблюдаются три постоянных времени выведения препарата из организма (ICRP, 2015). На основе этого подхода была сформулирована логика модели расчетных характеристик поведения радионуклида в организме.

Метилендифосфонат может быть получен путем гидролиза соответствующих эфиров с соляной кислотой (HCl) (Moedritzer and Irani, 1961). В этом случае обычно получают кислоты в очень чистом виде. Метилендифосфонат представляет собой соединение, состоящее из метилена, связанного с двумя фосфонатными группами. Накопление фосфонатных соединений в костной ткани достигается за счет связывания этих групп с кальцием костного матрикса (Chakraborty et al., 2008). Фосфонаты, меченные радионуклидом, химически достаточно стабильны и обеспечивают большую устойчивость соединения к гидролизу в живом организме.

Анализ на устойчивость соединения ^{177}Lu-MDP проводили следующим образом (Abbasi, 2015). Часть объема $^{177}LuCl_3$ смешивали во флаконе с раствором кислоты MDP и инкубировали при комнатной температуре в течение получаса. Радиохимическая чистота препарата ^{177}Lu-MDP составляет не менее 99 %, а именно 99,379 % (при pH=6) (Abbasi, 2015). Вне организма препарат находится в стабильном состоянии на протяжении 20 ч – что свидетельствует об устойчивости препарата.

Препарат ^{99m}Tc-MDP – самый популярный для диагностики аномалий костей человека. Данные о динамике поведения остеотропного комплекса метилендифосфоната, меченного радионуклидом ^{99m}Tc, известны из

Публикации 128 МКРЗ (ICRP, 2015) и приведены ниже. Однако данных по ^{177}Lu в литературе обнаружено не было.

Предварительные данные по разработке биокинетической модели MDP, меченного ^{177}Lu, было представлено в работе (Дерябина и Жуковский, 2017), выполненной в Институте промышленной экологии УрО РАН. Более детально эта модель была рассмотрена в публикации (Zakaly et. al, 2020). Поскольку биокинетические коэффициенты носителя важны для оценки динамики радиофармпрепаратов в организме, мы будем использовать значения, приведенные для ^{99m}Tc-MDP (ICRP, 2015) (табл. 3.1), потому что константы перехода между органами определяются не свойствами радионуклидов, которые могут быть различными, а свойствами носителя (остеотропного комплекса), к которому они прикреплены. К достоинствам фосфонатных соединений относится их устойчивость (Chakraborty et al. 2008). В частности, радионуклид ^{177}Lu активно связывается с MDP и остается в этом состоянии очень долгое время. Биокинетическая модель ^{177}Lu-MDP, разработанная на основе модели ^{99m}Tc-MDP (ICRP, 2015) представлена на рис. 3.1 (Дерябина и Жуковский, 2017; Zakaly et. al, 2020). Поясним, что в этой модели распределение и выведение 99 % активности лекарства происходит в соответствии с кинетикой носителя; только 1 % активности происходит согласно кинетике радионуклида ^{177}Lu в ионной форме. Наличие ионной формы ^{177}Lu учитывалось при расчетах дозовых нагрузок на органы и ткани. Важно отметить, что путь вещества из компартмента «кровь» в компартмент «мочевой пузырь» не является реальным. Он показывает, что часть активности быстро покидает организм через почки, но не откладывается в них. Для оценки доли отложения в почках при прохождении через них препарата используется группа «Почки_1». При этом учитывается фильтрация рассматриваемого радиоактивного препарата почками.

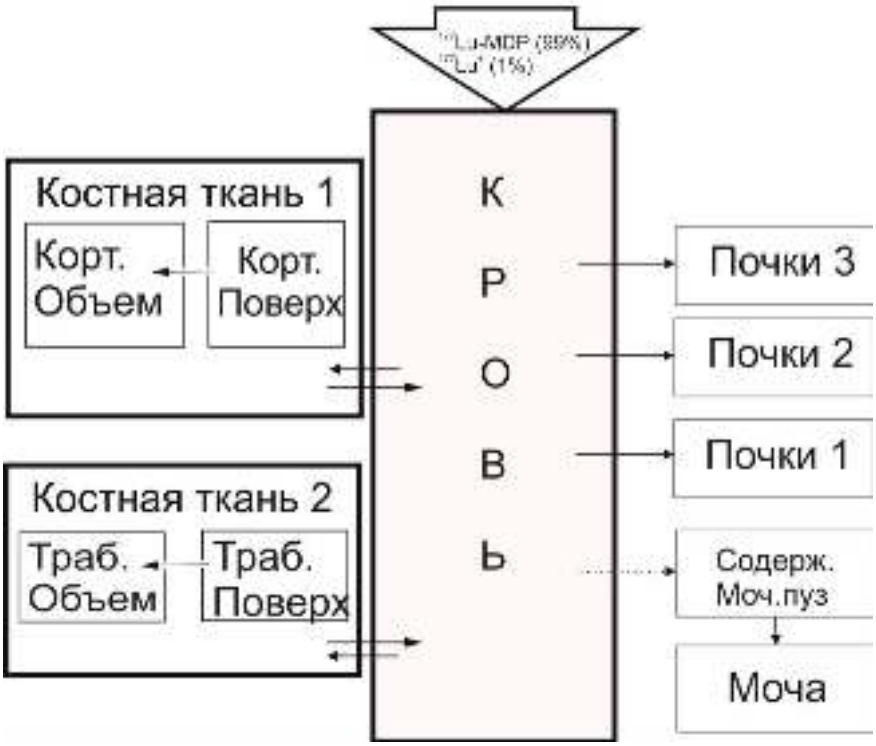


Рис. 3.1. Биокинетическая модель поведения метилендифосфоната, меченного радионуклидами ^{99m}Tc или ^{177}Lu (Дерябина и Жуковский, 2017)

Таблица 3.1

Биокинетические данные для ^{99m}Tc, меченного фосфатами и фосфанатами (ICRP, 2015)

Орган	Доля распределения в органе или ткани	Биологический период полувыведения, ч	Доля выведения
Костная ткань	0,5	2 72	0,3 0,7
Почки	0,02	0,5 2,0 72	0,3 0,3 0,04

3.2. Биокинетическая модель этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты (EDTMP), меченной ^{177}Lu

Рассмотрим еще одно остеотропное лекарственное средство – этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты (EDTMP). Препарат EDTMP образует соединение с ^{177}Lu, которое имеет стабильность более 98% (Chakraborty et al. 2008). Это также учитывалось при расчете дозовых нагрузок на органы и ткани. EDTMP – терапевтическое средство, которое в настоящее время используется в сочетании с радионуклидом ^{153}Sm (Vigna et al., 2011). Данные по кинетике ^{153}Sm-EDTMP в организме человека весьма ограничены (Vigna et.al., 2011). Однако, учитывая, что ^{153}Sm, и ^{177}Lu являются редкоземельными элементами с близкими химическими свойствами, можно вполне обосновано предположить, что параметры биокинетики как ^{153}Sm-EDTMP, так и ^{177}Lu -EDTMP будут близки, поскольку они определяются не характеристиками радионуклида, а свойствами носителя – EDTMP. На основании данных (Vigna et al., 2011) можно построить только элементарную биокинетическую модель поведения ^{177}Lu-EDTMP в организме человека (рис. 3.2). Параметры данной биокинетической модели приведены в табл. 3.2.

Рис. 3.2. Биокинетическая модель ^{153}Sm-EDTMP (^{177}Lu-EDTMP), по данным (Vigna et al., 2011)

Таблица 3.2

Параметры биокинетической модели ^{153}Sm-EDTMP (^{177}Lu-EDTMP), по данным (Vigna et al., 2011)

Переход	Скорость перехода, сут$^{-1}$
Кровь → внеклеточная жидкость	135,4
Кровь → мочевой пузырь	15,8
Внеклеточная жидкость → скелет	10,1
Внеклеточная жидкость → кровь	20,2

Для разработки более детальной биокинетической модели ^{177}Lu -EDTMP данные работы (Vigna et.al 2011) были объединены в настоящем исследовании с результатами исследований, выполненных на лабораторных животных (Chakraborty et al. 2008; Máthé et al., 2010) (табл, 3.3, 3.4)

Таблица 3.3

Биораспределение ^{177}Lu -EDTMP в организме лабораторных крыс (Chakraborty et al., 2008)

Орган	% введеной активности в заданный момент времени (% ID/г)		
	3 ч	24 ч	48 ч
Кровь	0,02	0,00	0,00
Печень	0,03	0,03	0,02
ЖКТ	0,13	0,07	0,06
Почки	0,22	0,19	0,13
Сердце	0,00	0,00	0,00
Легкие	0,02	0,00	0,01
Бедренная кость	1,74	2,05	2,01
Мышцы	0,03	0,00	0,00
Селезенка	0,02	0,02	0,02
Выделения	49,34	47,53	48,36

Таблица 3.4

Биораспределение ^{177}Lu-EDTMP в организме лабораторных мышей (Máthé et al., 2010)

Орган	% Введеной активности в заданный момент времени (% IA)								
	0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	24 ч	48 ч	5 сут	1 нед	2 нед
Кровь	0,83	7,16	0,13	0,11	0,01	0,01	0	0	0
Мышцы	1,10	0,67	4,25	0,24	0,59	0,06	0,38	0,02	0,54
Кость	38,46	40,82	38,38	36,76	33,54	30,91	31,22	28,28	29,21
Селезенка	0,19	0,08	0,06	0,02	0,04	0,01	0,03	0,02	0,04
Сердце	0,04	0,02	0,01	0,01	0,02	0	0	0	0
Легкие	0,14	0,1	0,04	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01
Печень	0,33	0,21	0,18	0,14	0,09	0,12	0,012	0,13	0,14
Почки	0,41	0,23	0,18	0,15	0,14	0,05	0,02	0,02	0,03

Биораспределение ^{177}Lu-EDTMP в организме лабораторных кроликов демонстрировало аналогичную зависимость (Máthé et al., 2010). Видно, что максимум поглощенной активности в костной ткани наблюдался уже через час после введения препарата (40,82±3,98 % IA). Поглощение активности в других органах в любой момент времени мало в сравнении с костной тканью. Через три часа после введения препарата костная ткань является единственным органом, в котором поглощенная активность превышает 1 % IA. Клиренс крови рассматриваемого препарата весьма интенсивный. Уже через 3 ч процент введенной активности имеет пренебрежимо малое значение, что характерно для поведения препарата в организме.

На основании данных (Vigna et.al., 2011) для человека и (Chakraborty et al. 2008; Máthé et al., 2010) для лабораторных животных была создана модифицированная биокинетическая модель поведения ^{177}Lu-EDTMP в организме человека (рис. 3.3). Численные значения параметров модели приведены в табл. 3.5.

Рис. 3.3. Модифицированная биокинетическая модель поведения ^{177}Lu-EDTMP в организме человека

Таблица 3.5

Параметры модифицированной биокинетической модели ^{177}Lu (^{153}Sm)-EDTMP

Переход	Скорость перехода, сут$^{-1}$
Кровь → внеклеточная жидкость	134
Внеклеточная жидкость → кровь	20,79
Внеклеточная жидкость → поверхность кортикальной кости	10,39
Внеклеточная жидкость → поверхность трабекулярной кости	10,39
Кровь → содержимое мочевого пузыря	16,03
Кровь → мягкие ткани	$3{,}01\cdot10^{-1}$
Кровь → селезенка	$5{,}20\cdot10^{-2}$
Кровь → сердце	$1{,}10\cdot10^{-2}$
Кровь → легкие	$3{,}84\cdot10^{-2}$
Кровь → печень	$9{,}04\cdot10^{-2}$
Кровь → почки	$1{,}12\cdot10^{-1}$
Мягкие ткани → кровь	$1{,}42\cdot10^{-2}$
Селезенка → кровь	$1{,}80\cdot10^{-2}$
Сердце → кровь	$7{,}95\cdot10^{-2}$
Легкие → кровь	$2{,}21\cdot10^{-2}$
Печень → кровь	$7{,}36\cdot10^{-3}$
Почки → содержимое мочевого пузыря	$5{,}47\cdot10^{-2}$

3.3. Динамика поведения остеотропных радиофармпрепаратов, предназначенных для паллиативной терапии костных метастазов

Была поставлена задача оценить эффективность перспективных препаратов ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP по сравнению с уже используемым

^{153}Sm-EDTMP и традиционным $^{89}SrCl_2$ с точки зрения терапевтического эффекта. Особенность данного вида терапии заключается в том, что за счет целенаправленного действия препарата в очаге заболевания создается большая доза и, что очень важно, минимизируется дозовая нагрузка на здоровую костную ткань, органы и ткани. Поглощение в костной ткани человека с метастатическим поражением скелета зависит от степени заболевания, общего состояния пациента и многих других факторов. В работе было принято, что поглощение в патологическом участке костной ткани составляет 20 % от доли вещества, депонирующегося в здоровом скелете (Поцыбина и Касаткин, 2002). Масса метастазов была принята равной 20 г.

Для расчетов динамики распределения ^{89}Sr при введении радиофармпрепарата $^{89}SrCl_2$ использовалась стандартная биокинетическая модель поведения стронция в организме, предложенная в Публикации МКРЗ 134 (ICRP, 2016) (рис 3.4). Параметры биокинетической модели стронция приведены в табл. 3.6.

Кроме указанных радиофармпрепаратов, были проведены расчеты для ионной формы ^{177}Lu ($^{177}LuCl_3$). Указанный выбор был обусловлен двумя факторами. Во-первых, при использовании как ^{177}Lu-MDP, так и ^{177}Lu-EDTMP около 1 % активности ^{177}Lu поступает в организм в ионной форме. Во-вторых, соединения редкоземельных элементов в ионной форме сами по себе являются остеотропными препаратами. В связи с этим представляла интерес потенциальная возможность использования препарата $^{177}LuCl_3$ в качестве перспективного радиофармпрепарата для паллиативной терапии костных метастазов. Для описания динамики поведения лютеция в организме человека использовалась стандартная биокинетическая модель, рекомендованная в Публикации МКРЗ 141 (ICRP, 2019) (рис. 3.5). Параметры модели приведены в табл. 3.7.

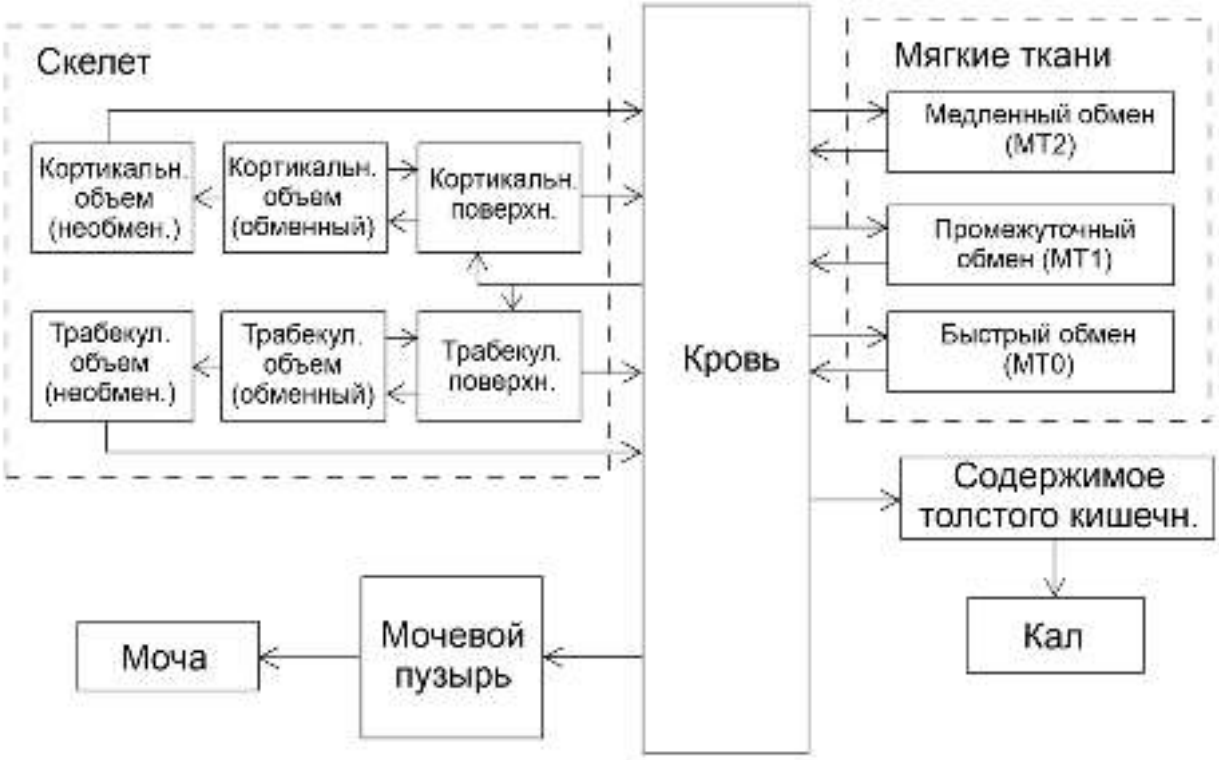


Рис. 3.4. Биокинетическая модель стронция (ICRP, 2016)

Таблица 3.6

Параметры биокинетической модели стронция (ICRP, 2016)

Переход	Скорость перехода, $сут^{-1}$
Кровь → мочевой пузырь (содержимое)	1,73
Кровь → правый отдел толстого кишечника	0,525
Кровь → поверхность трабекулярной кости	2,08
Кровь → поверхность кортикальной кости	1,67
Кровь → мягкие ткани 0	7,50
Кровь → мягкие ткани 1	1,50
Кровь → мягкие ткани 2	0,003
Поверхность трабекулярной кости → кровь	0,578
Поверхность трабекулярной кости → обменный объем трабекулярной кости	0,116
Поверхность кортикальной кости → кровь	0,578
Поверхность кортикальной кости → обменный объем кортикальной кости	0,116
Мягкие ткани 0 → кровь	2,50
Мягкие ткани 1 → кровь	0,116
Мягкие ткани 2 → кровь	0,00038
Обменный объем трабекулярной кости → поверхность трабекулярной кости	0,0043
Обменный объем трабекулярной кости → необменный объем трабекулярной кости	0,0043
Обменный объем кортикальной кости → поверхность кортикальной кости	0,0043
Обменный объем кортикальной кости → необменный объем кортикальной кости	0,0043
Необменный объем кортикальной кости → кровь	0,0000821
Необменный объем трабекулярной кости → кровь	0,000493

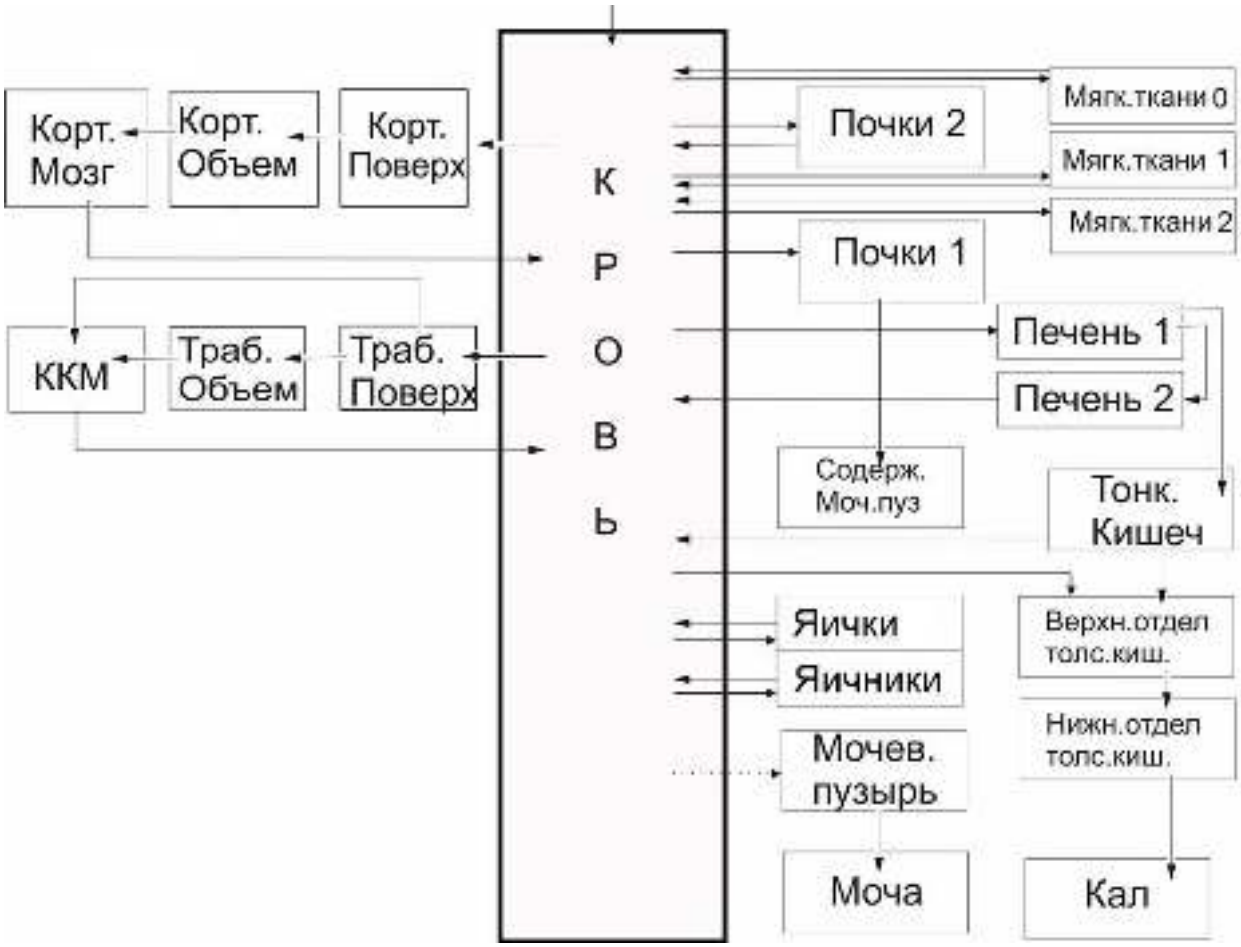


Рис. 3.5. Биокинетическая модель лютеция в ионной форме (ICRP, 2019)

Таблица 3.7

Параметры биокинетической модели лютеция в ионной форме (ICRP, 2019)

Переход	Скорость перехода, $сут^{-1}$
Кровь → печень 1	1,16
Кровь → поверхность трабекулярной кости	6,41
Кровь → поверхность кортикальной кости	6,41
Кровь → почки 1	0,349
Кровь → почки 2	0,117
Кровь → мочевой пузырь	4,66
Кровь → толстый кишечник	0,233
Кровь → яички	0,00815
Кровь → яичники	0,00256
Кровь → мягкие ткани 0	9,98
Кровь → мягкие ткани 1	3,48
Кровь → мягкие ткани 2	0,466
Печень 1 → тонкий кишечник	0,00231
Печень 1 → печень 2	0,0208
Печень 2 → кровь	$1{,}90 \cdot 10^{-3}$
Объем трабекулярной кости → ККМ	$4{,}93 \cdot 10^{-4}$
Поверхность трабекулярной кости → ККМ	$4{,}93 \cdot 10^{-4}$
Поверхность трабекулярной кости → объем трабекулярной кости	$2{,}47 \cdot 10^{-4}$
ККМ → кровь	$7{,}60 \cdot 10^{-3}$
Поверхность кортикальной кости → объем кортикальной кости	$4{,}11 \cdot 10^{-5}$
Объем кортикальной кости → кортикальный мозг	$8{,}21 \cdot 10^{-5}$
Кортикальный мозг → кровь	$7{,}60 \cdot 10^{-3}$
Почки 1 → мочевой пузырь (содержимое)	0,099
Почки 2 → кровь	0,00139
Яички → кровь	$3{,}80 \cdot 10^{-4}$
Яичники → кровь	$3{,}80 \cdot 10^{-4}$
Мягкие ткани 0 → кровь	1,39
Мягкие ткани 1 → кровь	0,00693
Мягкие ткани 2 → кровь	$1{,}28 \cdot 10^{-4}$

Для радиофармпрепаратов необходимо рассматривать динамику радионуклида с учетом наличия в организме патологического очага. Для этого в рассмотренные выше биокинетические модели вводился дополнительный компартмент «опухоль». Скорость перехода радиофармпрепарата из крови в опухоль принималась равной 20 % от суммарной скорости перехода из крови в поверхности кортикальной и трабекулярной кости, что соответствовало 20 % накопления активности в метастазах. В связи с отсутствием прямых данных скорость перехода «опухоль» → «кровь» была принята равной $7{,}60 \cdot 10^{-3}$ сут$^{-1}$, что соответствует скорости перехода из костного мозга в кровь для ионной формы лютеция. Для ^{89}Sr скорость перехода «опухоль» → «кровь» была принята равной $4{,}30 \cdot 10^{-3}$ сут$^{-1}$. Данная величина была получена на основании анализа данных по выведению препарата ^{85}Sr из скелета человека и в особенности патологических очагов костной ткани злокачественной природы (Белозерова и др. 2016; Cederquist, 1964; Robinson et a.l, 1989; Haquin et al., 2004; Breen et al 1992; Blake et al., 1986).

На рис. 3.6 показана зависимость удержания всех лекарств в крови и основных органах, таких как печень, почки и поверхность кости. Для того чтобы дозовая нагрузка на органы и ткани человека была относительно небольшой, необходимо, чтобы препарат быстро покидал кровоток при достижении желаемого эффекта в области повышенного метаболизма. Поведение препарата на основе EDTMP в кровотоке одинаково, как для ^{153}Sm, так и ^{177}Lu. Препарат быстро покидает кровь и переходит в органы и ткани человека (Zakaly et. al, 2020).

Хлорид стронция напротив, остается в крови очень долгое время, что можно объяснить особенностью его биокинетики и длительным периодом полувыведения (50 дней). Метилендифосфонат (^{177}Lu-MDP) также достаточно долго удерживается в крови. Динамика удерживания на поверхности кости повторяет основную картину: по сравнению с другими рассматриваемыми препаратами $^{89}SrCl_2$ имеет низкую степень удержания. Фосфонатные

комплексы, меченные радионуклидом ^{177}Lu, предотвращают чрезмерное облучение поверхности кости, в отличие от радионуклида лютеция в ионной форме.

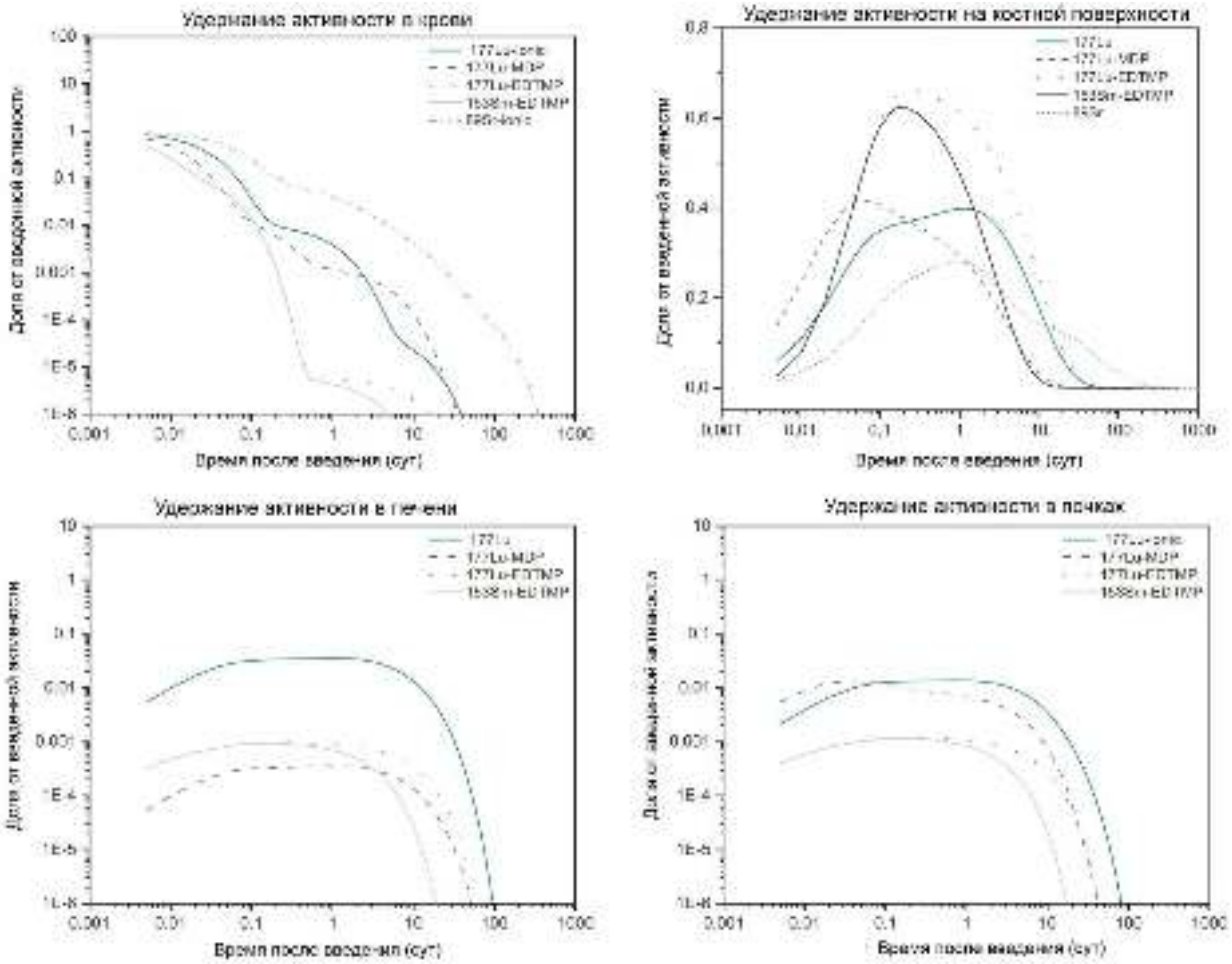


Рис. 3.6. Динамика активности различных радиофармпрепаратов в органах и тканях человека (Zakaly et. al, 2020)

Наименьшее удержание активности в почках наблюдается при использовании EDTMP комплекса. Активность соединения, меченного радионуклидом ^{177}Lu, остается в почках дольше, чем активность этого же соединения в паре с ^{153}Sm. Это связано с тем, что период полураспада ^{177}Lu почти в два раза больше, чем период полураспада ^{153}Sm. Биокинетическая модель метилендифосфоната не подразумевает такой компартмент, как «печень» (рис. 3.2). Поэтому представленная динамика ^{177}Lu-MDP определяется наличием во вводимом растворе радионуклида в ионной форме.

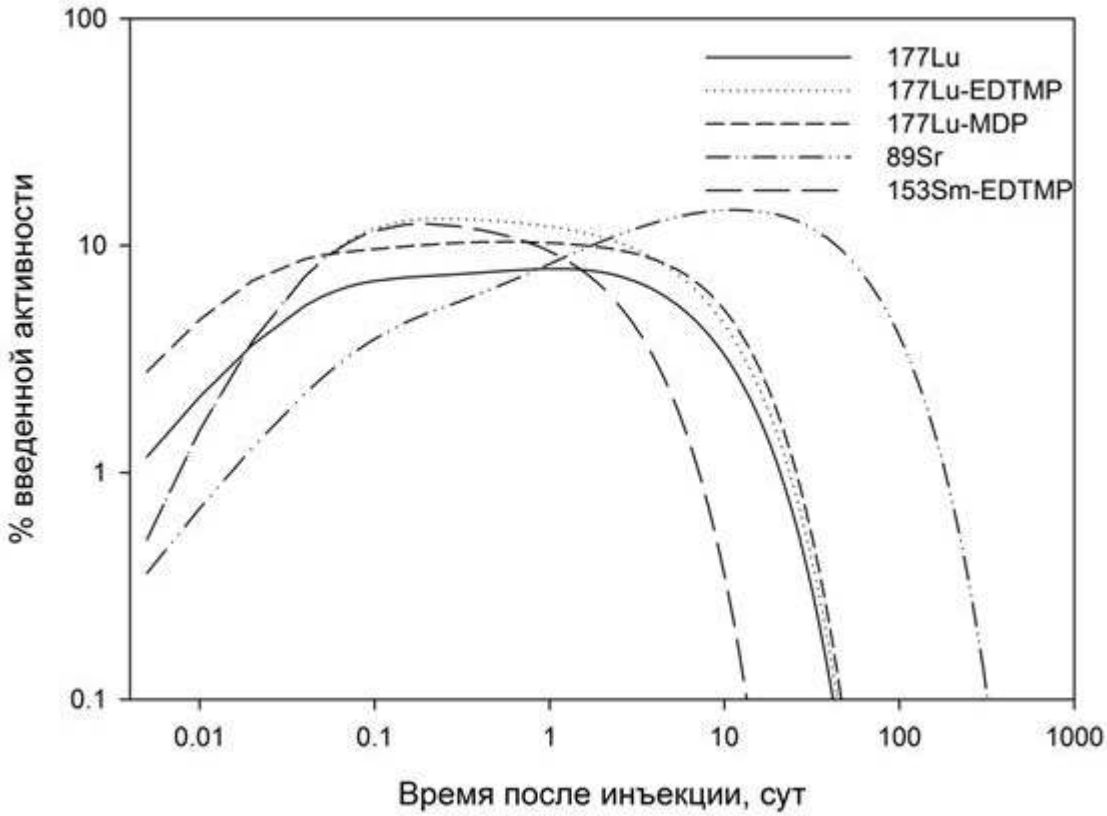


Рис. 3.7. Динамика активности препаратов $^{177}LuCl_3$, ^{177}Lu-MDP, ^{177}Lu-EDTMP, $^{89}SrCl_2$ и ^{153}Sm-EDTMP в патологическом очаге

3.4. Анализ дозовых коэффициентов остеотропных радиофармпрепаратов, предназначенных для паллиативной терапии костных метастазов

Удержание активности в патологическом очаге как можно дольше должно характеризоваться постоянной величиной. Это условие гарантирует равномерное во времени и пространстве облучение злокачественных клеток. С этой точки зрения $^{89}SrCl_2$ имеет свои недостатки. Комплексы с EDTMP имеют аналогичную модель удержания в патологическом очаге. Ионная форма ^{177}Lu и ^{177}Lu-MDP быстрее проникают в патологическую область костной ткани, но процент сохраняющейся активности меньше, чем при использовании радиофармпрепаратов с EDTMP (рис. 3.7). Предварительные оценки дозовых коэффициентов для ^{177}Lu-MDP были опубликованы в работе (Дерябина и Жуковский, 2017). Однако, эти расчеты были сделаны до выхода

программного пакета IDAC 2.1, поэтому все последующие расчеты для всех рассматриваемых РФП были выполнены с его использованием.

Активность препарата варьируется в зависимости от веса пациента. Активность внутривенного препарата $^{89}SrCl_2$ равна 2 МБк/кг массы тела. Для ^{153}Sm-EDTMP это значение принято равным 37 МБк/кг. Зная активность выбранных препаратов, можно сравнивать поглощенные дозы в разных органах и в патологическом очаге. Принимая поглощенную дозу в патологическом очаге как количество, необходимое для достижения терапевтического эффекта в отношении каждого рассматриваемого лекарственного средства, поглощенные дозы в органах и тканях моделировались с помощью программного обеспечения IDAC 2.1.

В табл. 3.8 представлен расчет поглощенной дозы для пациента с опухолью кости для различных радиофармпрепаратов. Хотя $^{89}SrCl_2$ имеет самый высокий дозовый коэффициент для опухоли, наблюдается радиационное воздействие на другие органы и ткани. Кроме того, время реализации полной поглощенной дозы занимает слишком длительное время. На рис. 3.8. представлено отношение дозы в опухоли на заданный момент времени после введения препарата к максимальной дозе. Видно, что для препарата ^{153}Sm-EDTMP максимальная доза реализуется через 7–10 сут после введения. Для препаратов ^{177}Lu-EDTMP и ^{177}Lu-MDP это время несколько выше и составляет 15–20 сут. Для препарата $^{89}SrCl_2$ время полной реализации дозы превышает 100 сут. В зависимости от дозировки препарата это может привести либо к слишком долгому сроку купирования болевого синдрома (пока не будет накоплена необходимая доза), либо к последующему избыточному облучению здоровых органов и тканей после достижения требуемой терапевтической дозы в течение первых 7–15 сут после введения препарата.

Таблица 3.8

Поглощенные дозы для различных радиофармпрепаратов для пациентов с метастазами костей, рассчитанные в настоящей работе

Орган-мишень	Поглощенная доза, мЗв/МБк				
	$^{177}LuCl_3$	^{177}Lu-MDP	^{177}Lu-EDTMP	^{153}Sm-EDTMP	$^{89}SrCl_2$
Надпочечники	0,075	0,0049	0,014	0,014	0,509
Головной мозг	0,072	0,0031	0,024	0,017	0,778
Молочная железа	0,059	0,0010	0,005	0,004	0,524
Стенка толстого кишечника	0,057	0,0030	0,009	0,012	0,761
Костная поверхность	2,140	0,74	2,840	1,440	13,60
Стенка желчного пузыря	0,083	0,0018	0,009	0,006	0,448
Стенка сердца	0,062	0,0027	0,014	0,017	0,665
Почки	0,486	0,10	0,043	0,036	0,502
Стенка левого толстого кишечника	0,056	0,0027	0,008	0,011	0,560
Печень	0,301	0,0030	0,017	0,016	0,534
Легкое	0,056	0,0038	0,019	0,022	0,532
Мышцы	0,067	0,0021	0,015	0,011	0,699
Яичники	0,164	0,0047	0,027	0,017	0,664
Поджелудочная железа	0,646	0,0028	0,021	0,011	0,509
Красный костный мозг	0,057	0,23	0,835	0,466	9,370
Стенка правой толстой кишки	0,053	0,0027	0,008	0,011	0,505
Стенка тонкой кишки	0,055	0,0032	0,011	0,013	0,402
Селезенка	0,646	0,0037	0,012	0,017	0,499

Продолжение таблицы 3.8

Орган-мишень	Поглощенная доза, мЗв/МБк				
	$^{177}LuCl_3$	^{177}Lu-MDP	^{177}Lu-EDTMP	^{153}Sm-EDTMP	$^{89}SrCl_2$
Стенка желудка	0,051	0,0024	0,016	0,011	0,384
Семенники	0,15	0,0010	0,008	0,004	0,523
Тимус	0,076	0,0022	0,030	0,012	0,710
Щитовидная железа	0,068	0,0024	0,36	0,21	0,513
Стенка мочевого пузыря	0,0686	0,015	0,021	0,026	1,750
Опухоль	**91**	**135**	**127**	**38**	**4200**
Эффективная доза МКРЗ 103	0,19	0,040	0,17	0,10	1,970

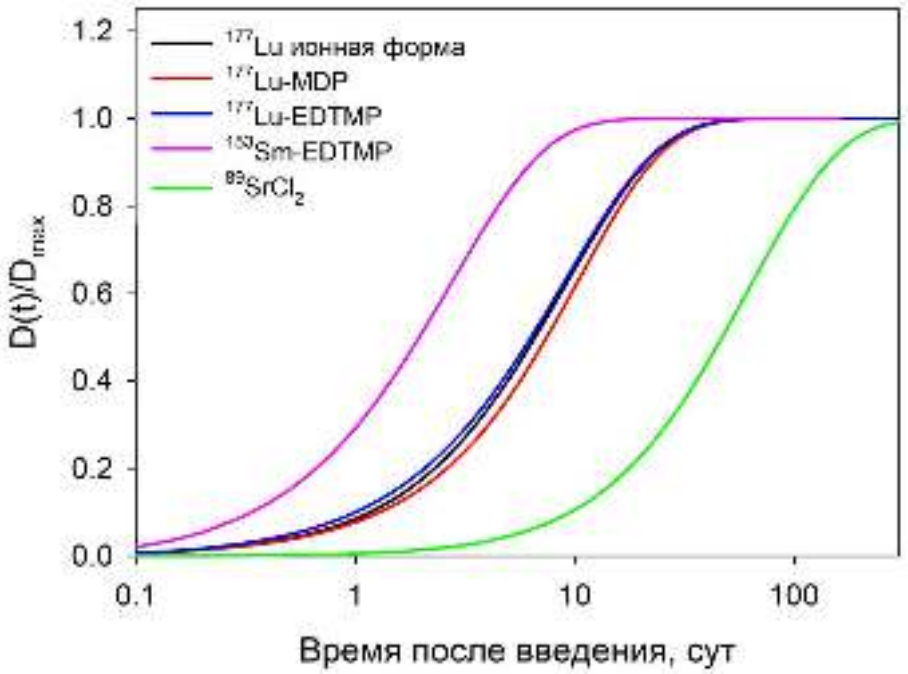


Рис. 3.8. Отношение дозы в опухоли на заданный момент времени после введения препарата к максимальной дозе

Отношение дозовых коэффициентов опухоли к органу показано на рис. 3.9. Можно видеть, что ^{177}Lu-MDP имеет самые высокие отношения

значений дозовых коэффициентов опухоли к органу. Для приведенных на рис. 3.9 органов, представляющих наибольший интерес с точки зрения радиационного воздействия на организм человека, значения отношения доз опухоль/орган, усредненные по всем представленным органам, составили: ионная форма ^{177}Lu – 1160; ^{177}Lu-MDP – 42700; ^{177}Lu-EDTMP – 8700; ^{153}Sm-EDTMP – 2770; $^{89}SrCl_2$ – 6020.

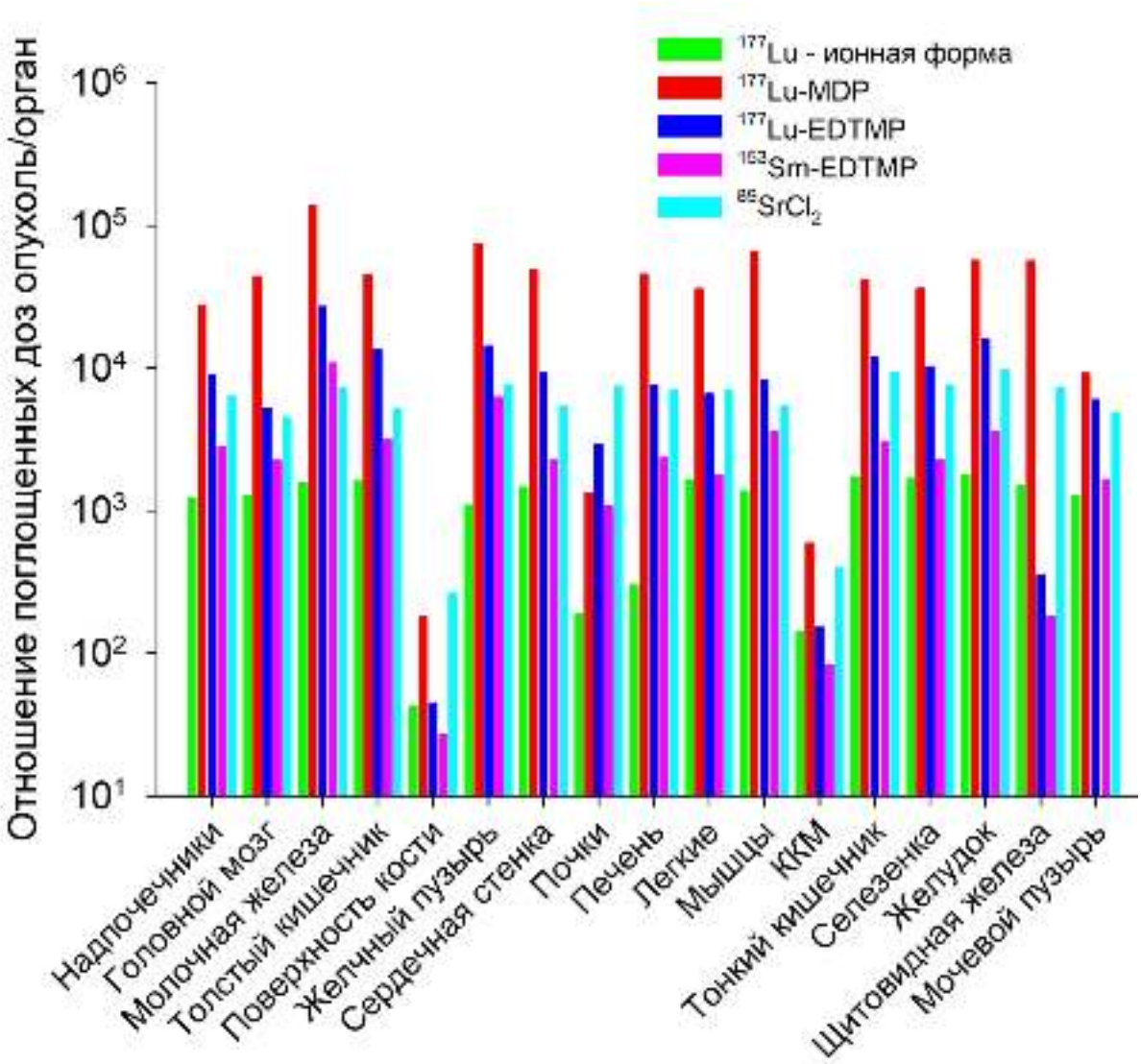


Рис. 3.9. Соотношение дозовых коэффициентов опухоли и органа для препаратов $^{177}LuCl_3$, ^{177}Lu-MDP, ^{177}Lu-EDTMP, ^{153}Sm-EDTMP и $^{89}SrCl_2$ (Zakaly et al., 2020)

Приведенные оценки показали, что ионная форма ^{177}Lu ($^{177}LuCl_3$) не является пригодным для терапевтического применения в первую очередь из-за относительно высоких доз, создаваемых на рад органов и тканей (печень, почки, поджелудочная железа) при относительно небольшом значении дозового коэффициента на костные метастазы. Препарат ^{153}Sm-EDTMP достаточно эффективен, но создаваемая им доза в опухоли доза в опухоли относительно невелика. Кроме того, по отношению поглощенных доз опухоль/ККМ ^{153}Sm-EDTMP уступает ближайшему аналогу ^{177}Lu-EDTMP практически вдвое. На единицу вводимой активности ^{177}Lu-EDTMP обеспечивает почти такие же дозы на здоровые органы, что и ^{153}Sm-EDTMP, за исключением того, что он почти в три раза более эффективен против опухоли. Препарат $^{89}SrCl_2$ по соотношению доз между здоровыми органами и опухолевой тканью сопоставим с препаратом ^{177}Lu-EDTMP, превосходя его по отношению доз опухоль/ККМ. Однако, как отмечалось ранее реализация полной дозы облучения для $^{89}SrCl_2$ по сравнению с остальными рассмотренными препаратами наступает существенно позже

По сравнению с другими ^{177}Lu-MDP является лучшим радиофармацевтическим препаратом, так как для всех рассмотренных органов и тканей он имеет максимальное отношение поглощенных доз опухоль/орган, накапливается в опухоли в приемлемом количестве и обеспечивает реализацию полной дозы облучения в приемлемые с точки зрения РНТ сроки.

В связи с этим ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP могут быть представлены как рекомендуемые радиофармпрепараты при паллиативной терапии болевого синдрома при метастазах в кости.

Сравнение расчетных данных с опубликованными клиническими результатами для ^{177}Lu-EDTMP представлено в табл. 3.9. Наблюдается хорошее согласие независимых данных с настоящим расчетом.

Таблица 3.9

Сопоставление дозовых коэффициентов для ^{177}Lu-EDTMP, полученное в сравнении с другими данными (Zakaly et al., 2020)

Орган-мишень	Поглощенная доза, мЗв/МБк				
	Наш расчет IDAC, модель данной работы	Наш расчет IDAC на основе (Bal et al., 2016)	OLINDA/EXM (Bal et al., 2016)	OLINDA/EXM (Sharma et al., 2017)	Sharma et al., 2017, RADAR formalism
Надпочечники	0,03	0,05	0,05	0,058	0,011
Головной мозг	0,04	0,06	0,05	0,058	0,012
Молочная железа	0,01	0,04	0,04	0,064	0,003
Костная поверхность	4,58	2,10	5,41	5,25	4,802
Стенка желчного пузыря	0,02	0,04	0,04	0,052	0,005
Сердечная стенка	0,03	0,05	0,04	0,054	0,008
Почки	0,07	0,04	0,04	0,06	0,029
Стенка левой толстой кишки	0,02	0,04	0,05	0,096	0,018
Печень	0,03	0,04	0,04	0,072	0,037
Легкое	0,04	0,04		0,054	0,013
Мышцы	0,02	0,05	0,04	0,066	0,008
Яичники	0,01	0,00	0,05	0,057	0,007
Поджелудочная железа	0,02	0,04	0,04	0,054	0,007
Красный костный мозг	1,31	0,63	0,80	0,833	0,884
Стенка правой толстой кишки	0,02	0,04	0,04	0,053	0,005
Стенка тонкой кишки	0,02	0,04	0,04	0,06	0,006
Селезенка	0,02	0,04	0,04	0,062	0,009
Стенка желудка	0,02	0,04	0,04	0,05	0,006
Семенники	0,00	0,04	0,04	0,052	0,004
Щитовидная железа	0,51	0,05	0,04	0,053	0,008
Стенка мочевого пузыря	0,03	0,16	1,53	1,356	0,004
Эффективная доза МКРЗ 60	0,25	0,14	–	–	–
Эффективная доза МКРЗ 103	0,24	0,16	0,38	0,264	–

Проведенный анализ и расчеты позволяют сделать следующие выводы.

1. ^{177}Lu – многообещающий радионуклид для использования в паллиативной терапии костных метастазов. При использовании препаратов ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP реализация максимальной поглощенной дозы в опухоли после инъекции достигается быстрее по сравнению с препаратом $^{89}SrCl_2$.
2. Препарат ^{177}Lu-EDTMP более эффективен, чем аналогичный препарат с радионуклидом ^{153}Sm, поскольку он дает меньшую дозовую нагрузку на красный костный мозг – важный орган при радионуклидной терапии костных поверхностей.
3. Соотношение дозовых коэффициентов опухоли и органа показывает, что ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP более подходят для радионуклидной терапии, поскольку доза на опухоль намного больше, чем доза на остальные органы по сравнению с другими радиофармацевтическими препаратами.
4. Можно ожидать, что применение РФП ^{177}Lu-EDTMP и ^{177}Lu-MDP придет на смену радионуклиду ^{89}Sr, который уже много лет используется для купирования болевого синдрома при костных метастазах.

Полученные результаты подтверждают первое защищаемое положение:

Доказано, что применение терапевтических РФП ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP обеспечивает большее отношение поглощенных доз между костными метастазами и остальными органами и тканями (42700 и 8700 раз соответственно) по сравнению с аналогичными РФП, меченными ^{152}Sm или $^{89}SrCl_2$ (среднее отношение доз опухоль/орган 2770 и 6020, соответственно).

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА БИОКИНЕТИЧЕСКИХ И ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И ИХ ФРАГМЕНТОВ, МЕЧЕННЫХ ^{89}Zr и ^{177}Lu

4.1. Сопоставление расчетов дозовых коэффициентов, выполненных по различным подходам, для моноклональных антител и их фрагментов, меченных ^{99m}Tc

Благодаря своим свойствам технеций-99m (^{99m}Tc) является наиболее важным радиоизотопом, используемым в ядерной медицине. Технецием-99m метят различные фармацевтические компоненты, что удобно для визуализации конкретных органов. Он имеет короткий период полураспада (6 ч), излучает гамма-лучи низкой энергии, сводя к минимуму поглощенную дозу у пациентов (Cicek and Dede, 2016; Arteaga et al., 2018). Радионуклид ^{99m}Tc в основном распадается за счет гамма-излучения (примерно в 88 % случаев), примерно 98,6 % из которых составляют гамма-лучи с энергией 140,5 кэВ, а остальная часть состоит из фотонов с энергией 142,6 кэВ. Остальные 12 % распада составляет испускание электронов внутренней конверсии (ICRP, 2008b).

Моноклональные антитела (МАТ) – средство, нацеленное на антигены клеточной поверхности для диагностической визуализации и терапевтических вмешательств. МАТ обладают высоким сродством со своими мишенями, и многие из них были разработаны для диагностики и лечения пациентов. Одним из недостатков МАТ является длительное время их выведения из сыворотки. Это требует усилий по визуализации в течение нескольких дней (Lindenberg et. al, 2015; Chiavenna et. al., 2017).

Прежде чем приступать к разработкам новых биокинетических и дозиметрических моделей для моноклональных антител и их фрагментов, меченных ^{89}Zr и ^{177}Lu, в настоящей работе было принято решение сопоставить результаты расчетов, проводимых с применением разработанных подходов и

используемых программных продуктов. с результатами, уже представленными в литературе.

В настоящей работе поглощенная доза в органах и тканях после инъекции меченных ^{99m}Tc моноклональных антител (интактных или фрагментов) была смоделирована с помощью программы WinAct и программного обеспечения IDAC 2.1. Программа WinAct была использована для расчета резидентного времени радионуклида в органах и тканях. Рассчитанное резидентное время вводилось в программное обеспечение IDAC (версии 1.0 и 2.1), и поглощенные органами дозы оцениваются для меченных ^{99m}Tc моноклональных антител и их фрагментов. Полученные результаты сравнивались с данными, опубликованными в публикации МКРЗ 128 (ICRP, 2015).

Для многих широко используемых радиофармпрепаратов соответствующие биокинетические параметры F_s, a_i, a_j, T_i и T_j приведены в публикациях МКРЗ (см. Главу 2). Публикация МКРЗ 128 (ICRP, 2015) предоставляет данные о динамике антител и их фрагментов, меченных радионуклидами ^{99m}Tc, ^{131}I, ^{111}In и ^{123}I (табл. 4.1).

В поведении антител есть общие черты. После внутривенного введения наибольшая активность наблюдается в органах с высокой кровеносной перфузией, а именно в печени, селезенке, костном мозге и почках (ICRP, 2015). Для интактных антител существуют две скорости выведения. На основе этого подхода была разработана модель поведения радионуклидов в организме. Биокинетическая модель поведения ^{99m}Tc, связанного с интактными антителами, построенная на основании данных табл. 4.1, показана на рис. 4.1. Более простая схема для фрагментов МАТ $F(ab)'_2$ и $(F(ab)'$ показана на рис. 4.2. Численные значения констант перехода между компартментами модели были рассчитаны исходя из данных, представленных в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Биокинетические данные для моноклональных антител и их фрагментов, меченных ^{99m}Tc, ^{131}I, ^{111}In и ^{123}I (ICRP, 2015)

Орган	F_s	T_b, ч	T_{eff}, ч	a_i	$\tilde{A}_s/A_0$, ч *
Интактные МАТ					
Почки	0,03	24 96	4,81 5,66	0,50 0,50	0,23
Печень	0,50	24 96	4,81 5,66	0,50 0,50	3,77
Селезенка	0,09	24 96	4,81 5,66	0,50 0,50	0,68
ККМ	0,20	24 96	4,81 5,66	0,50 0,50	1,51
Другие органы	0,18	24 96	4,81 5,66	0,50 0,50	1,36
Фрагменты МАТ F(ab)′$_2$					
Почки	0,20	12	4,00	1,0	1,16
Печень	0,30	12	4,00	1,0	1,73
Селезенка	0,06	12	4,00	1,0	0,35
ККМ	0,10	12	4,00	1,0	0,58
Другие органы	0,34	12	4,00	1,0	1,96
Фрагменты МАТ F(ab)′					
Почки	0,20	12	3,00	1,0	1,73
Печень	0,30	12	3,00	1,0	0,43
Селезенка	0,06	12	3,00	1,0	0,09
ККМ	0,10	12	3,00	1,0	0,13
Другие органы	0,34	12	3,00	1,0	1,95

* – данные по резидентному времени приведены для ^{99m}Tc

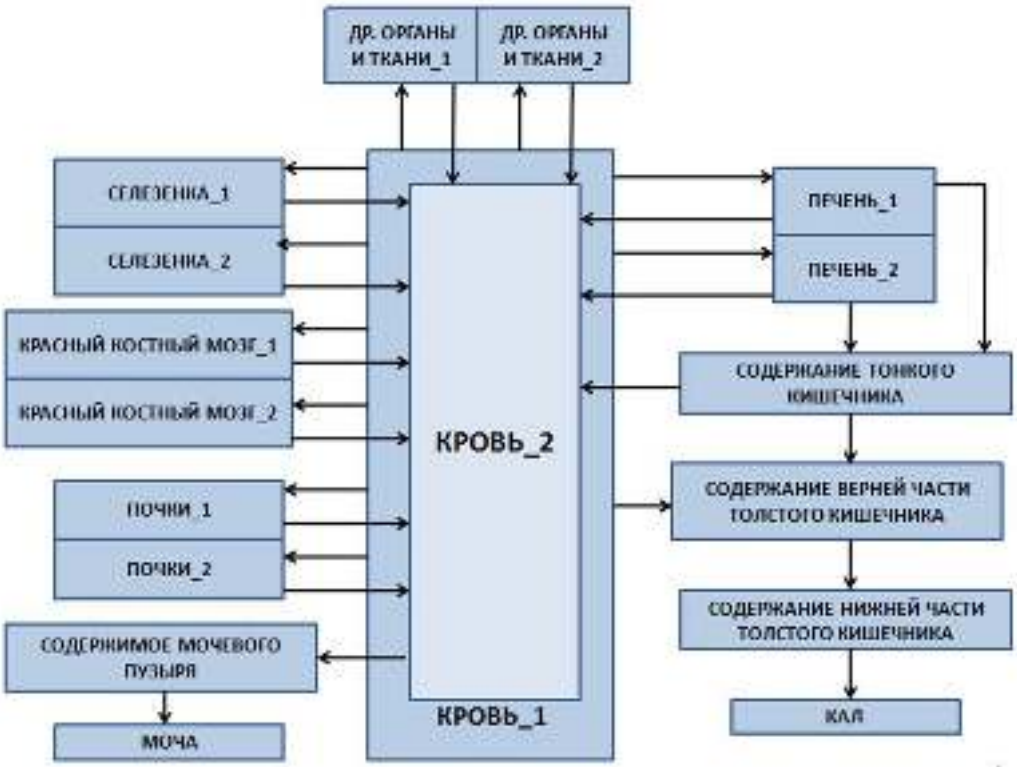


Рис. 4.1. Биокинетическая модель поведения ^{99m}Tc, связанного с интактными МАТ

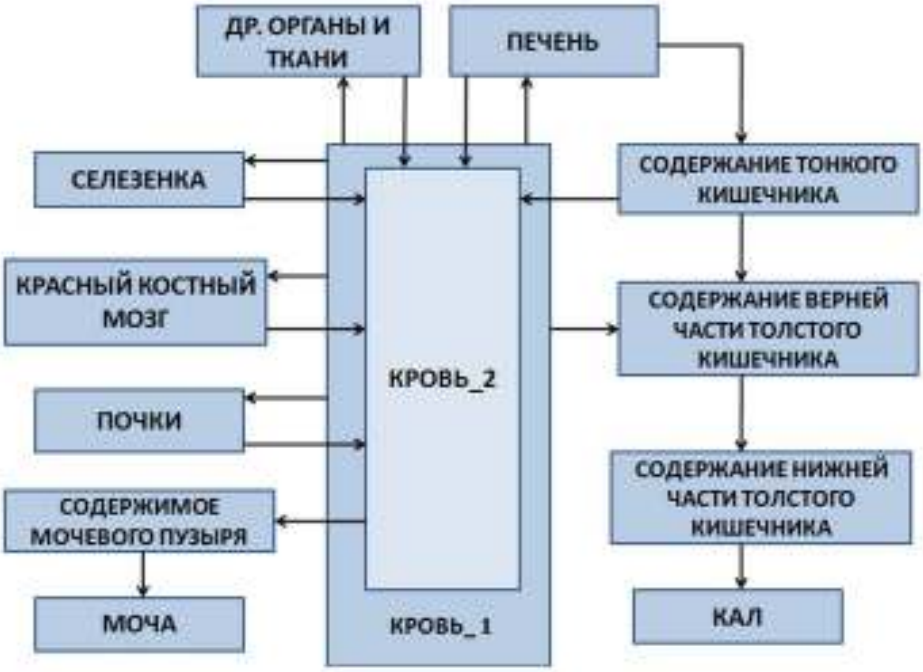


Рис. 4.2. Биокинетическая модель поведения ^{99m}Tc, связанного с фрагментами МАТ

Для ^{99m}Tc, обратно поступающего в кровоток из органов и тканей за счет биодеструкции МАТ, принималась упрощенная схема выведения из организма с мочой без повторного поглощения в органах. С учетом малого периода полураспада ^{99m}Tc и длительного периода удержания МАТ и их фрагментов в органах и тканях такое допущение не влияло на оценку доз облучения. Целью данного исследования является общая оценка радиационного облучения тканей и органов без привязки к конкретным моноклональным антителам или их фрагментам.

Для радионуклидов в ионной форме характерны достаточно высокие скорости перехода из плазмы крови в органы или ткани 10–100 сут$^{-1}$ (Leggett, 2008, 2012, 2013; ICRP, 2016, 2017). Для моноклональных антител скорости перехода существенно ниже, что приводит к их длительной циркуляции в кровяном русле и накоплению в опухолевых тканях. Типичное время полувыведения интактных МАТ из кровяного русла лежит в пределах 10–200 ч (Carrasquillo et al., 2011; Klibanov et al., 1988; Mould and Sweeney 2007, Dijkers et al., 2010). Наблюдается существенная зависимость скорости выведения препарата из кровяного русла в зависимости от его вводимой дозы (Tinianow et al., 2010). В ряде случаев имеет место комбинация быстрого и медленного выведения препарата из кровяного русла (Buchmann et al., 2003). Для фрагментов МАТ характерны более высокие скорости выведения препарата из кровяного русла (Vogel et al., 1993; Olafsen et al., 2005).

Поэтому, согласно усредненным данным, для расчетов были использованы следующие значения периодов полувыведения радиоактивного индикатора из кровотока в органы и ткани: 50 ч для интактных МАТ, 12 ч для фрагментов $F(ab)'_2$, 6 ч для фрагментов $F(ab)'_2$.

Сравнение поглощенных доз для ^{99m}Tc, связанного с интактными антителами и их фрагментами, производилось для следующих источников информации:

1. Данные Публикации МКРЗ 128 о характеристиках ^{99m}Tc, связанного с интактными антителами и фрагментами, рассчитанные с помощью программного обеспечения IDAC 1.0 (справочные данные).
2. Расчет для ^{99m}Tc, связанного с интактными антителами и фрагментами, с помощью программного обеспечения IDAC 2.1 с использованием указанного в Публикации МКРЗ 128 резидентного времени (табл. 4.1).
3. Расчет для ^{99m}Tc, связанного с интактными антителами и фрагментами, с помощью программного обеспечения IDAC 1.0 с использованием резидентного времени из расчетов программы WinAct на основе представленной биокинетической модели.
4. Расчет для ^{99m}Tc, связанного с интактными антителами и фрагментами, с помощью программного обеспечения IDAC 2.1 с использованием резидентного времени из расчетов программы WinAct на основе представленной биокинетической модели.

Сравнение различных моделей интактных МАТ и фрагментов представлено на рис. 4.3–4.5 (Mostafa et. al, 2019). В целом между расчетами с использованием IDAC 1.0 и IDAC 2.1 наблюдается небольшая разница из-за различий в характеристиках фантомов, используемых для каждой версии. Результаты расчетов по программе WinAct на основе представленных биокинетических моделей дают несколько отличающиеся значения распределения для поглощенной дозы, но эффективная доза хорошо согласуется с рассчитанной по Публикации МКРЗ 128. Это обусловлено тем, что программа WinAct рассчитывает резидентное время не только для основных органов, но и для ряда других органов, включенных в модель (ЖКТ). Следовательно, для расчета резидентного времени может быть рекомендована программа WinAct. В итоге выбранный подход обеспечил хорошую сходимость данных, полученных различными методами, и был реализован в дальнейшей работе.

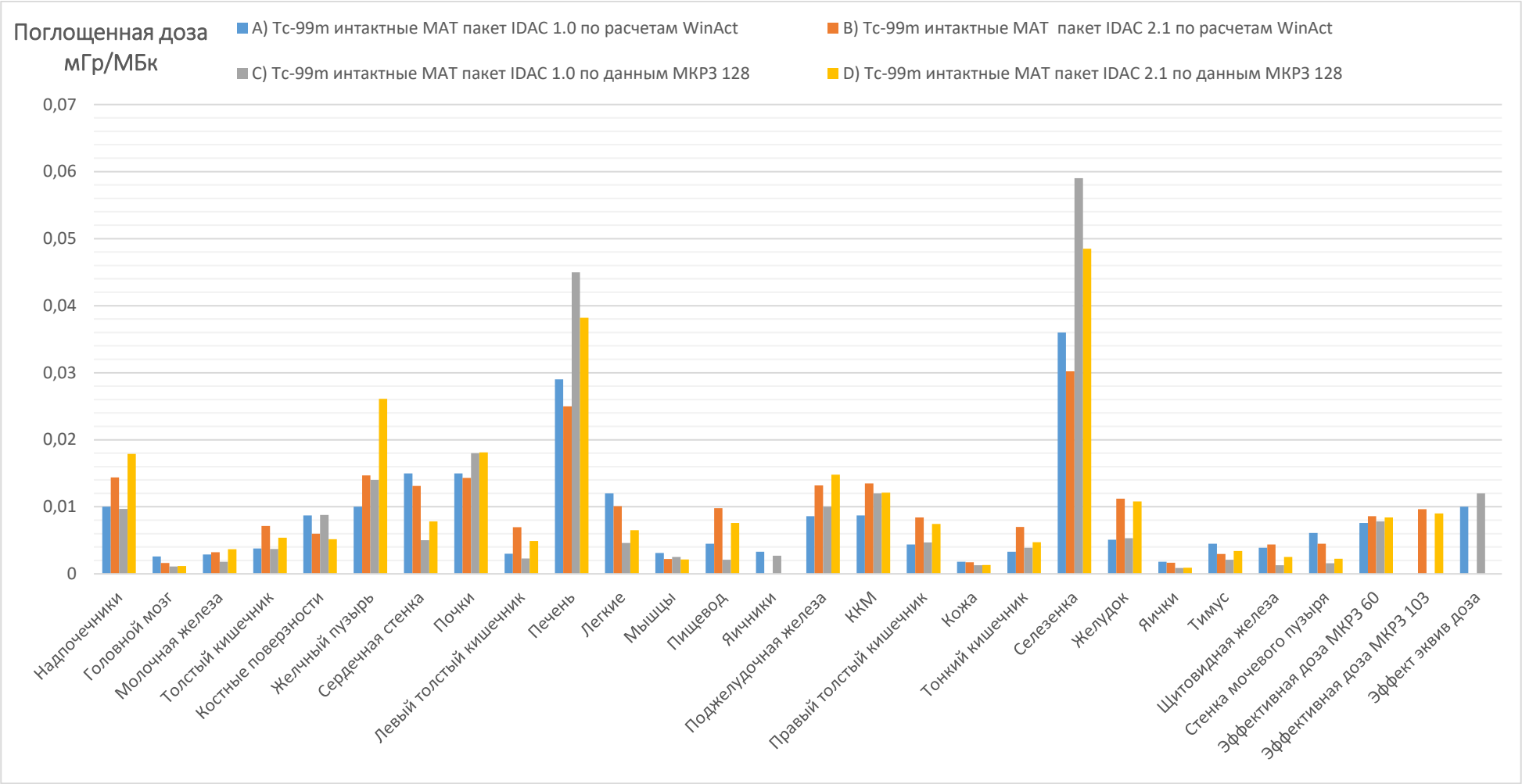


Рис. 4.3. Сопоставление доз на органы и ткани для интактных МАТ, меченных ^{99m}Tc, полученных при использовании различных подходов к расчетам и программных продуктов (Mostafa et. al, 2019)

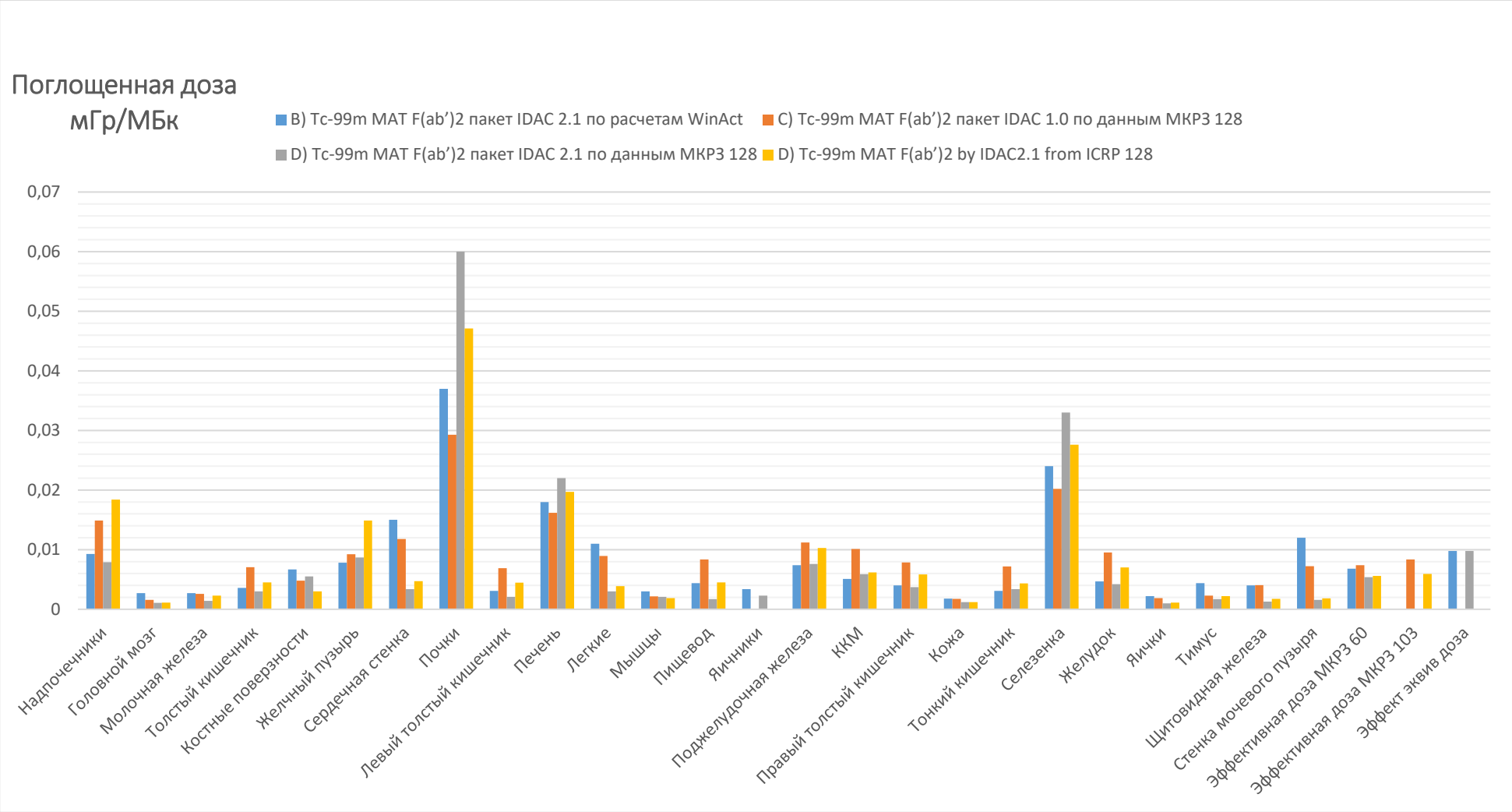


Рис. 4.4. Сопоставление доз на органы и ткани для фрагментов MAT $F(ab')_2$, меченных ^{99m}Tc, полученных при использовании различных подходов к расчетам и программных продуктов (Mostafa et. al, 2019)

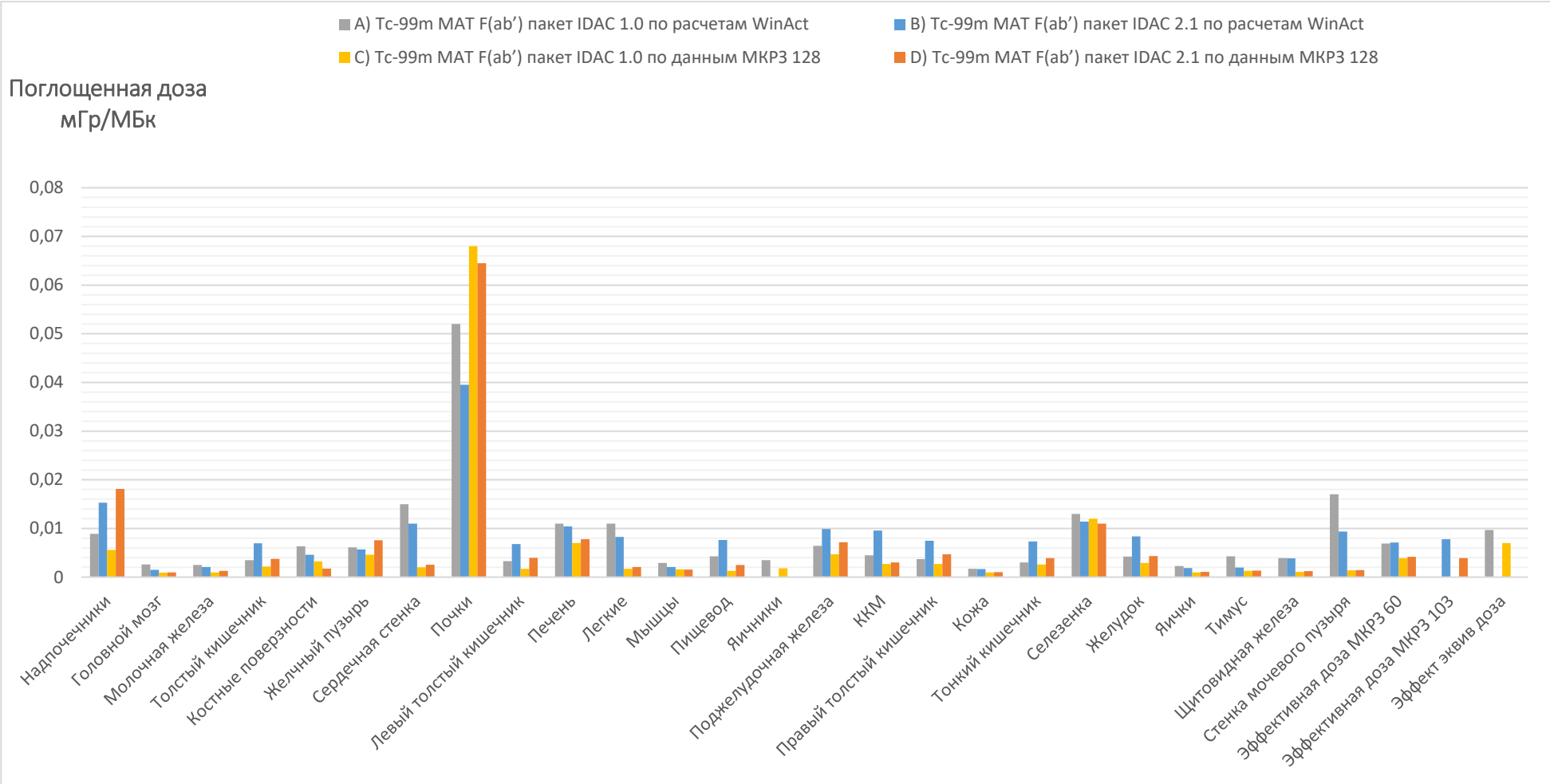


Рис. 4.5. Сопоставление доз на органы и ткани для фрагментов MAT F(ab′), меченных ^{99m}Tc, полученных при использовании различных подходов к расчетам и программных продуктов (Mostafa et. al, 2019)

4.2. Биокинетическая и дозиметрическая модель МАТ, меченных ^{89}Zr

Разработанные в предыдущем параграфе подходы были использованы для разработки биокинетической модели поведения в организме человека МАТ, меченных ^{89}Zr, а также для оценок доз на органы и ткани человека при диагностической ПЭТ-визуализации с использованием данных препаратов. Для использования любых радиофармпрепаратов требуется оценка поглощенной дозы в органах и тканях. К сожалению, очень мало данных по оценке доз при использовании МАТ, меченных ^{89}Zr. В публикации МКРЗ 128 (ICRP, 2015) представлены данные о динамике антител и их фрагментов, меченных радионуклидами ^{99m}Tc, ^{131}I, ^{111}In, ^{123}I, однако данные по ^{89}Zr отсутствуют. Однако следует отметить, что биологические скорости выведения радионуклидов из органа определяются не свойствами нуклидов, а свойствами носителя (МАТ), к которому они присоединены. Поэтому все коэффициенты биологического выведения ^{89}Zr для МАТ были приняты такими, как в Публикации МКРЗ 128 для ^{99m}Tc (табл. 4.1).

В связи с тем, что на начальном этапе данной работы задачей была общая оценка радиационных нагрузок на органы и ткани (без привязки к конкретным моноклональным антителам) в качестве исходных данных для расчетов было принято значение периода полувыведения радиофармпрепарата из кровяного русла в органы и ткани, равное 50 ч.

В поведении антител можно выделить некоторые общие черты. После внутривенной инъекции самая высокая активность наблюдается в органах с высокой сосудистой перфузией, а именно в печени, селезенке, костном мозге и почках (ICRP, 2015). Биокинетическая модель поведения ^{89}Zr, связанного с интактными антителами, аналогична биокинетической модели для ^{99m}Tc, представленной на рис. 4.1. Компартмент, из которого идет переход, был обозначен как «Кровь_1». Именно в него первоначально вводится соединение в виде меченых интактных МАТ. После поступления соединения в орган обратное выведение связано с метаболизмом антител и высвобождением радионуклида (ICRP, 2015). При этом в публикации (ICRP, 2015)

рекомендовано, рекомендовано использование биокинетической модели для пертехнетата после высвобождения из антител или их фрагментов ^{99m}Tc, а при высвобождении ^{111}In – биокинетической модели для индия в ионной форме. Наиболее используемой формой использования ^{89}Zr для мечения МАТ является его связывание с хелатными соединениями, из которых десферриоксамин B (ДФО) стал самым лучшим и часто используемым (Meijs et al., 1992). Zr-ДФО демонстрирует хорошую стабильность в отношении деметаллизации, освобождая менее чем 0,2% металла в плазме крови через 24 ч. Было показано, что Zr-ДФО выводится с высокой скоростью через почки и выделяется с мочой в течение нескольких минут. Поскольку цирконий остается связанным с хелатом, для описания выведения используется не схема, характерная для ионного циркония (ICRP, 2016), а схема, характерная для поведения хелатных комплексов. Традиционно хелатные комплексы используются для выведения плутония из организма, чье выведение более изучено. Поэтому выведение из органов и тканей уже идет не в компартмент «Кровь_1», а в «Кровь_2». Отметим, что данные два компартмента – это не две разные кровеносные системы, а факт того, что поведение соединения имеет разные закономерности при введении и выведении. Константы выведения хелатного комплекса взяты из работ (Khokhryakov et al., 2003; Щадилов и др. 2005).

Представленная на рис. 4.1 биокинетическая модель МАТ, меченных ^{89}Zr, была модифицирована с использованием реальных клинических данных (Zakaly et al., 2019). Основываясь на результатах реальной диагностики и применения препарата исследования (Lindenberg et al. 2017), в котором приводятся клинические результаты использования ^{89}Zr-панитумумаба, биокинетическая модель, представленная на рис. 4.1 была модифицирована (рис. 4.6). В модель были добавлены дополнительные компартменты (легкие, стенка сердца, кость и желудок) в связи с наличием для этих органов фактических экспериментальных данных по динамике активности для трех исследуемых пациентов.

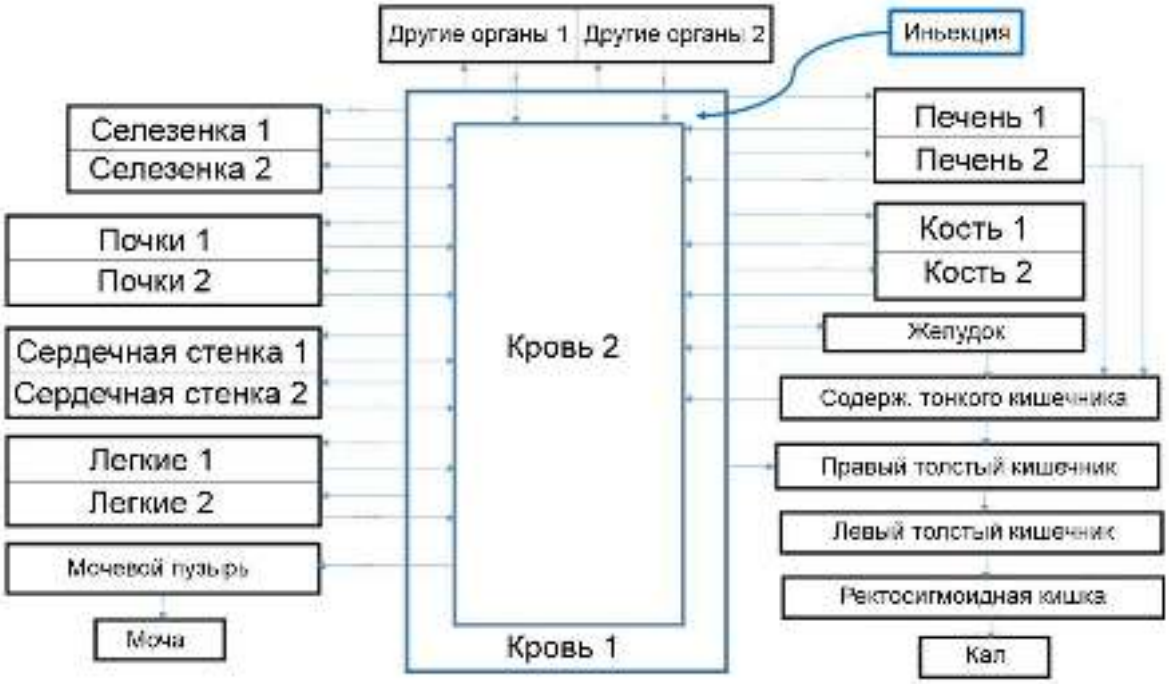


Рис. 4.6. Биокинетическая модель поведения ^{89}Zr, связанного с панитумумабом, основанная на клинических результатах (Lindenberg et al. 2017)

В работе (Lindenberg et al. 2017) измеренная активность органов и тканей трех пациентов была получена на ПЭТ-изображении трижды (через 12, 30 и 150 ч после введения). Период биологического полувыведения интактных МАТ из кровотока предполагался равным 50 ч, взятым в первой модели, и на основании опубликованных клинических результатов (Lindenberg et al. 2017) были оценены два значения периода биологического полувыведения из органов равные 18 и 138 ч.

Рассмотренная модель имеет тот недостаток, что основана на данных по очень ограниченному количеству пациентов (фактически, из трех описанных пациентов было возможно воспользоваться результатами только для двух). Поэтому была рассмотрена еще одна модель, использующая клинические данные, полученные на 20 пациентах (11 мужчин и 9 женщин) (Börjesson et al., 2009). По данным этого исследования, средний биологический период полувыведения нуклида из крови, основанный на клинических данных, составляет 65 часов, что близко к рассмотренному ранее предположению о периоде полувыведения, равному 50 ч. На основе этих клинических данных

(Börjesson et. al, 2009) была создана более простая биокинетическая модель для cMAb U36 (рис.4.7) (Zakaly et al., 2019).

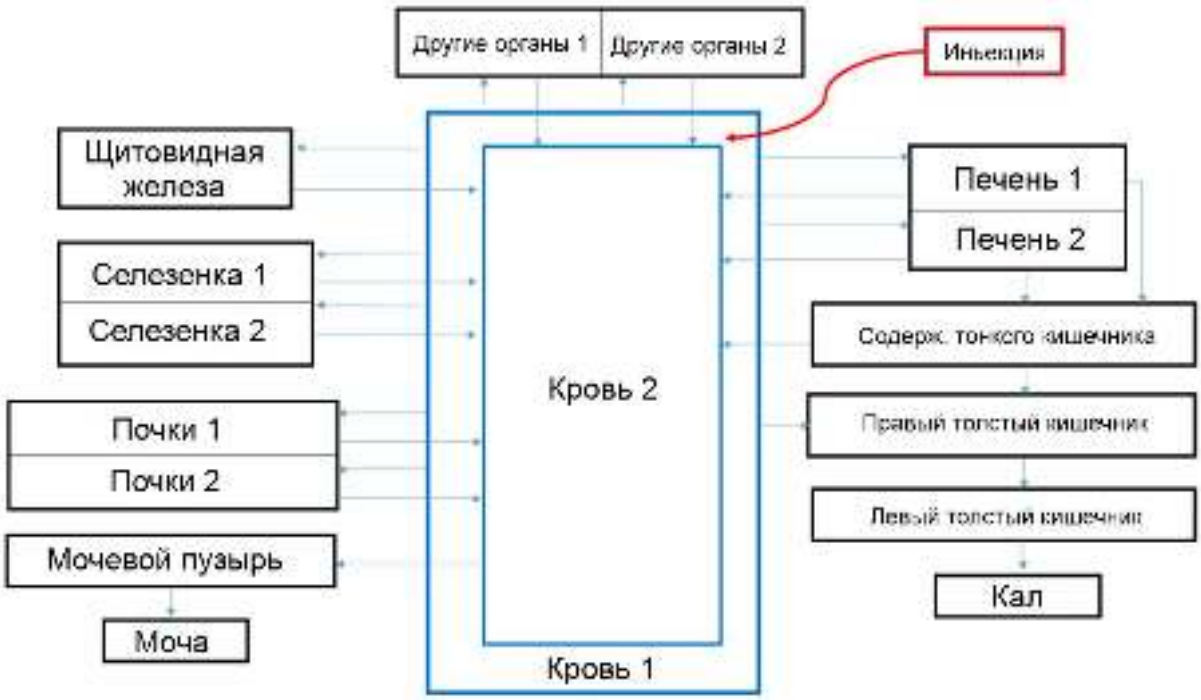


Рис.4.7. Биокинетическая модель поведения ^{89}Zr, ассоциированного с cMab U36, основанная на клинических результатах (Börjesson et al., 2009)

На рисунках 4.8 и 4.9 показана динамика активности в ряде органов и тканей, рассчитанная для интактных МАТ, меченных ^{89}Zr, рассчитанная с помощью программы WinAct по модели, представленной на рис. 4.1.

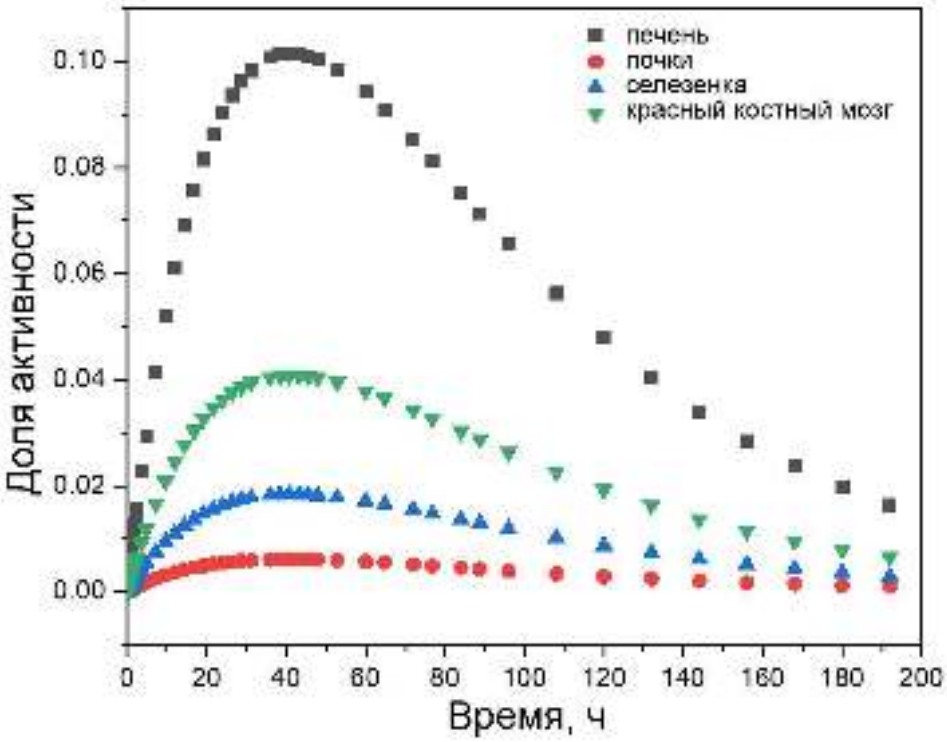


Рис. 4.8. Динамика активности интактных МАТ, меченных ^{89}Zr, для печени, селезенки, почек и красного костного мозга

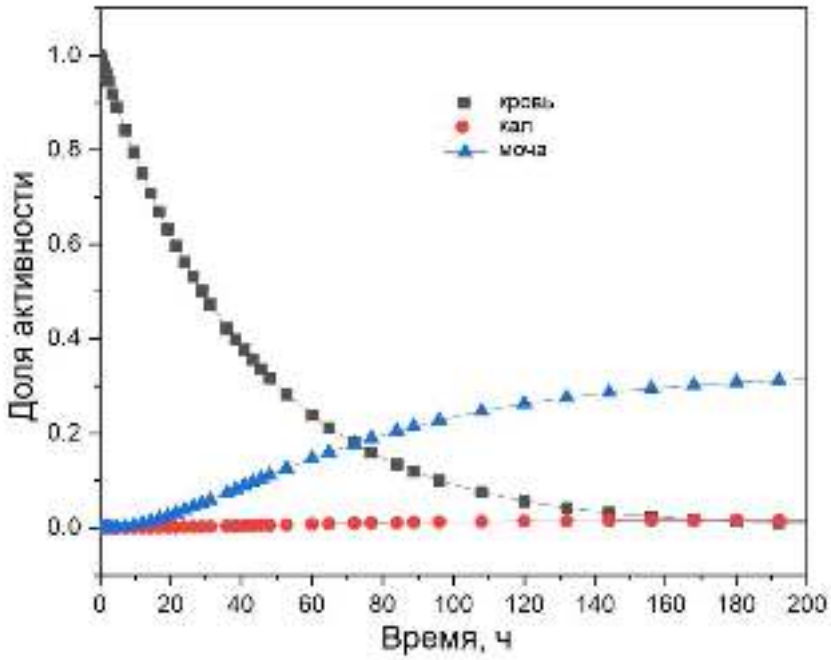


Рис. 4.9. Динамика активности интактных МАТ, меченных ^{89}Zr, в крови и кумулятивные функции выведения активности с калом и мочой

Для оценки уровня риска при облучении пациента за счет ведения РФП поглощенные дозы были рассчитаны для органов, в которых меченый

комплекс накапливается в наибольшей степени, а именно; почки, красный костный мозг, селезенка и печень. Поскольку изотоп ^{89}Zr сам распадается с испусканием γ-квантов и γ-кванты возникают в результате аннигиляции позитронов, то необходимо было рассчитать поглощенные дозы в соседних органах (органах-мишенях), на которые происходило радиационное воздействие от органов-источников. Инъекция МАТ вводится непосредственно в кровь, которая циркулирует по всему телу и в значительной степени в легких. Поэтому для легких также была сделана оценка поглощенной дозы. Данные по кумулятивной активности и численные значения дозовых коэффициентов для интактных МАТ, меченных ^{89}Zr, представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2

Значения резидентного времени и дозовых коэффициентов для интактных МАТ, меченных ^{89}Zr

Органы и ткани	Резидентное время, ч	Дозовые коэффициенты, мГр/МБк
Кровь	4,17E+01	–
Печень	1,23E+01	1,33E+00
Красный костный мозг	4,94E+00	8,24E-01
Другие органы и ткани	4,44E+00	–
Селезенка	2,22E+00	1,54E+00
Почки	7,42E-01	8,01E-01
Содержимое мочевого пузыря	6,64E-01	2,85E-01
Содержимое тонкой кишки	1,74E-03	4,36E-01
Содержимое левого толстого кишечника	3,94E-01	4,85E-01
Содержимое правого толстого кишечника	2,69E-01	5,33E-01
Легкое	–	6,60E-01
Стенка сердца	–	9,79E-01
Стенка желудка	–	6,75E-01
Семенники	–	1,16E-01
Тимус	–	1,92E-01
Щитовидная железа	–	2,93E-01
Язык	–	1,77E-01

Для визуализации опухолей с использованием МАТ панитумумаба, меченных ^{89}Zr, вводимая при инъекции активность варьируется от 37 до 75 МБк (Dijkers et al., 2010). При этом при использовании радиофармпрепаратов в виде интактных антител с активностью 75 МБк поглощенная доза в селезенке составила 115 мГр, а в печени – 100 мГр. На рис. 4.10 представлена зависимость поглощенных доз органами и тканями при различном периоде полувыведения $T_{1/2}$ активности из крови.

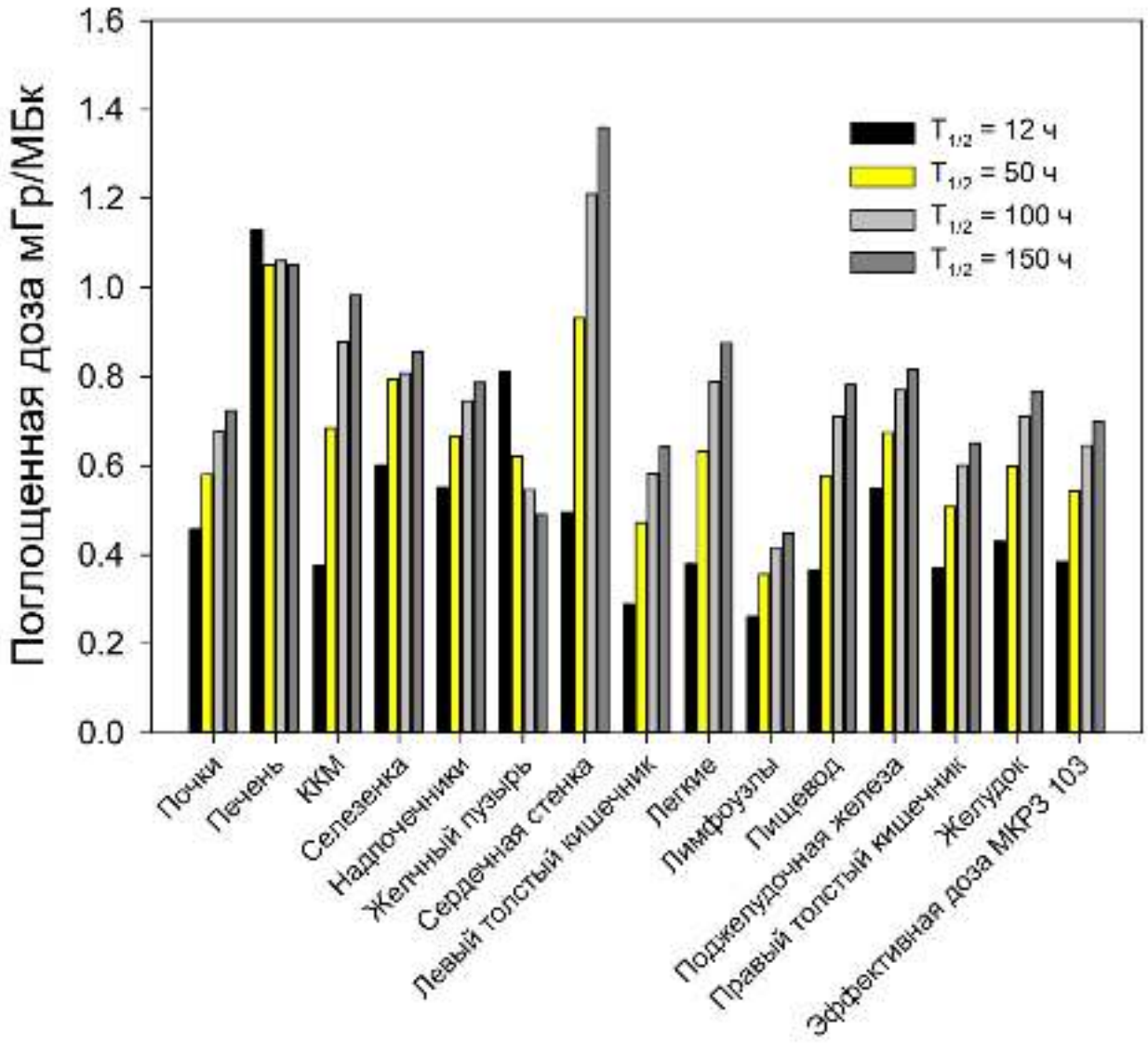


Рис. 4.10. Зависимость поглощенных доз органами и тканями при различном периоде полувыведения активности из крови (Zakaly et al., 2019)

Как видно из рис. 4.10, для печени не наблюдается достоверной зависимости поглощенных доз от периода полувыведения. Для других органов, где существенную роль играет облучение не только от депонированной активности, но и от циркулирующей через орган крови, разница достигает 30–40 %, а для некоторых органов, таких как красный костный мозг, сердечная стенка и легкие, значение поглощенной дозы при изменении периода полувыведения с 12 до 150 ч увеличилось примерно вдвое.

На рис. 4.11 показаны результаты сопоставления расчетов доз, проведенного с использованием двух рассмотренных выше подходов:

- Применение биокинетической модели и решение системы дифференциальных уравнений с использованием программного пакета WinAct.
- Прямой расчет резидентного времени на основе исходных параметров из Публикации МКРЗ 128.

В обоих случаях для расчета доз в органах и тканях использовалось программное обеспечение IDAC 2.1. Результаты выявили близкие значения поглощенных доз для всех органов, кроме печени, селезенки и желчного пузыря. По нашему мнению, программный пакет WinAct более точен при расчете кумулятивной активности, поскольку распределение доли радионуклида описывается и рассчитывается для органов не только для процессов поступления, как в модели ICRP, но и для процессов выведения.

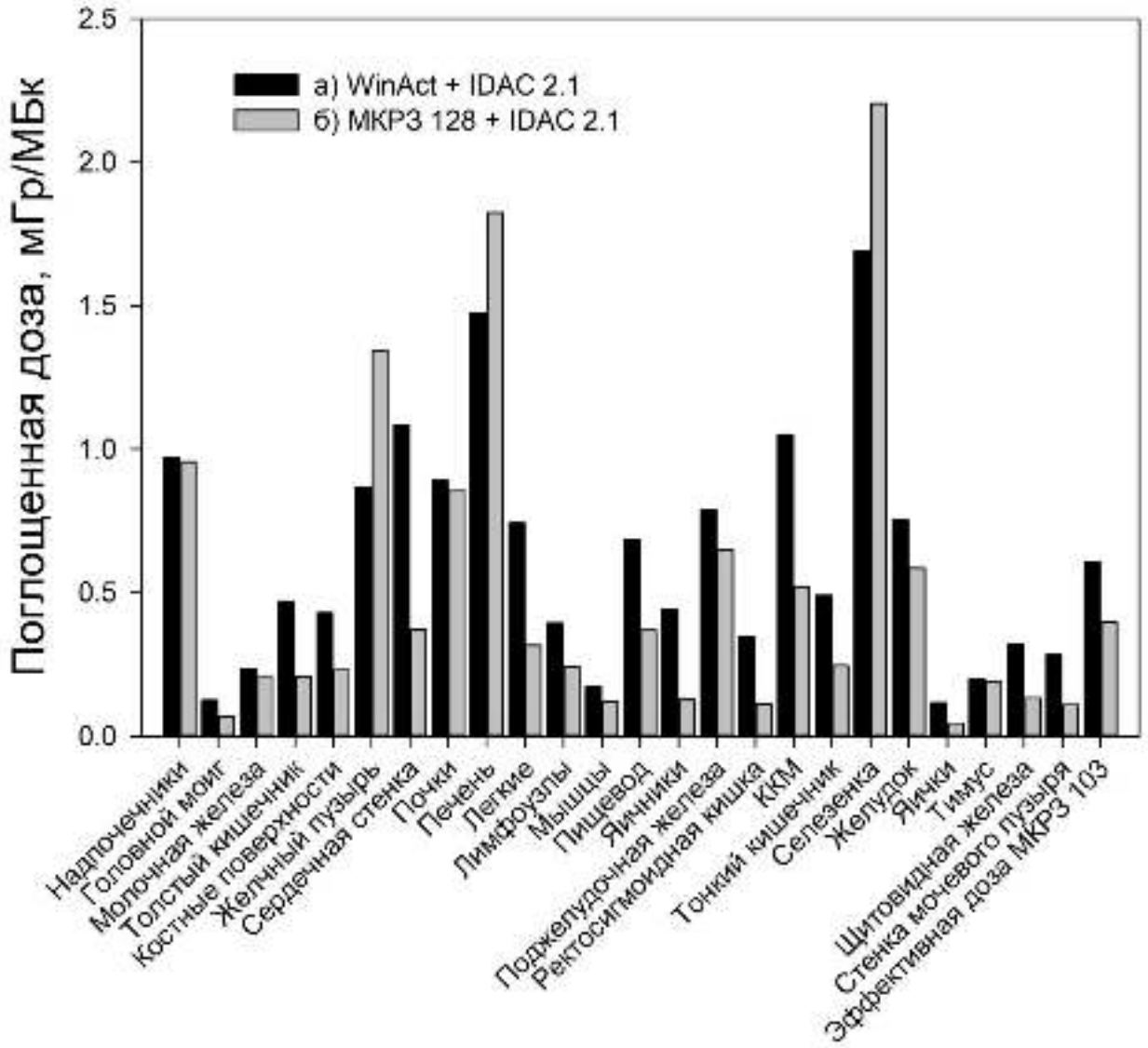


Рис. 4.11. Гистограммы предполагаемых поглощенных доз в органах для взрослых мужчин с использованием двух методов расчета: а – кумулятивная активность, рассчитанная программой WinAct и IDAC 2.1; б – кумулятивная активность рассчитывается непосредственно из данных по резидентному времени Публикации МКРЗ 128 и затем подставляется в IDAC 2.1

Поглощенные дозы для различных органов и тканей, рассчитанные с помощью разработанной на основании данных работы (Lindenberg et al., 2017) биокинетической модели приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3

Поглощенные дозы для различных органов и тканей, рассчитанные с помощью разработанной на основании данных работы (Lindenberg et al., 2017)

Органы или ткани	Резидентное время, ч	Дозовый коэффициент, мГр/МБк
Кровь	41,7	
Кость	0,13	
Надпочечники		6,64E-01
Другие органы и ткани	16,0	
Головной мозг		1,43E-01
Молочные железы		2,28E-01
Стенка толстого кишечника		4,58E-01
Поверхность кости		3,12E-01
Хрусталик глаза		7,77E-02
Стенка желчного пузыря		6,21E-01
Стенка сердца	0,05	9,31E-01
Почки	0,15	5,80E-01
Содержание левого толстого кишечника	0,44	
Стенка левого толстого кишечника		4,72E-01
Печень	8,36	1,05E+00
Легкое	0,15	6,31E-01
Лимфатические узлы		3,56E-01
Мышцы		1,73E-01
Пищевод		5,76E-01
Поджелудочная железа		6,74E-01
Гипофиз		1,16E-01
Простата		1,81E-01
Стенка ректосигмоидной кишки		3,31E-01
Красный (активный) костный мозг		6,85E-01
Содержание правого толстого кишечника	0,30	
Стенка правого толстого кишечника		5,08E-01
Слюнные железы		1,07E-01
Кожа		1,46E-01
Содержимое тонкого кишечника	0,013	
Стенка тонкой кишки		4,27E-01
Селезенка	0,62	7,94E-01
Стенка желудка	0,0032	5,98E-01
Семенники		1,58E-01

Продолжение таблицы 4.3

Щитовидная железа		3,00E-01
Мочеточники		2,22E-01
Содержимое мочевого пузыря	0,64	–
Стенка мочевого пузыря		3,01E-01
Эффективная доза по МКРЗ 60 [мГр/МБк]		4,53E-01
Эффективная доза по МКРЗ 103 [мГр/МБк]		5,42E-01

Самые высокие дозы создаются на печень, стенку сердца, селезенку, красный (активный) костный мозг, поджелудочную железу, надпочечники, стенку желчного пузыря, почки и стенку толстого кишечника.

В исследовании (Lindenberg et al., 2017) резидентное время было получено напрямую при проведении диагностики человека. Эти данные в дальнейшем были использованы для расчета дозы, поглощенной органом, с помощью программы OLINDA 1.1 (Lindenberg et al., 2017).

В настоящей работе поглощенная доза рассчитывалась с помощью IDAC 2.1 непосредственно по резидентному времени, приведенному в исследовании (Lindenberg et al., 2017), и результаты сравнивались с результатами, полученными из модифицированной модели с использованием WinAct 1.1 и программы IDAC. 2.1. Результаты были впоследствии сопоставлены с результатами OLINDA 1.1, упомянутыми в статье (Lindenberg et al, 2017) (рис. 4.12).

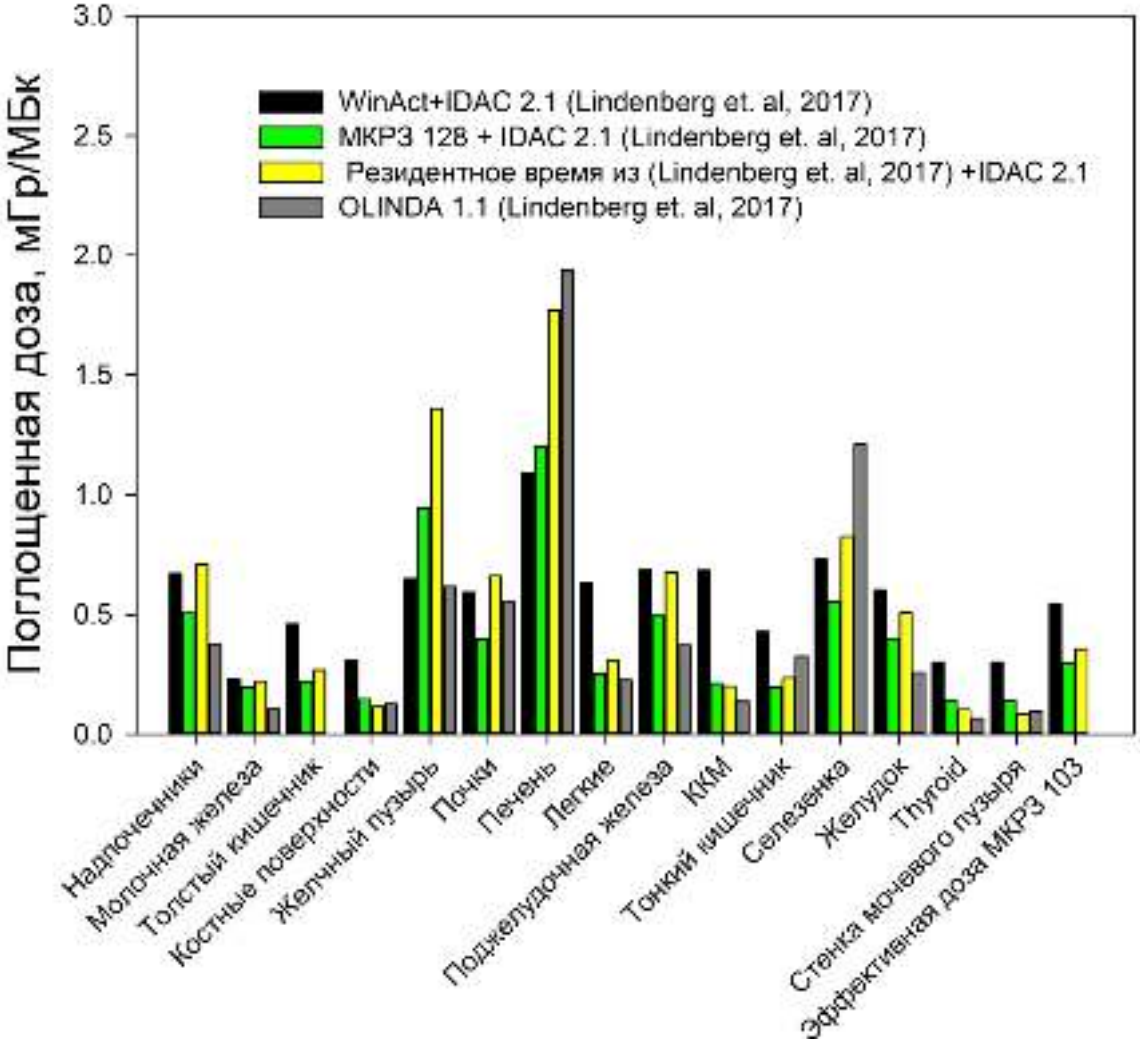


Рис. 4.12. Сравнение поглощенной дозы от МАТ Zr-89 для взрослых мужчин с использованием четырех методов расчета (Zakaly et. al, 2019)

При оценке эффективной дозы наблюдалось хорошее согласие между результатами разработанной модели и результатами, полученными напрямую (Lindenberg et al, 2017) с использованием OLINDA 1.1. Для печени, исходя из резидентного времени, указанного в исследовании, результаты были практически одинаковыми как в расчетах по OLINDA 1.1, так и по IDAC 2.1.

Поэтому можно сделать вывод, что модифицированная биокинетическая модель хорошо согласуется с прямыми измерениями, проводимыми на пациентах, и может рассматриваться как первая стадия дозиметрического моделирования моноклональных антител, меченных ^{89}Zr.

При анализе реальных клинические данных по 20 пациентам (11 мужчин и 9 женщин) (Börjesson et al 2009) была создана третья простая биокинетическая модель (рис. 4.7), по которой также были рассчитаны и сопоставлены поглощенные дозы. В этой модели период полувыведения нуклида из крови взят из клинических данных и равен 65 ч.

В табл. 4.4 представлено сопоставление между моделью, полученной по результатам (Börjesson et al., 2009), и моделью, основанной на результатах (Lindenberg et al, 2017), результатами расчетов для интактных МАТ на основе модели ICRP и данными прямых измерений и расчетов по программе OLINDA в (Börjesson et al 2009). Эти две модели хорошо согласуются друг с другом, и модель, основанная на результатах (Lindenberg et al, 2017), подтверждается несмотря на то, что количество пациентов в клинических результатах невелико.

Модель, основанная на результатах (Börjesson et al., 2009), подтвердилась полученными результатами с использованием программы OLINDA за исключением красного костного мозга и щитовидной железы.

Сравнение двух разработанных моделей выполнено для панитумумаба, меченного ^{89}Zr, приведено на рис. 4.13. Для всех органов и тканей значения поглощенных доз, рассчитанных по различным моделям, согласуются между собой на уровне ~95 %.

Таблица 4.4.

Сравнение поглощенных доз мГр/МБк при введении МАТ ^{89}Zr для взрослых мужчин с использованием трех различных моделей и носителей

Соединение	Zr-89 Интактные МАТ	Zr-89 Panitumumab	Zr-89 cMab-U36	Zr-89 cMab-U36
Модель расчета	ICRP-128 WinAct+IDAC T_{blood}=65 h	Lindenberg et al 2017 WinAct+IDAC T_{blood}=65 h	Borjesson et al 2009 WinAct+IDAC T_{blood}=65 h	Borjesson et al 2009 OLINDA 1.1
Органы				
Надпочечники	0,85	0,69	0,62	--
Головной мозг	0,12	0,15	0,16	--
Молочная железа	0,24	0,23	0,22	--
Стенка толстого кишечника	0,50	0,49	0,48	--
Поверхность кости	0,37	0,34	0,35	--
Стенка желчного пузыря	0,77	0,59	0,36	--
Стенка сердца	1,08	1,03	1,03	--
Почки	0,81	0,62	0,61	0,82
Стенка левого толстого кишечника	0,53	0,52	0,50	--
Печень	1,30	1,04	0,74	1,25
Легкое	0,72	0,68	0,75	0,63
Мышцы	0,16	0,18	0,19	--
Пищевод	0,67	0,62	0,62	--
Поджелудочная железа	0,79	0,71	0,62	--
Красный (активный) костный мозг	0,88	0,76	0,76	0,07
Стенка правого толстого кишечника	0,57	0,54	0,50	--
Кожа	0,14	0,15	0,16	--
Стенка тонкого кишечника	0,47	0,46	0,46	--
Селезенка	1,48	0,82	0,66	0,67
Стенка желудка	0,71	0,64	0,59	--
Семенники	0,13	0,16	0,18	--
Щитовидная железа	0,32	0,32	0,39	0,91
Стенка мочевого пузыря	0,28	0,30	0,31	--
Эффективная доза МКРЗ 60 [мЗв / МБк]	0,55	0,48	0,49	--
Эффективная доза МКРЗ 103 [мЗв / МБк]	0,64	0,58	0,57	0,53

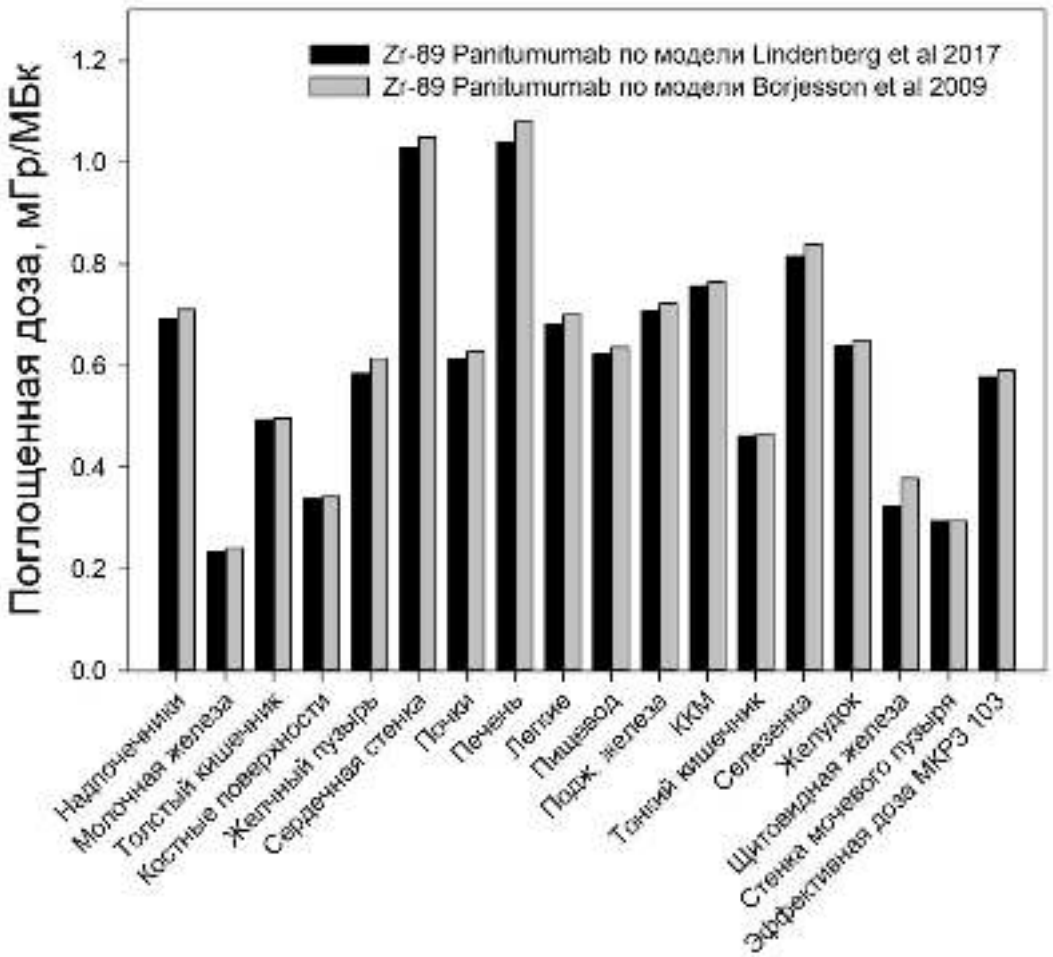


Рис. 4.13. Сравнение двух разработанных моделей на основе клинических результатов для панитумумаба, меченного ^{89}Zr

По результатам проведенных расчетов можно сделать следующие выводы.

1. Рассмотрена динамика поведения в организме радиофармпрепарата на основе антител, меченных ^{89}Zr, и построены биокинетические модели. Установлены зависимости активности препарата в органах и тканях от времени после поступления в организм, выявлены наиболее облученные органы, рассчитаны дозовые коэффициенты.
2. Созданы модели, разработанные на основе недавно опубликованных по клиническим данным пациентов, которым вводили меченные ^{89}Zr моноклональные антитела.

3. Разработанная биокинетическая модель хорошо согласуется с результатами прямых измерений и может считаться первым шагом для моделирования дозиметрии изотопа ^{89}Zr в радиофармацевтических препаратах.
4. При использовании радиофармпрепаратов в виде интактных антител с активностью 75 МБк поглощенная доза в селезенке будет 115 мГр, в печени 100 мГр и 100 мГр в почках.
5. Рекомендуемое значение биологического периода полувыведения из крови составляет 65 ч на основании клинических результатов для меченных ^{89}Zr cMab-U36 и панитумумаба.
6. Разработанные модели могут быть рекомендованы для использования в расчетах доз радиофармацевтических препаратов.

Полученные результаты подтверждают второе защищаемое положение:

2. Разработанные биокинетические модели поведения моноклональных антител, меченных радионуклидом ^{89}Zr, адекватно описывают поведение РФП и формирование дозовых нагрузок на органы и ткани при их введении в организм человека.

4.3. Биокинетическая и дозиметрическая модель МАТ, меченных ^{177}Lu

Как и в ситуации, связанной с моделированием поведения МАТ, меченных ^{89}Zr, на первом этапе исследований, посвященных анализу динамики МАТ, меченных ^{177}Lu, не делался акцент на каком-либо конкретном типе моноклональных антител. Были выполнены расчеты динамики МАТ, меченных ^{177}Lu, с использованием биокинетических моделей для интактных МАТ и их фрагментов, которые представлены на рис. 4.1 и 4.2.

Расчеты были выполнены для трех типов препаратов: интактных антител, а также фрагментов антител F(ab)'2 и F(ab)', меченных ^{177}Lu. Данные о резидентном времени нахождения радионуклида в органах и тканях

использовались в качестве входных данных для программы внутренней дозиметрии IDAC 2.1. На рисунках 4.14–4.15 показана зависимость активности радиофармпрепарата в различных органах от времени после внутривенного введения.

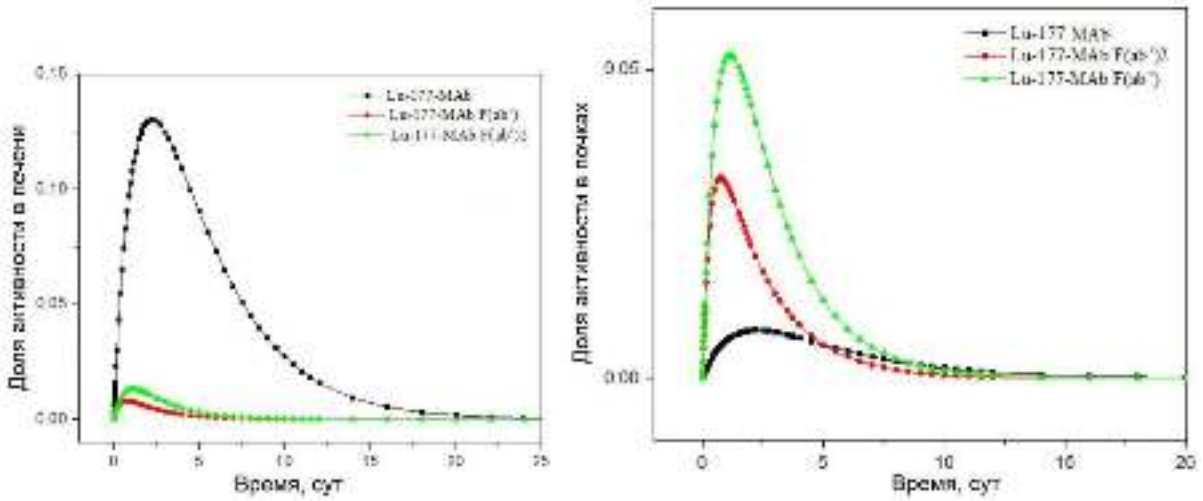


Рис. 4.14. Зависимость активности РФП в печени и почках от времени после внутривенного введения

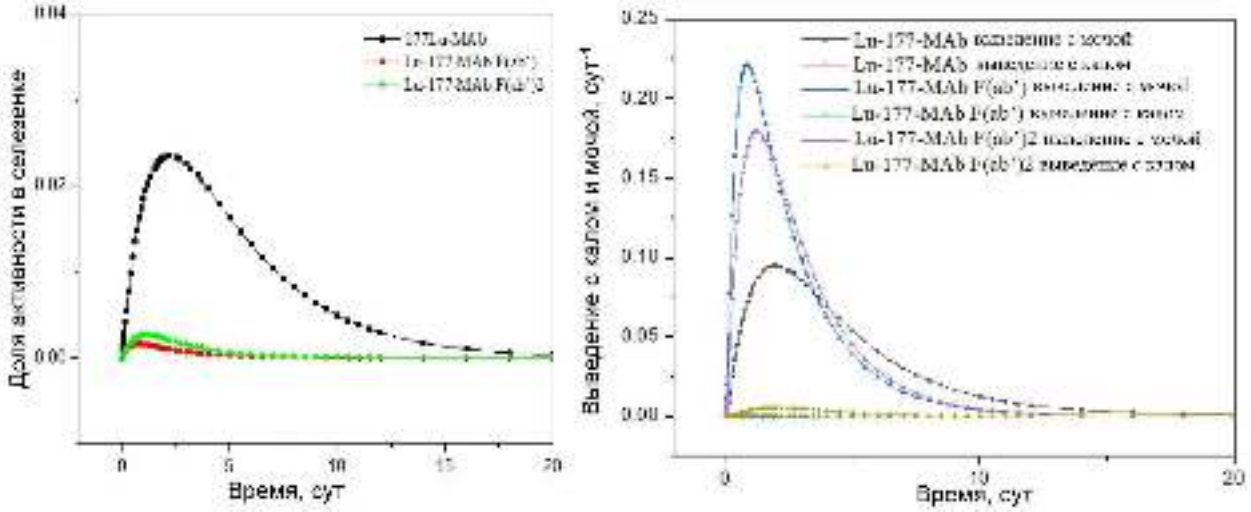


Рис. 4.15. Зависимость активности РФП в селезенке и динамика выведения с калом и мочой от времени после внутривенного введения

Из рис. 4.14–4.15 видно, что фрагменты МАТ, меченные ^{177}Lu, характеризуются как более быстрым накоплением в органах, так и более быстрым выведением радионуклида по сравнению с интактным МАТ. Для оценки потенциальной угрозы для пациента от воздействия радиофармпрепаратов были рассчитаны поглощенные дозы для органов с максимальным накоплением меченого комплекса: почки, красный костный

мозг, селезенка и печень. Расчеты были выполнены по аналогии с расчетами для интактных МАТ и их фрагментов, меченных ^{89}Zr (раздел 4.2). В результате были оценены поглощенные дозы на органы и ткани. Данные по дозовым коэффициентам для органов и тканей представлены на рис. 4.16.

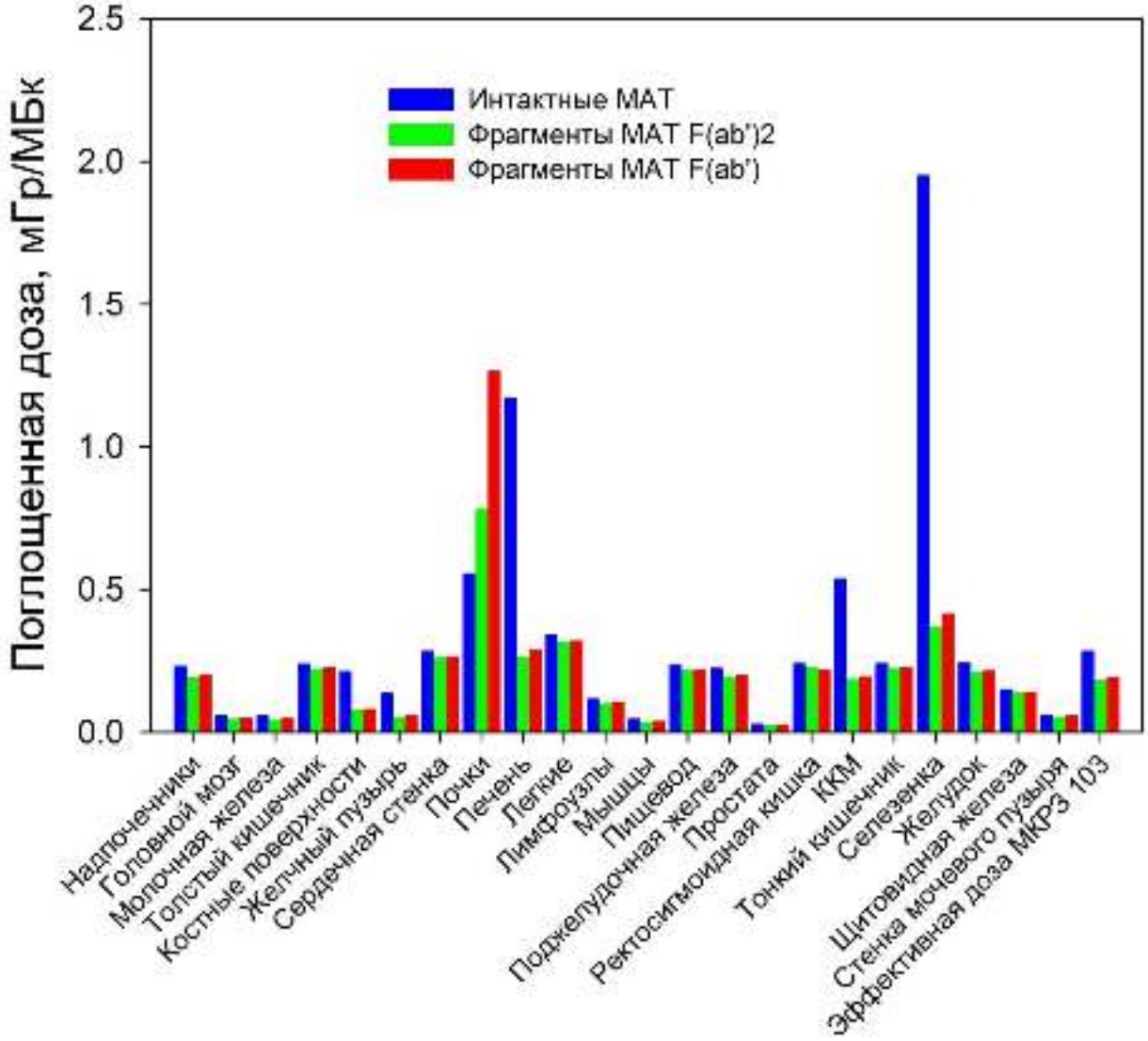


Рис. 4.16. Дозы на органы и ткани при внутривенном введении интактных МАТ и их фрагментов, меченных ^{177}Lu

Полученные данные могут быть использованы для предварительных оценок поглощенных доз на здоровые органы и ткани при использовании интактных МАТ и их фрагментов, меченных ^{177}Lu в терапевтических целях. Однако существенно больший интерес представляют расчеты динамики конкретных МАТ и в особенности оценки поглощенных доз на основной

объект, представляющий интерес, – опухоль. Отношение поглощенных доз на опухоль к поглощенным дозам в здоровых органах и тканях будет определять эффективность того или иного РФП.

Первоначальные результаты доклинических данных были получены из различных публикаций (Tijink et.al., 2008; Almqvist et. al., 2006). Результаты биологического распределения радиофармпрепаратов в организме мыши или человека относительно подробно описаны в литературе. Как правило, такие результаты представляют в виде графиков, таблиц или гистограмм. В случае таблиц никаких дополнительных шагов для обработки не требуется (Repetto-Llamazares et. al., 2013). Если результаты были представлены в виде графиков или гистограмм, результаты оцифровывались с помощью программы (GetData Graph Digitizer 2.26 Rus Portable) для получения численных значений. Результаты представлены в табл. 4.5 и 4.6 (Repetto-Llamazares et. al., 2013). Полученные результаты представляют собой зависимость % ID/кг от времени после инъекции. На основании собранных литературных источников данных стало возможным найти константы перехода из крови в органы и наоборот.

Таблица 4.5

Биораспределение (% ID/г) ^{177}Lu-ритуксимаба и ^{177}Lu-тетуломаба у голых мышей без ксенотрансплантатов (Repetto-Llamazares et al,. 2013)

Время, ч	Кровь	Легкие	Печень	Селезенка	Почки	Бедренная кость	Череп	Лимфоузлы
^{177}Lu-ритуксимаб								
1	22	6	7	7	7	2,4	3	3
24	14	6	5	5	5	2	4	7
48	9	4	5	4	4	1,7	3	4,9
144	7	3	3,4	5	3	2	2	2,4
^{177}Lu-тетуломаб								
1	26	7	11	6	7	2,3	3	2
24	14	5	7	3,5	4	3	4	8
48	14	4	4,5	5	4,2	2	3	5
144	15	5	5	7	4	3	3	6

Таблица 4.6.

Результаты оцифровки гистограмм (Repetto-Llamazares et al., 2013)

Удельная активность Lu-ритуксимаб кБк/г							
Время, ч	Кровь	Легкие	Сердце	Пе-чень	Селе-зенка	Почки	Желу-док
1	375	80,0	88,21	63,5	55,4	65,6	12,3
6	139	49,2	38,97	43,0	32,8	43,0	8,21
20	123	45,1	34,87	53,3	32,8	45,1	6,15
48	82	38,9	28,72	43,0	30,7	34,8	6,15
144	18	8,2	6,15	24,6	12,3	12,3	2,05
336	4,1	2,0	2,05	6,15	4,10	2,05	2,05
Время, ч	Тонкий кишечник	Толстый кишечник	Бедренная кость	Череп	Мозг	Лимфо-узлы	Опухоль
1	20,5	10,2	14,3	24,6	6,15	28,7	28,7
6	14,3	10,2	10,2	8,21	4,10	34,8	38,9
20	14,3	8,2	12,3	22,6	2,05	38,9	73,8
48	12,3	6,1	10,2	20,5	2,05	45,1	157,9
144	8,21	4,10	4,10	4,10	2,05	20,5	67,6
336	4,10	2,05	2,05	2,05	2,05	4,10	30,7

Продолжение табл. 4.6

Удельная активность ^{177}Lu-тетуломаб, кБк/г							
Время, ч	Кровь	Легкие	Сердце	Печень	Селезенка	Почки	Желудок
1	262,6	80,8	62,6	80,8	48,5	72,7	10,1
6	173,7	54,5	42,4	64,6	38,3	50,5	12,1
20	155,6	48,4	38,3	58,5	36,3	50,5	18,2
48	98,9	36,3	28,2	58,6	32,3	38,3	8,08
144	38,3	18,1	14,1	32,3	22,2	18,1	4,04
336	4,04	2,02	2,02	10,1	6,06	2,02	2,02
Время, ч	Тонкий кишечник	Толстый кишечник	Бедренная кость	Череп	Мозг	Лимфоузлы	Опухоль
1	18,1	10,1	16,1	24,2	4,04	22,2	26,3
6	16,1	12,1	12,1	18,2	6,06	58,5	56,6
20	14,1	8,08	18,1	26,3	6,06	58,5	131,3
48	12,1	8,08	10,1	18,2	4,04	58,5	153,5
144	4,04	4,04	4,04	8,08	2,02	16,1	58,6
336	2,02	2,02	2,02	2,02	2,02	4,04	34,3

На основании полученных данных была построена модифицированная модель поведения МАТ, меченных ^{177}Lu (рис. 4.17). Параметры данной модели представлены в табл. 4.7. При расчетах, при переходе от данных по лабораторным животным к человеку, были приняты во внимание различия в массах органов для мужчин и женщин, в связи с чем значения резидентного времени и, соответственно, поглощенных доз различались. На величину поглощённой дозы в органе также влияло использование различных фантомов для мужчин и женщин в программе IDAC 2.1.

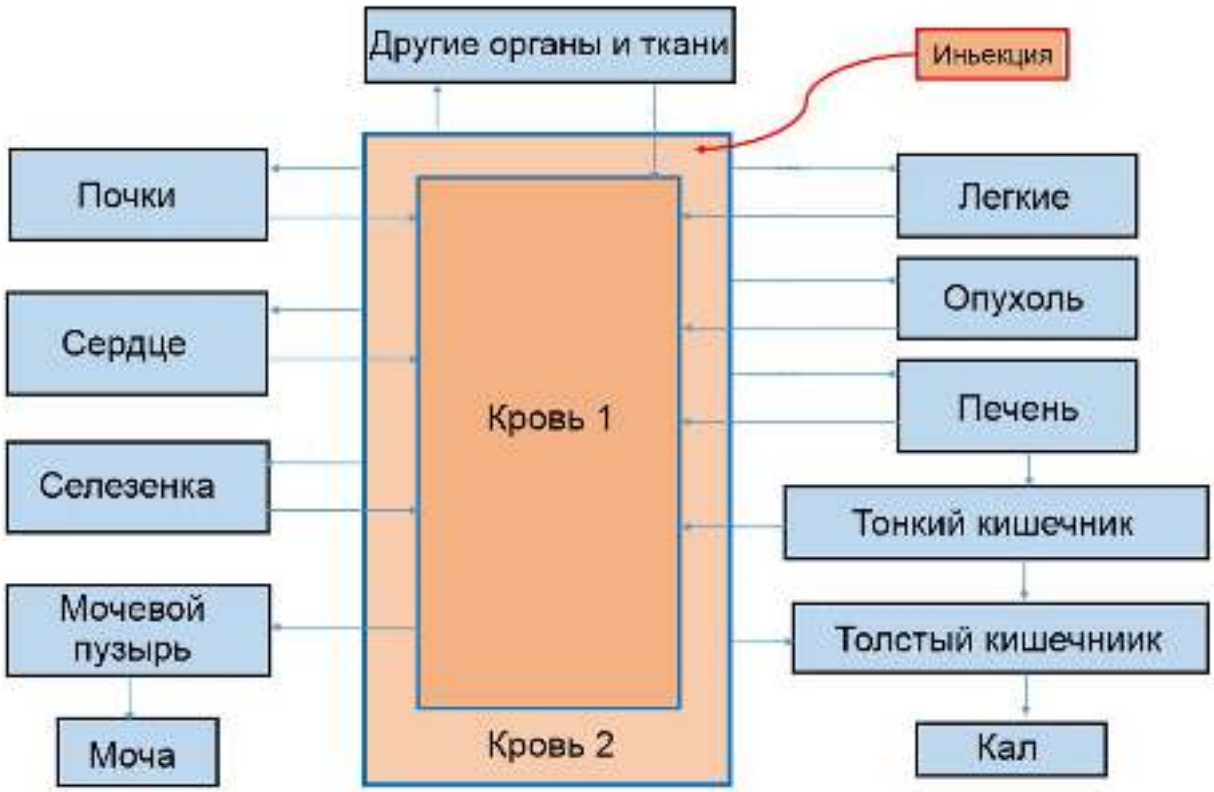


Рис. 4.17. Модифицированная модель поведения МАТ, меченных ^{177}Lu

Для четырех представляющих интерес моноклональных антител, меченных ^{177}Lu, – ритуксимаба (ксенотрансплантат лимфомы), тетуломаба (ксенотрансплантат лимфомы) (Repetto-Llamazares et al., 2013), цетуксимаба (Tijink et. al., 2008) (рецептор эпидермального фактора роста) и huA3 (колоректальный рак) (Almqvista et. al., 2006), на рис. 4.18 показано удержание различных РФП в крови и основных органах (печень, почки, легкие, селезенка и опухоль). Поглощенные дозы в мГр/МБк для меченных ^{177}Lu МАТ ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и huA33 в различных органах и тканях, а также на опухоль объемом 1 см^3 представлены в табл. 4.8. На рис. 4.19 представлены отношения поглощенных доз опухоль/орган для различных МАТ, меченных ^{177}Lu. Перечень представленных органов соответствует перечню на рис. 3.9.

Таблица 4.7

Коэффициенты перехода (сут$^{-1}$) биокинетической модели, описывающей поведение различных МАТ, меченных ^{177}Lu

^{177}Lu- ритуксимаб			
Орган	Переход из органа в кровь	Переход из крови в орган (мужчины)	Переход из крови в орган (женщины)
Легкие	0,254	0,85	1,02
Сердце	0,59	0,6	0,51
Печень	0,05	4,64	4,49
Селезенка	0,115	0,51	0,46
Почки	0,134	1,27	1,09
Желудок	0,182	0,12	0,12
Тонкий кишечник	0,017	0,11	0,13
Толстый кишечник	0,048	0,04	0,04
Скелет	0,235	0,92	0,75
Мозг	0,002	0,09	0,07
Лимфоузлы	0,094	0,08	0,08
Опухоль	0,11	0,66	0,66
^{177}Lu- тетуломаб			
Кровь	0,432	0,432	0,432
Легкие	0,182	0,86	0,71
Сердце	0,182	0,43	0,36
Печень	0,139	5,9	5,7
Селезенка	0,024	0,45	0,4
Почки	0,132	1,4	1,21
Желудок	0,398	0,61	0,61
Тонкий кишечник	0,218	0,1	0,12
Толстый кишечник	0,161	0,04	0,04
Скелет	0,57	0,94	0,77
Мозг	0,13	0,06	0,05
Лимфоузлы	0,216	0,57	0,57
Опухоль	0,187	0,42	0,42

Продолжение таблицы 4.7

^{177}Lu- цетуксимаб			
Орган	Переход из органа в кровь	Переход из крови в орган (мужчины)	Переход из крови в орган (женщины)
Кожа	0,12	1,67	0,98
Сердце	0,29	0,17	0,10
Легкие	0,19	0,33	0,27
Печень	0,06	5,98	4,01
Селезенка	0,14	0,25	0,16
Почки	0,19	0,48	0,29
Мышцы	0,23	4,49	2,27
Бедренная кость	0,14	0,15	0,08
Толстый кишечник	0,21	0,05	0,04
Желудок	0,19	0,11	0,08
Опухоль	0,103	1,39	1,39
^{177}Lu-huA33			
Сердце	0,600	0,358	0,211
Легкие	0,312	0,627	0,523
Печень	0,408	4,507	3,029
Селезенка	0,146	0,482	0,301
Поджелудочная железа	0,384	0,109	0,076
Почки	0,408	1,299	0,776
Желудок	0,312	0,179	0,125
Тонкий кишечник	0,456	0,142	0,118
Толстый кишечник	0,408	0,079	0,066
Кожа	0,139	2,482	1,454
Мышцы	0,190	5,894	2,979
Скелет	0,132	3,691	2,107
Слюнные железы	0,137	0,044	0,030
Опухоль	0,098	0,360	0,360

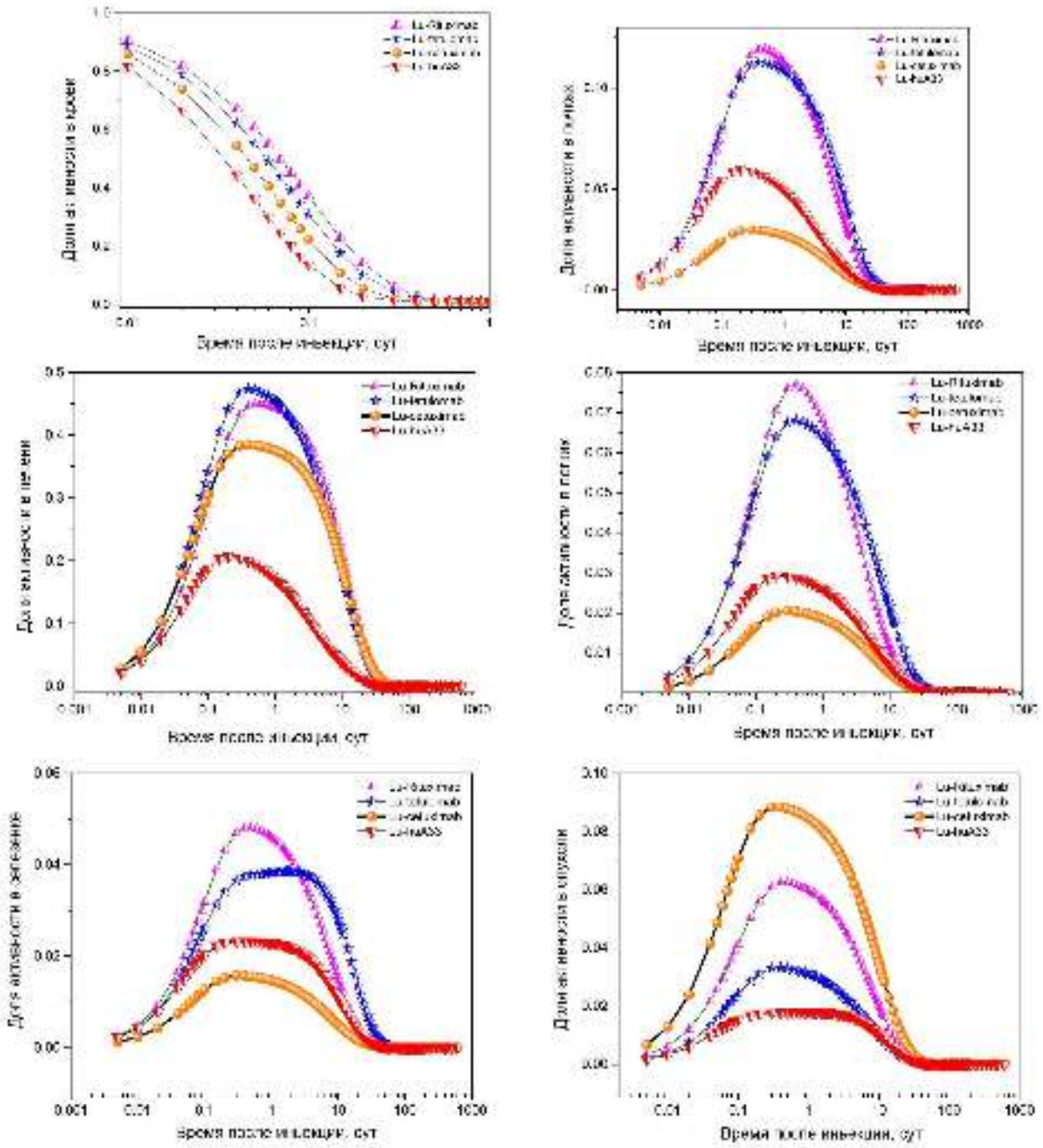


Рис. 4.18. Доля активности меченных ^{177}Lu МАТ ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и huA33 как функции времени для различных органов и тканей

Таблица 4.8

Поглощенные дозы (мГр/МБк) для меченных ^{177}Lu МАТ ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и huA33 в различных органах и тканях (Zakaly et al.,, 2020)

Органы и ткани	Lu-ритуксимаб		Lu-тетуломаб		Lu-цетуксимаб		Lu-huA33	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Надпочечники	0,12	0,17	0,14	0,18	0,07	0,12	0,06	0,08
Головной мозг	0,38	0,43	0,14	0,15	0,00	0,01	0,02	0,04
Молочная железа	0,02	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03
Стенка толстого кишечника	0,05	0,04	0,05	0,05	0,03	0,03	0,04	0,04
Поверхность кости	0,69	0,91	0,53	0,71	0,09	0,12	2,26	3,01
Стенка желчного пузыря	0,24	0,29	0,23	0,29	0,19	0,23	0,07	0,10
Стенка сердца	0,81	1,07	1,55	2,05	0,31	0,40	0,41	0,54
Почки	1,69	2,00	2,13	2,52	0,40	0,48	0,69	0,82
Стенка левого толстого кишечника	0,04	0,03	0,05	0,04	0,03	0,02	0,04	0,04
Печень	2,54	3,30	2,35	3,05	2,12	2,75	0,65	0,83
Легкое	0,97	1,24	1,39	1,77	0,34	0,43	0,53	0,66
Лимфатические узлы	1,96	2,41	4,71	5,81	0,03	0,03	0,04	0,04
Мышцы	0,01	0,02	0,01	0,02	0,12	0,20	0,22	0,35
Пищевод	0,08	0,09	0,10	0,12	0,04	0,05	0,05	0,07
Слизистая оболочка полости рта	0,02	0,04	0,02	0,05	0,01	0,01	0,03	0,06
Яичники	0,00	0,02	0,00	0,02	0,00	0,02	0,00	0,04
Поджелудочная железа	0,09	0,09	0,10	0,11	0,06	0,07	0,24	0,28

Продолжение табл. 4.8.

Органы и ткани	Lu-ритуксимаб		Lu-тетуломаб		Lu-цетуксимаб		Lu-huA33	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Гипофиз	0,04	0,06	0,02	0,03	0,00	0,01	0,02	0,09
Простата	0,01	0,00	0,03	0,00	0,01	0,00	0,03	0,00
Стенка ректо-сигмоидной кишки	0,03	0,03	0,04	0,04	0,02	0,02	0,04	0,05
Красный (активный) костный мозг	0,23	0,29	0,19	0,24	0,05	0,06	0,68	0,86
Стенка правого толстого кишечника	0,06	0,04	0,06	0,05	0,04	0,03	0,04	0,05
Слюнные железы	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01	0,56	0,69
Кожа	0,01	0,01	0,01	0,01	0,50	0,70	0,80	1,12
Стенка тонкого кишечника	0,04	0,05	0,05	0,06	0,03	0,03	0,04	0,05
Селезенка	1,54	1,87	2,62	3,19	0,50	0,61	1,06	1,29
Стенка желудка	0,12	0,14	0,23	0,25	0,08	0,10	0,08	0,09
Семенники	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,03	0,00
Тимус	0,04	0,05	0,05	0,07	0,02	0,02	0,03	0,04
Щитовидная железа	0,04	0,05	0,06	0,07	0,02	0,02	0,03	0,04
Язык	0,02	0,03	0,02	0,03	0,01	0,01	0,03	0,04
Миндалины	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01	0,04	0,04
Мочеточники	0,03	0,04	0,04	0,04	0,02	0,02	0,03	0,05
Стенка мочевого пузыря	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03
Опухоль 1 см^3	1060		550		1680		486	
Эффективная доза МКРЗ 103	0,39		0,50		0,20		0,29	

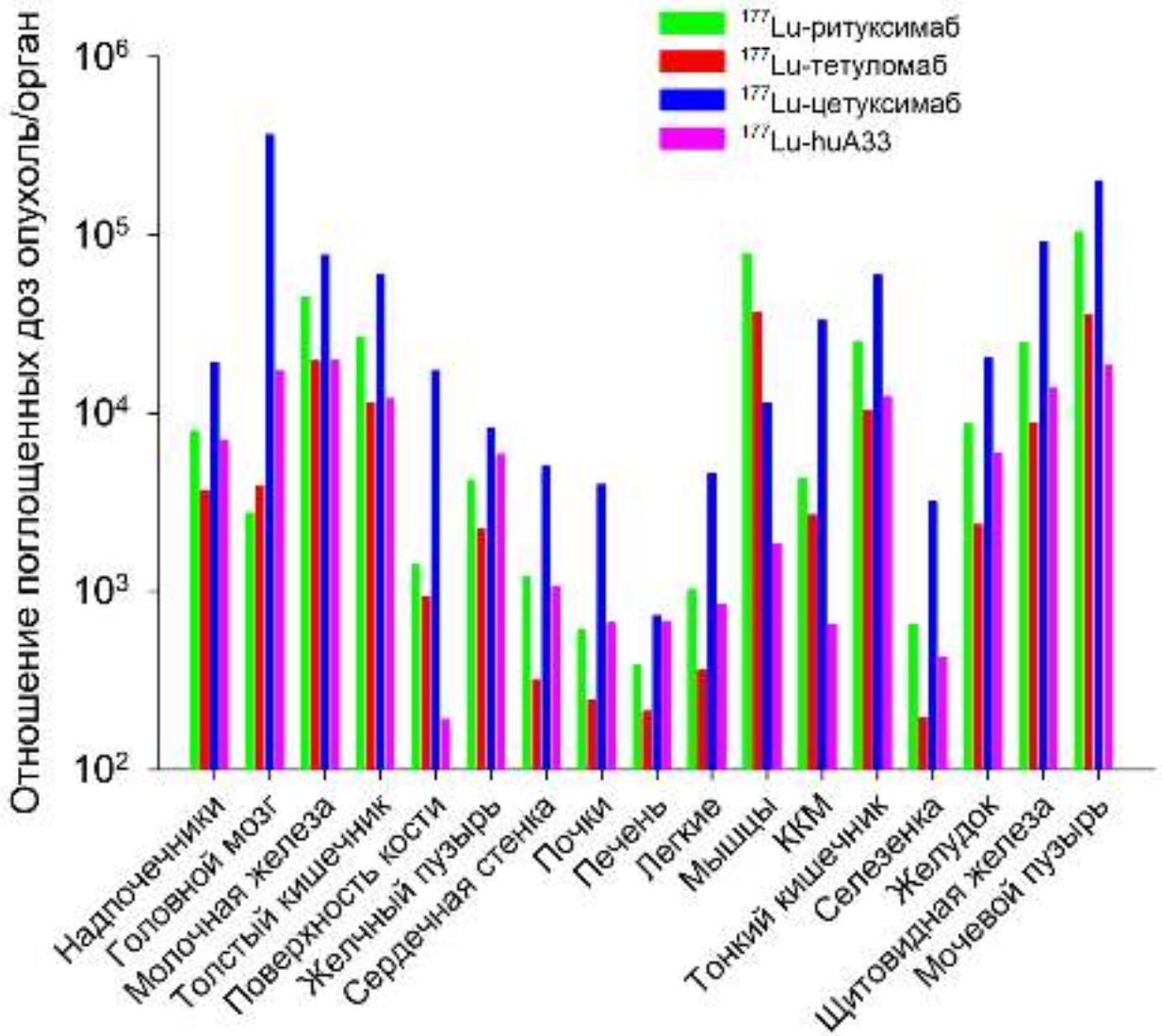


Рис. 4.19 Отношения поглощенных доз опухоль/орган для различных МАТ, меченных ^{177}Lu

Для приведенных на рис. 4.19 органов, представляющих наибольший интерес с точки зрения радиационного воздействия на организм человека значения отношения поглощенных доз опухоль/орган, усредненные по всем представленным органам, составили: ^{177}Lu-ритуксимаб – 19800; ^{177}Lu-тетуломаб – 8220; ^{177}Lu-цетуксимаб – 57700; ^{177}Lu-huA33 – 6980. Очевидно, что столь высокое отношение поглощенных доз опухоль/орган позволяют рассматривать данные МАТ, меченные ^{177}Lu, в качестве перспективных РФП.

По результатам проделанных расчетов можно сделать следующие выводы.

1. Построена биокинетическая модель динамики моноклональных антител на меченных ^{177}Lu. Представлены зависимости распределенной активности в органах и тканях от времени, а также выявлены наиболее облученные органы. Для наиболее облученных органов рассчитывались дозовые коэффициенты на единицу введенной активности.
2. Показано, что для интактного МАТ, введенного в организм ^{177}Lu, наиболее уязвимыми органами являются селезенка, печень, почки и красный костный мозг; при введении ^{177}Lu, связанного с фрагментами MAb F (ab)′2 – почки, селезенка, печень и красный костный мозг. При инъекции ^{177}Lu, связанного с фрагментами МАТ F(ab)′, почки получают самые высокие дозы.
3. Проведено моделирование использования ритуксимаба, тетуломаба, цетуксимаба и моноклональных антител huA33, меченных радионуклидом ^{177}Lu, в качестве радиофармпрепарата для лечения различных типов опухолей. Рассмотрена динамика поведения в организме различных радиофармпрепаратов на основе меченных радионуклидом ^{177}Lu.
4. Наблюдается хорошее согласие расчетных значений дозовых коэффициентов, полученных при использовании обобщенной модели, основанной на Публикации МКРЗ 128 и модифицированной биокинетической модели для различных МАТ, основанной на данных исследований лабораторных животных.
5. Радиофармпрепараты ^{177}Lu-ритуксимаб, ^{177}Lu-тетуломаб, ^{177}Lu-цетуксимаб и ^{177}Lu-huA33 демонстрируют благоприятное биораспределение с высоким поглощением опухолью и высоким соотношением доз опухоль/орган. Это указывает на то, что данные РФП могут быть эффективны для

радионуклидной терапии, поскольку они оказывают слабое влияние на остальные органы и ткани.

Полученные результаты подтверждают третье защищаемое положение.

Разработанные биокинетические модели поведения МАТ и их фрагментов, меченных радионуклидом ^{177}Lu, позволяют оценить поглощенные дозы как на опухоль, так и на остальные органы и ткани, и демонстрируют для данных РФП высокое (от 7000 до 57000) отношение поглощенных доз опухоль/орган.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам проделанной работы можно сделать следующие основные выводы.

1. На основании данных Публикации МКРЗ 128, и ограниченного количества опубликованных клинических данных построены биокинетические модели для моноклональных антител и их фрагментов, меченных ^{89}Zr. Установлены зависимости активности препаратов в органах и тканях от времени после поступления в организм.
2. Разработаны биокинетические модели для препаратов, предназначенных для паллиативной терапии болевого синдрома при костных метастазах – метилендифосфоната (MDP) и этилендиаминтетраметилен фосфоновой кислоты (EDTMP) меченных ^{177}Lu. При расчетах учтено, что часть активности водимого РФП накапливается в опухоли. Для ^{177}Lu-EDTMP биокинетическая модель разработана на основе как клинических данных по применению EDTMP, меченного ^{153}Sm, так и по данным исследований на лабораторных животных, что позволило существенно усовершенствовать модель за счет включения в нее дополнительных органов и тканей.
3. Построена биокинетическая модель динамики моноклональных антител и их фрагментов меченных ^{177}Lu на основе обобщенных данных по их кинетике в организме. Проведено моделирование использования конкретных МАТ таких, как ритуксимаб, тетуломаб, цетуксимаб и моноклональных антител huA33, меченных радионуклидом ^{177}Lu, в качестве радиофармпрепарата для лечения различных типов опухолей. Разработаны биокинетические модели МАТ и их фрагментов, меченных ^{177}Lu. Представлены зависимости распределенной активности в органах и тканях от времени, а также выявлены наиболее облученные органы.
4. Показано, что для интактных МАТ, меченных ^{177}Lu или ^{89}Zr, наиболее уязвимыми органами являются селезенка, печень, почки и красный костный мозг; при введении ^{177}Lu, связанного с фрагментами MAb F(ab)′2, – почки, селезенка, печень и красный костный мозг. При инъекции

фрагментов МАТ F(ab)′, меченных ^{177}Lu, почки получают самые высокие дозы. Радиофармпрепарат ^{177}Lu-huA33 демонстрирует благоприятное биораспределение с высоким поглощением опухолью и высоким соотношением доз опухоль/орган.

5. Препарат ^{177}Lu-MDP характеризуется максимальным значением отношения доз опухоль/орган, усредненного по жизненно важным органам (42700), для ^{177}Lu-EDTMP, ^{153}Sm-EDTMP и $^{89}SrCl_2$ эти отношения равны 8700, 2770 и 6020, соответственно. При использовании препаратов ^{177}Lu-MDP и ^{177}Lu-EDTMP реализация максимальной поглощенной дозы в костных метастазах после инъекции достигается в течение 15–20 сут после введения препарата по сравнению с препаратом $^{89}SrCl_2$ для которого время полной реализации дозы превышает 100 сут. Препарат ^{177}Lu-EDTMP более эффективен, чем аналогичный препарат с радионуклидом ^{153}Sm, поскольку он дает меньшую дозовую нагрузку на красный костный мозг.
6. Разработанная биокинетическая модель МАТ, меченных ^{89}Zr хорошо согласуется с результатами представленных в литературе данных прямых клинических измерений и может считаться первым шагом для моделирования дозиметрии изотопа ^{89}Zr в радиофармацевтических препаратах.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В настоящее время развитие как радионуклидной диагностики, так и терапии ведется очень интенсивно. Для диагностики и терапии постоянно предлагаются новые носители (МАТ, пептиды, белки и т. д.), и радионуклиды. При этом далеко не всегда хорошо прорабатывается вопрос дозиметрической оценки влияния препарата на здоровые органы и ткани и оценки отдаленных последствий такого радиационного воздействия. Это особенно важно для РФТ терапевтического применения. Отсутствие обоснованных оценок дозовых коэффициентов на органы и ткани при использовании новых РФП является серьезным препятствием для их сертификации введения в практику

использования в клиниках. Для решения этой актуальной задачи могут быть предложены два направления исследований, которые развиваться совместно и одновременно. Во-первых, для ряда эффективных носителей, чье поведение в организме человека достаточно хорошо изучено, часто возможна замена традиционно используемого радионуклида, например ^{99m}Tc, на новые радионуклиды, технология получения которых в радиохимически чистом виде только отрабатывается (^{51}Cr, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{86}Y, ^{124}I, ^{166}Ho, ^{169}Er и др.). При этом известные биокинетические модели, в том числе и разработанные в настоящей работе, могут быть использованы для расчетов дозовых коэффициентов на органы и ткани для новых РФП. Во-вторых, в литературе регулярно появляется информация об использовании новых перспективных носителей радионуклидов в исследованиях на лабораторных животных. При этом данные исследований бывают достаточно подробны, чтобы на их основе можно было построить прогностическую биокинетическую модель РФП для человека и потом оценить дозы на органы и ткани, включая опухолевые ткани. Подходы, разработанные и используемые в данной работе, также могут быть применены для решения данной задачи. Таким образом, направление исследований, выполненных в настоящей работе, может иметь дальнейшее перспективное развитие.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

КТ – компьютерная томография

МАТ – моноклональные антитела

МКРЗ Международная комиссия по радиологической защите

МРТ – магнитнорезонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РНД – радионуклидная диагностика

РНТ – радионуклидная терапия

РФП – радиофармпрепарат

EDTMP этилендиаминтетраметилен фосфоновая кислота

MDP – метилендифосфонат

SAF – удельная доля поглощенной энергии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Белозерова М. С. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости / М. С. Белозерова, Т. Ю. Кочетова, В. В. Крылов // Злокачественные опухоли – 2016. – V. 4. – P. 506–512.

Гребенюк А. Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины / А. Н. Гребенюк, О. Ю. Стрелова, В. И. Легеза, Е. Н. Степанова. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. – 232 с.

Гущин Я. А. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справочник / Я. А. Гущин, М. А. Ковалева, Т. В. Абаршова, Т. В. Абаршова // Санкт-Петербург: Изд-во «Лема», – 2013. 116 р.

Дерябина Д.М., Разработка биокинетической модели препарата на основе ^{177}Lu и метилендифосфоната / Д. М. Дерябина, М. В. Жуковский // Биосферная совместимость: человек, регион, технологии. – 2017. – № 2 (18). – С. 20–29.

Калистратова В. С. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов / В. С.Калистратова, И. К Беляев., Е. С.Жорова, И. М.Парфенова, Г. С. Тищенко // Под ред. В.С. Калистратовой. Изд. 2-е, переработанное. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 2016 – 556 с.

Каприн А. Д. Возможности системной радионуклидной терапии в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением костей / А. Д. Каприн, А. А.Костин, А. В. Леонтьев, Т. Н. Лазутина, И. В. Пылова, Л. В. Душакова // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1, № 1, С. 57–61.

Поцыбина В. В. Остеосцинтиграфия (клиническое применение) : Учебное пособие / В. В. Поцыбина, Ю. Н. Касаткин // Российская Медицинская Академия последипломного образования – 2002. –75 стр.

Труфанов Г. Е. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии /, В. В. Рязанов, Н. И. Дергунова, А. А. Дмитращенко, Е. М. Михайловская // ЭЛБИ-СПб. – 2005. – 212 стр.

Щадилов А. Е. Влияние пентацина на уровень экскреции плутония из организма человека / А. Е. Щадилов, В. Ф. Хохряков, Т. И. Кудрявцева, В. В. Востротин // Бюллетень сибирской медицины – 2005. – V. 2. – P. 128–132.

*Цыб А.*Ф. Радионуклидные методы лечения на современном этапе / А. Ф. Цыб // Журнал Oncology.ru. (электронный ресурс)– 2007. http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0408/045/

Abbasi I. Studies on the labeling of Ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid, Methylene Diphosphonate, Sodium pyrophosphate and Hydroxyapatite with Lutetium-177 for use in nuclear medicine / I. Abbasi // World J. Nucl. Med. – 2015. – V. 14. – P. 95.

Abou D. S. In vivo biodistribution and accumulation of 89Zr in mice / D. S. Abou, T. Ku, P. M. Smith-Jones // Nucl. Med. Biol. – 2011. – V. 38. – P. 675–681.

Agarwal K. K. ^{177}Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study / K. K. Agarwal, S. Singla, G. Arora, C. Bal // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2015. – V. 42. – P. 79–88.

Ahonen A. Samarium-153-EDTMP in bone metastases / A. Ahonen, H. Joensuu, J. Hiltunen, M. Hannelin, J. Heikkila, M. Jakobsson, J. Jurvelin, K. Kairemo, E. Kumpulainen, J. Kulmala, M. Larikka, T. Nikula, M. L. Romppainen, T. Vanaselja, O. Vuorimaki // Journal of Nuclear Biology and Medicine – 1994. – V. 38. – P. 123–127.

Aktolun C. Radioiodine therapy of benign thyroid diseases: Grave's disease, Plummer's disease, non-toxic goiter and nodules / C. Aktolun, M. Urhan // Nuclear Medicine Therapy: Principles and Clinical Applications. – 2013. P. 281–314.

Almqvist Y. In vitro and in vivo characterization of ^{177}Lu-huA33. A radioimmunoconjugate against colorectal cancer / Y. Almqvist, A. C. Steffen, V. Tolmachev, C. R. Divgi, A. Sundin // Nucl. Med. Biol. – 2006. – V. 33. – P. 991–998.

Anderson P. Samarium lexidronam (^{153}Sm-EDTMP): Skeletal radiation for osteoblastic bone metastases and osteosarcoma / P. Anderson, R. Nuñez // Expert Rev. Anticancer Ther. – 2007. – V. 7. – P. 1517–1527.

Andersson M. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms / M. Andersson, L. Johansson, K. Eckerman, S. Mattsson // EJNMMI Res. – 2017. – V. 7. – P. 2–10.

Arteaga M. V. Dosimetry of ^{99m}Tc (DTPA, DMSA and MAG3) used in renal function studies of newborns and children / M. V. Arteaga, V. M. Caballero, K. M. Rengifo // Appl. Radiat. Isot. – 2018. – V. 138. – P. 25–28.

Ayati N. Treatment efficacy of ^{153}Sm-EDTMP for painful bone metastasis. / N. Ayati, K. Aryana, A. Jalilian, T. Hoseinnejad, A. B. Samani, Z. Ayati, F. Shariati, S. R. Zakavi // Asia Ocean. J. Nucl. Med. Biol.Asia Oceania Federation of Nuclear Medicine & Biology, – 2013. – V. 1. – P. 27–31.

Bahrami-Samani A. Production, quality control and pharmacokinetic studies of ^{177}Lu-EDTMP for human bone pain palliation therapy trials / A. Bahrami-Samani, A. Anvari, A. R. Jalilian, S. Shirvani-Arani, H. Yousefnia, M. R. Aghamiri, M. Ghannadi-Maragheh // Iran. J. Pharm. Res. – 2012. – V. 11. – P. 137–144.

Bai H. S. Study on analysis of ^{153}Sm-EDTMP stability in vitro and vivo by HPLC / H. S. Bai, H. X. Jin, H. Q. Fan, J. Du, F. Wang, D. M. Chen, Z. Cheng // J. Radioanal. Nucl. Chem. – 1998. – V. 236. – P. 87–95.

Bal C. Pharmacokinetic, Dosimetry and Toxicity Study of ^{177}Lu-EDTMP in Patients: Phase 0/I study / C. Bal, G. Arora, P. Kumar, N. Damle, T. Das, S. Chakraborty, S. Banerjee, M. Venkatesh, J. J. Zaknun, M. R.A. Pillai // Curr. Radiopharm.Bentham Science Publishers Ltd., – 2016. – V. 9. – P. 71–84.

Balter H. ^{177}Lu-Labeled Agents for Neuroendocrine Tumor Therapy and Bone Pain Palliation in Uruguay. / H. Balter, T. Victoria, T. Mariella, G. Javier, F. Rodolfo, P. Andrea, R. Graciela, H. Juan, D. M. Eugenia, O. Patricia // Curr. Radiopharm. – 2016. – V. 9. – P. 85–93.

Banerjee S. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: Linking chemistry, radiochemistry, and practical applications / S. Banerjee, M. R. A. Pillai, F. F. Knapp // Chem. Rev. – 2015. – V. 115. – P. 2934–2974.

Beauregard J. M. Quantitative ^{177}Lu SPECT (QSPECT) imaging using a commercially available SPECT/CT system / J. M. Beauregard, M. S. Hofman, J. M. Pereira, P. Eu, R. J. Hicks // Cancer Imaging – 2011. – V. 11. – P. 56–66.

Becker J. A software tool for modification of human voxel models used for application in radiation protection / J. Becker, M. Zankl, N. Petoussi-Henss // Phys. Med. Biol. – 2007. – V. 52. – P. 195–205.

Bensch F. Comparative biodistribution analysis across four different ^{89}Zr-monoclonal antibody tracers-The first step towards an imaging warehouse / F. Bensch, M. M. Smeenk, S. C. van Es, J. R. de Jong, C. P. Schröder, S. F. Oosting, M. N. Lub-de Hooge, C. W. Menke-van der Houven van Oordt, A. H. Brouwers, R. Boellaard, E. G. E. de Vries // Theranostics – 2018. – V. 8. – P. 4295–4304.

Becquerel H. Action physiologiques des rayons du radium. / H. Becquerel, P. Curie //C R Acad Sci Gen. – 1901, – V. 132. – P.1289–91.

Bergonie J. Interpretation of some results of radiotherapy and an attempt at determining a logical technique of treatment. / J. Bergonie, L. Tribondeau // Radiat. Res. – 1959. – V. 11. – P. 587–588. (Originally published in Comptes Rendus des Seances de l'Acad6mie des Sciences. 1906.V. 143, P. 983–985).

Blake G. M. Sr-89 therapy: Strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate / G. M. Blake, M. A. Zivanovic, A. J. McEwan, D. M. Ackery // Eur. J. Nucl. Med. – 1986. – V. 12. – P. 447–454.

Bolch W. E. MIRD pamphlet No. 21: A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry-standardization of nomenclature / W. E. Bolch, K. F. Eckerman, G. Sgouros, S. R. Thomas, A. B. Brill, D. R. Fisher, R. W. Howell, R. Meredith, B. W. Wessels // J. Nucl. Med. – 2009. – V. 50. – P. 477–484.

Börjesson P .K .E. Radiation dosimetry of 89Zr-labeled chimeric monoclonal antibody U36 as used for immuno-PET in head and neck cancer patients / P. K. E. Börjesson, Y. W. S. Jauw, R. De Bree, J. C. Roos, J. A. Castelijns, C. R. Leemans, G. A. M. S. Van Dongen, R. Boellaard // J. Nucl. Med. – 2009. – V. 50. – P. 1828–1836.

Breen S. L. Dose estimation in strontium-89 radiotherapy of metastatic prostatic carcinoma / S. L. Breen, J. E. Powe, A. T. Porter // J. Nucl. Med. – 1992. – V. 33. – P. 1316–1323.

Buchmann I. A comparison of the biodistribution and biokinetics of 99mTc-anti-CD66 mAb BW 250/183 and 99mTc-anti-CD45 mAb YTH 24.5 with regard to suitability for myeloablative radioimmunotherapy / I. Buchmann, T. Kull,

G. Glatting, D. Bunjes, G. Hale, J. Kotzerke, D. Rattat, H. Dohner, S. N. Reske // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2003. – V. 30. – P. 667–673.

Cai W. Quantitative PET of EGFR expression in xenograft-bearing mice using ^{64}Cu-labeled cetuximab, a chimeric anti-EGFR monoclonal antibody / W. Cai, K. Chen, L. He, Q. Cao, A. Koong, X. Chen // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2007. – V. 34. – P. 850–858.

Caon M. Voxel-based computational models of real human anatomy: A review / M. Caon // Radiat. Environ. Biophys. – 2004. – V. 42. – P. 229–235.

Caplin M. The recent European approval of lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide increases treatment options for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / M. Caplin // Int. J. Endocr. Oncol.Future Medicine Ltd London, UK. – 2018. – V. 5. – P. IJE09.

Carrasquillo J. A. ^{124}I-huA33 antibody PET of colorectal cancer / J. A. Carrasquillo, N. Pandit-Taskar, J. A. O'Donoghue, J. L. Humm, P. Zanzonico, P. M. Smith-Jones, C. R. Divgi, D. A. Pryma, S. Ruan, N. E. Kemeny, Y. Fong, D. Wong, J. S. Jaggi, D. A. Scheinberg, M. Gonen, K. S. Panageas, G. Ritter, A. A. Jungbluth, L. J. Old // J. Nucl. Med. – 2011. – V. 52. – P. 1173–1180.

Carrasquillo J. A. Radionuclide therapy of adrenal tumors / J. A. Carrasquillo, N. Pandit-Taskar, C. C. Chen // J. Surg. Oncol. – 2012. – V. 106. – P. 632–642.

Carver D. E. Pediatric red marrow and organ radiation dose estimates in computed tomography from monte carlo simulations / D. E. Carver // Dissertation for the degree of PhD. 2015. – Vanderbilt University. – Nashville, Tennessee. https://ir.vanderbilt.edu/handle/1803/12745 (Assessed 13.11.2021).

Cederquist E. Short-term kinetic studies of ^{85}Sr and ^{47}Ca by whole body counting in malignant diseases of the skeleton / E. Cederquist // Acta Oncol. (Madr). – 1964. – V. 2. – P. 42–50.

Chakraborty S. Comparative studies of ^{177}Lu -EDTMP and ^{177}Lu -DOTMP as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastasis / S. Chakraborty, T. Das, H. D. Sarma, M. Venkatesh, S. Banerjee // Appl. Radiat. Isot. – 2008. – V. 66. – P. 1196–1205.

Chattopadhyay S. A simple method for preparation of pure ^{68}Ga-acetate precursor for formulation of radiopharmaceuticals: Physicochemical characteristics of the ^{68}Ga eluate of the SnO_2 based ^{68}Ge/^{68}Ga column generator / S. Chattopadhyay, M. N. Alam, M. Smita, U. Kumar, S. S. Das, L. Barua // J. Label. Compd. Radiopharm. – 2017. – V. 60. – P. 62–68.

Chiavenna S. M. State of the art in anti-cancer mAbs / S. M. Chiavenna, J. P. Jaworski, A. Vendrell // J. Biomed. Sci. – 2017. – V. 24. – P. 2–15.

Cicek E. Catecholase-like activity studies of Tc-99m radiopharmaceuticals / E. Cicek, B. Dede // Acta Physica Polonica A – 2016. – V. 129. – P. 213–215.

Commission E. The supply of medical isotope / E. Commission – 2019. https://www.oecd-nea.org/upload/docs/application/pdf/2019-12/medical-radioisotope-supply.pdf (Assessed 13.11.2021)

Correa-González L. ^{153}Sm-EDTMP for pain relief of bone metastases from prostate and breast cancer and other malignancies / L. Correa-González, C. A. De

Murphy, P. Pichardo-Romero, M. Pedraza-López, C. Moreno-García, L. Correa-Hernández // Arch. Med. Res. – 2014. – V. 45. – P. 301–308.

Coutard H. Roentgen therapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926. / H. Coutard // Am J Roentgenol. – 1932. – V. 28. – P. 313–331.

Cristy M. Mathematical phantoms representing children of various ages for use in estimates of internal dose / M. Cristy // Oak Ridge National Laboratory. Reports NUREG/CR-1159; ORNL/NUREG/TM-367 – 1980. P. 110.

Cristy M. Specific aisorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources. I. Methods. / M. Cristy, K. F. Eckennan // Oak Ridge National Laboratory. Report ORNL/TM-8381/V1. – 1987. – 124 p.

Danlos H. Note sur le traitement du lupus érythémateux par des applications du radium / H. Danlos, P. Bloch // Ann Dermatol Syphilog. – 1901. – N 2. – P.986–988.

Dash A. Production of ^{177}Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options / A. Dash, M. R. A. Pillai, F. F. Knapp // Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2015. – V. 49. – P. 85–107.

Dash A. Targeted Radionuclide Therapy - An Overview / A. Dash, F. F. Knapp, M. Pillai // Curr. Radiopharm. – 2013. – V. 6. – P. 152–180.

Davood B. Effectiveness and complications of [153]Sm-EDTMP in palliative treatment of diffuse skeletal metastases / B. Davood, H. Peiman, F. Babak, K. Arash, et.al // Iran. J. Nucl. Med. – 2013. – V. 21. – P. 26–32.

De Jong M. Combination radionuclide therapy using 177Lu and 90Y-labeled somatostatin analogs / M. De Jong, W. A. P. Breeman, R. Valkema, B. F. Bernard, E. P. Krenning // J. Nucl. Med.Society of Nuclear Medicine, – 2005. – V. 46. – P. 13S-17S.

Deri M. A. PET imaging with ^{89}Zr: From radiochemistry to the clinic / M. A. Deri, B. M. Zeglis, L. C. Francesconi, J. S. Lewis // Nuclear Medicine and Biology – 2013. – V. 40. – P. 3–14.

Dijkers E. C. Biodistribution of ^{89}Zr-trastuzumab and PET Imaging of HER2-Positive Lesions in Patients with Metastatic Breast Cancer / E. C. Dijkers, T. H. Oude Munnink, J. G. Kosterink, a H. Brouwers, P. L. Jager, J. R. De Jong, G. A. Van Dongen, C. P. Schröder, M. N. Lub-De Hooge, E. G. De Vries // Clin. Pharmacol. Ther. – 2010. – V. 87. – P. 586–592.

Ersahin D. Targeted Radionuclide Therapy / D. Ersahin, I. Doddamane, D. Cheng // Cancers. – 2011. – V. 3. – P. 3838–3855.

Ezziddin S. ^{90}Y Radioembolization After Radiation Exposure from Peptide Receptor Radionuclide Therapy / S. Ezziddin, C. Meyer, S. Kahancova, T. Haslerud, W. Willinek, K. Wilhelm, H.-J. Biersack, H. Ahmadzadehfar // J. Nucl. Med. – 2012. – V. 53. – P. 1663–1669.

Fallahpoor M. The importance of BMI in dosimetry of ^{153}Sm-EDTMP bone pain palliation therapy: A Monte Carlo study / M. Fallahpoor, M. Abbasi, A. Asghar Parach, F. Kalantari // Appl. Radiat. Isot.Pergamon, – 2017. – V. 124. – P. 1–6.

Fendler W. P. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ^{177}Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer / W. P. Fendler, S. Reinhardt, H. Ilhan, A. Delker, G. Böning, F. J. Gildehaus, C. Stief, P. Bartenstein, C. Gratzke, S. Lehner, A. Rominger // OncotargetImpact Journals, – 2017. – V. 8. – P. 3581–3590.

Fill U. A. Adult female voxel models of different stature and photon conversion coefficients for radiation protection / U. A. Fill, M. Zankl, N. Petoussi-Henss, M. Siebert, D. Regulla // Health Phys. – 2004. – V. 86. – P. 253–272.

Fior Markets. Global Assistive Technologies for Visually Impaired Market by Product, End User, Region, Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, and Forecast 2018 to 2025 - Fior Markets [Electronic resource] – 2019. URL: https://www.fiormarkets.com/report/global-radiopharmaceuticals-nuclear-market-by-type-diagnostic-therapeutic-procedure-376060.html (accessed: 06.11.2021).

Fisher H. L. Distribution of dose in the body from a source of gamma rays distributed uniformly in an organ / H. L. Fisher, W. S. Snyder // Proceedings of the First International Congress of Radiation Protection. Pergamon. – 1968. – P. 1473–1486.

Fisher H. L. J. Variation of dose delivered by ^{137}Cs as a function of body size from infancy to adulthood / H. L. J. Fisher, W. S. Snyder // ORNL. – 1966. – V. 4007. – P. 221–228.

Fizazi K. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates / K. Fizazi, A. Lipton, X. Mariette, J. J. Body, Y. Rahim, J. R. Gralow, G. Gao, L. Wu, W. Sohn, S. Jun // J. Clin. Oncol.American Society of Clinical Oncology, – 2009. – V. 27. – P. 1564–1571.

Fletcher C. R. The radiological hazards of zirconium-95 and niobium-95 / C. R. Fletcher // Health Phys. – 1969. – V. 16. – P. 209–220.

Fletcher G. H. Regaud lecture perspectives on the history of radiotherapy / G. H. Fletcher // Radiother. Oncol. – 1988. – V. 12. – P. 253–271.

Forrer F. Targeted radionuclide therapy with ^{90}Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors / F. Forrer, C. Waldherr, H. R. Maecke, J. Mueller-Brand // Anticancer Res. – 2006. – V. 26. – P. 703–707.

Gabriel M. Radionuclide therapy beyond radioiodine / M. Gabriel // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 2012. – V. 162. – P. 430–439.

Guerra Liberal F .D. C. Comparative analysis of 11 different radioisotopes for palliative treatment of bone metastases by computational methods / F. D. C. Guerra Liberal, A. A. S. Tavares, J. M. R. S. Tavares // Med. Phys. – 2014. – V. 41. – P. 87–99.

Guerra Liberal F. D. C. Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153 / F. D. C. Guerra Liberal, A. A. S. Tavares, J. M. R. S. Tavares // Appl. Radiat. Isot. – 2016. – V. 110. – P. 87–99.

Gulenchyn K. Y. Radionuclide Therapy in Neuroendocrine Tumours: A Systematic Review / K. Y. Gulenchyn, X. Yao, S. L. Asa, S. Singh, C. Law // Clin. Oncol. – 2012. – V. 24. – P. 294–308.

Haquin G. Biological Half-Life Measurements of Radioactive Strontium in Hormonal-Resistant Prostate Cancer Patients / G. Haquin, A. Vexler, O. Pelled, T. Riemer, N. Kaniun, H. Datz, Z. Yungreiss, U. German, R. Marko, A. Teshuva, R. Kol, R. Ben-Yosef // Conference of the Nuclear Societies in Israel; Dead Sea – 2004. – V. 35. – P. 247.

Heggie J. C. Radiation absorbed dose calculations for Samarium-153-EDTMP localized in bone. / J. C. Heggie // J. Nucl. Med. – 1991. – V. 32. – P. 840–844.

Hoefnagel C. A. Radionuclide cancer therapy / C. A. Hoefnagel // Annals of Nuclear Medicine. – 1998. – V. 12. – P. 61–70.

Hoefnagel C. A. Radionuclide therapy revisited / C. A. Hoefnagel // Eur. J. Nucl. Med. – 1991. – V. 18. – P. 408–431.

Holland J. P. Unconventional Nuclides for Radiopharmaceuticals / J. P. Holland, M. J. Williamson, J. S. Lewis // Molecular ImagingSAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA, – 2010. – V. 9. – P. 1–20.

ICRP Publication 23. Report of the task group on reference man / ICRP Publication 23 // Annals of the ICRP. – 1974. – V. 3.

ICRP Publication 53. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. Ann. ICRP 1988. – V.18 (1-4).

ICRP Publication 80. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals (Addendum to ICRP Publication 53)/ ICRP publication 80 // Ann. ICRP. – V. 28 (3).

ICRP Publication 89. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values - ICRP Publication 89 / ICRP Publication 89 // Ann. ICRP – 2002. – V. 32.

ICRP Publication 100. Human alimentary tract model for radiological protection. Publication 100 / ICRP Publication 100 // Ann ICRP – 2006. – V. 36.

ICRP Publication 106. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Ann. ICRP. – 2008a. – V. 38 (1-2).

ICRP Publication 107. Nuclear decay data for dosimetric calculations. A report of ICRP Committee 2. / ICRP 107 // Ann. ICRP – 2008b. – V. 38.

ICRP Publication 110. Adult Reference Computational Phantoms ICRP / ICRP Publication 110 // Ann. ICRP – 2009. – V. 39. (2).

ICRP Publication 128. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances / ICRP Publication 128 // Ann. ICRP – 2015. – V. 44.

ICRP Publication 133. The ICRP computational framework for internal dose assessment for reference adults: specific absorbed fractions / ICRP Publication 133 // Ann. ICRP – 2016a. – V. 45 (2).

ICRP Publication 134. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 2 / ICRP Publication 134 // Ann. ICRP. – 2016b. – V. 45 (3–4).

ICRP Publication 137. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3 / ICRP 137. // Ann. ICRP – 2017. – V. 46.

ICRP Publication 141. Occupational intakes of radionuclides: Part 4. / ICRP Publication 141 // Ann. ICRP – 2019. – V. 48.

ICRP Publication 145. Adult Mesh-Type Reference Computational Phantoms / ICRP Publication 145 // Ann. ICRP. – 2020. – V. 49.

Kam B. L. R. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours / B. L. R. Kam, J. J. M. Teunissen, E. P. Krenning, W. W. De Herder, S. Khan, E. I. Van Vliet, D. J. Kwekkeboom // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging – 2012. – V. 39. – P. 103–112.

Khokhryakov V. F. Successful DTPA therapy in the case of ^{239}Pu penetration via injured skin exposed to nitric acid / V. F. Khokhryakov, A. P. Belyaev, T. I. Kudryavtseva, A. E. Schadilov, G. S. Moroz, V. A. Shalaginov // Radiat. Prot. Dosimetry – 2003. – V. 105. – P. 499–502.

Kim H. S. Inclusion of thin target and source regions in alimentary and respiratory tract systems of mesh-type ICRP adult reference phantoms / H. S. Kim, Y. S. Yeom, T. T. Nguyen, C. Choi, M. C. Han, J. K. Lee, C. H. Kim, M. Zankl, N. Petoussi-Henss, W. E. Bolch, C. Lee, R. Qiu, K. Eckerman, B. S. Chung // Phys. Med. Biol. – 2017. – V. 62. – P. 2132–2152.

Klibanov A. L. Blood clearance of radiolabeled antibody: Enhancement by lactosamination and treatment with biotin-avidin or anti-mouse IgG antibodies / A. L. Klibanov, A. V Martynov, M. A. Slinkin, I. Y. Sakharov, M. D. Smirnov, V. R. Muzykantov, S. M. Danilov, V. P. Torchilin // J. Nucl. Med. – 1988. – V. 29. – P. 1951–1956.

Lacombe S. Particle therapy and nanomedicine: state of art and research perspectives / S. Lacombe, E. Porcel, E. Scifoni // Cancer NanotechnologyBioMed Central, – 2017. – V. 8. – P. 1–17.

Lam M .G .E. H. Combined use of zoledronic acid and ^{153}Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases / M. G. E. H. Lam, A. Dahmane, W. H. M. Stevens, P. P. Van Rijk, J. M. H. De Klerk, B. A. Zonnenberg // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2008. – V. 35. – P. 756–765.

Lambert B. Radionuclide therapy for hepatocellular carcinoma / B. Lambert, H. van Vlierberghe, R. Troisi, L. Defreyne // Acta Gastroenterol. Belg. – 2010. – V. 73. – P. 484–488.

Lee C. The UF series of tomographic computational phantoms of pediatric patients / C. Lee, J. L. Williams, C. Lee, W. E. Bolch // Med. Phys.John Wiley and Sons Ltd, – 2005. – V. 32. – P. 3537–3548.

Leggett R. W. A biokinetic model for zinc for use in radiation protection / R. W. Leggett // Science of the Total Environment – 2012. – V. 420. – P. 1–12.

Leggett R. W. Biokinetic models for radiocaesium and its progeny / R. W. Leggett // J. Radiol. Prot. – 2013. – V. 33. – P. 123–140.

Leggett R. W. The biokinetics of inorganic cobalt in the human body / R. W. Leggett // Sci. Total Environ. – 2008. – V. 389. – P. 259–269.

Liberal F. D. C .G. Computational modeling of radiobiological effects in bone metastases for different radionuclides / F. D. C. G. Liberal, A. A. S. Tavares, J. M. R. S. Tavares // Int. J. Radiat. Biol. – 2017. – V. 93. – P. 627–636.

Liepe K. A comparative study of Re-HEDP, Re-HEDP, Sm-EDTMP and Sr in the treatment of painful skeletal metastases / K. Liepe, J. Kotzerke // Nucl. Med. Commun. – 2007. – V. 28. – P. 623–630.

Lindenberg L. Dosimetry and first human experience with ^{89}Zr-panitumumab. / L. Lindenberg, S. Adler, I. B. Turkbey, F. Mertan, A. Ton, K. Do, S. Kummar, E. M. Gonzalez, S. Bhattacharyya, P. M. Jacobs, P. Choyke // Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2017. – V. 7. – P. 195–203.

Marinelli L. D. Factors involved in the experimental therapy of metastatic thyroid / L. D. Marinelli, J. B. Trunnell // Radiology. – 1948. – V. 51. – P. 553–557.

Máthé D. Multispecies animal investigation on biodistribution, pharmacokinetics and toxicity of ^{177}Lu-EDTMP, a potential bone pain palliation agent / D. Máthé, L.Balogh, A. Polyák, R. Király, T. Márián, D. Pawlak, J. J. Zaknun, M. R .A. Pillai, G. A. Jánoki // Nuclear Medicine and Biology. – 2010. – V. 37. – P. 215–226/

Meijs W. E. Evaluation of desferal as a bifunctional chelating agent for labeling antibodies with Zr-89 / W. E. Meijs, J. D. M. Herscheid, H. J. Haisma, H. M. Pinedo // Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation. PartPergamon, – 1992. – V. 43. – P. 1443–1447.

Moedritzer K. Synthesis and properties of mono- and poly-methylene-diphosphonic acids and esters / K. Moedritzer, R. R. Irani // J. Inorg. Nucl. Chem.Pergamon, – 1961. – V. 22. – P. 297–304.

Mostafa M. Y. A. Assessment of exposure after injection of ^{99m}Tc-labeled intact monoclonal antibodies and their fragments into humans / M. Y. A. Mostafa, H. M. H. Zakaly, M. Zhukovsky // Radiol. Phys. Technol. – 2019. – V. 12. – P. 96–104.

Mould D. R. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies - Mechanistic modeling applied to drug development / D. R. Mould, K. R. D. Sweeney // Current Opinion in Drug Discovery and Development – 2007. – V. 10. – P. 84–96.

Nakabeppu Y. Radionuclide therapy of malignant pheochromocytoma with ^{131}I-MIBG / Y. Nakabeppu, M. Nakajo // Ann. Nucl. Med. – 1994. – V. 8. – P. 259–268.

Nestor M. V. Targeted radionuclide therapy in head and neck cancer / M. V. Nestor // Head Neck – 2010. – V. 32. – P. 666–678.

Newhauser W. D. The physics of proton therapy / W. D. Newhauser, R. Zhang // Physics in Medicine and BiologyIOP Publishing, – 2015. – V. 60. – P. R155–R209.

Olafsen T. Optimizing radiolabeled engineered anti-p185 HER2 antibody fragments for in vivo imaging / T. Olafsen, V. E. Kenanova, G. Sundaresan, A. L. Anderson, D. Crow, P. J. Yazaki, L. Li, M. F. Press, S. S. Gambhir, L. E. Williams,

J. Y. C. Wong, A. A. Raubitschek, J. E. Shively, A. M. Wu // Cancer Res. – 2005. – V. 65. – P. 5907–5916.

Pandit-Taskar N. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, part 1: α therapy with ^{223}Ra-dichloride / N. Pandit-Taskar, S. M. Larson, J. A. Carrasquillo // J. Nucl. Med. – 2014. – V. 55. – P. 268–274.

Park J. A. Evaluation of [89Zr]-oxalate as a PET tracer in inflammation, tumor, and rheumatoid arthritis models / J. A. Park, Y. J. Lee, J. W. Lee, R. J. Yoo, U. C. Shin, K. C. Lee, B. Il Kim, K. M. Kim, J. Y. Kim // Mol. Pharm.American Chemical Society, – 2016. – V. 13. – P. 2571–2577.

Pathuri G. Synthesis and in vivo evaluation of gallium-68-labeled glycine and hippurate conjugates for positron emission tomography renography / G. Pathuri, A. F. Hedrick, S. E. January, W. K. Galbraith, V. Awasthi, C. D. Arnold, B. D. Cowley, H. Galia // J. Label. Compd. Radiopharm.John Wiley & Sons, Ltd, – 2015. – V. 58. – P. 14–19.

Paudyal P. Imaging and biodistribution of Her2/neu expression in non-small cell lung cancer xenografts with 64Cu-labeled trastuzumab PET / P. Paudyal, B. Paudyal, H. Hanaoka, N. Oriuchi, Y. Iida, H. Yoshioka, H. Tominaga, S. Watanabe, S. Watanabe, N. S. Ishioka, K. Endo // Cancer Sci. – 2010. – V. 101. – P. 1045–1050.

Petoussi-Henss N. The GSF family of voxel phantoms / N. Petoussi-Henss, M. Zankl, U. Fill, D. Regulla // Phys. Med. Biol. – 2002. – V. 47. – P. 89–106.

Qaim S. M. Therapeutic radionuclides and nuclear data / S. M. Qaim // Radiochimica ActaOldenbourg Wissenschaftsverlag, – 2001. – V. 89. – P. 297–302.

Quimby Edith H. F. S. Radioactive Isotopes in Medicine and Biology. Volume I: Basic Physics and Instrumentation / F. S. Quimby Edith H. // Radiology – 1963. – V. 80. – P. 1005–1006.

Rajendran J. G. High-dose ^{166}Ho-DOTMP in myeloablative treatment of multiple myeloma: Pharmacokinetics, biodistribution, and absorbed dose estimation / J. G. Rajendran, J. F. Eary, W. Bensinger, L. D. Durack, C. Vernon, A. Fritzberg // J. Nucl. Med. – 2002. – V. 43. – P. 1383–1390.

Rama Sastry B. V. Differences in the distribution of zirconium-95 and niobium-95 in the rat / B. V. Rama Sastry, L. K. Owens, C. O. T. Ball // NatureNature Publishing Group, – 1964. – V. 201. – P. 410–411.

Ranjbar H. Dosimetric evaluation of ^{153}Sm-EDTMP, ^{177}Lu-EDTMP and ^{166}Ho-EDTMP for systemic radiation therapy: Influence of type and energy of radiation and half-life of radionuclides / H. Ranjbar, M. Ghannadi-Maragheh, A. Bahrami-Samani, D. Beiki // Radiat. Phys. Chem.Pergamon, – 2015. – V. 108. – P. 60–64.

Regaud C. Actions des rayons X sur les diverses generations de la lignee spermatique: extreme sensibilite des spermatogonies a ces rayons. / C. Regaud, J. Blanc // Comptes Rendus Société Biol. – 1906. – V. v.61. – P. 163.

Repetto-Llamazares A. H. V. Biodistribution and Dosimetry of 177 Lu-tetulomab, a New Radioimmuno-conjugate for Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma / A. H. V. Repetto-Llamazares, R. H. Larsen, C. Mollatt, M. Lassmann, J. Dahle // Curr. Radiopharm. – 2013. – V. 6. – P. 20–27.

Repetto-Llamazares A. H. V. Biodistribution and Dosimetry of ^{177}Lu-tetulomab, a New Radioimmuno- conjugate for Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma / A. H. V. Repetto-Llamazares, R. H. Larsen, C. Mollatt, M. Lassmann, J. Dahle // Curr. Radiopharm. – 2013. – V. 6. – P. 20–27.

Richards P. Technetium-99m: An historical perspective / P. Richards, W. D. Tucker, S. C. Srivastava // The International Journal of Applied Radiation and Isotopes. – 1982. – V. 33. – P. 793–799.

Robinson R. G. Strontium-89: treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. / R. G. Robinson, G. M. Blake, D. F. Preston, A. J. McEwan, J. A. Spicer, N. L. Martin, A. V Wegst, D. M. Ackery // Radiographics – 1989. – V. 9. – P. 271–281.

Röntgen W.C. On a new kind of rays / W. C. Röntgen // Science. – 1896. – V. 3. – P. 227–231.

Roodman G. D. Mechanisms of Bone Metastasis , Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw , and Integrins , Platelets and Bone Metastasis : Meeting Report from Skeletal Complications of Malignancy V / G. D. Roodman – 2008. – V. 5. – 294–296 p.

Rosch F. Theranostics, Gallium-68, and Other Radionuclides A Pathway to Personalized Diagnosis and Treatment / F. Rosch // Recent Results Cancer Res. / ed. Baum R.P., Rösch F.Berlin, Heidelberg. – 2013. – V. 194. – P. 301–317.

Sadremomtaz A. Dosimetric analysis for the selection of radionuclides in bone pain palliation targeted therapy: A Monte Carlo simulation / A. Sadremomtaz, M. Masoumi // Iran. J. Nucl. Med. – 2017. – V. 25. – P. 40–46.

Sainz-Esteban A. Successful treatment of metastasized pancreatic vasoactive intestinal polypeptide-secreting tumor unresponsive to high-dose octreotide by peptide receptor radionuclide therapy using ^{90}Y DOTATATE. / A. Sainz-Esteban, R. P. Baum // Clin. Nucl. Med. – 2013. – V. 38. – P. 996–997.

Sanders C. L. Radiobiology and radiation hormesis: New evidence and its implications for medicine and society / C. L. Sanders // Radiobiology and Radiation Hormesis: New Evidence and its Implications for Medicine and Society. – 2017. 1–273 p.

Schlattl H. Organ dose conversion coefficients for voxel models of the reference male and female from idealized photon exposures / H. Schlattl, M. Zankl, N. Petoussi-Henss // Phys. Med. Biol. – 2007. – V. 52. – P. 2123–2145.

Severin G. Biodistribution of ^{89}Zr-oxalate in tumor bearing mice / G. Severin, J. Jorgensen, A. Hansen, A. Kjaer, A. Jensen // Soc. Nucl. Med. Annu. Meet. Abstr. – 2014. – V. 55. – P. 1400.

Sharma S. Comparative therapeutic efficacy of ^{153}Sm-EDTMP and ^{177}Lu-EDTMP for bone pain palliation in patients with skeletal metastases: Patients' pain score analysis and personalized dosimetry / S. Sharma, B. Singh, A. Koul, B. R. Mittal // Front. Med.Frontiers, – 2017. – V. 4. – P. 46.

Sharma V. A Generator-produced gallium-68 radiopharmaceutical for PET imaging of myocardial perfusion / V. Sharma, J. Sivapackiam, S. E. Harpstrite, J. L. Prior,

H. Gu, N. P. Rath, D. Piwnica-Worms // PLoS OnePublic Library of Science, – 2014. – V. 9. – P. e109361.

Shinto A. S. ^{177}Lu-EDTMP for treatment of bone pain in patients with disseminated skeletal metastases / A. S. Shinto, D. Shibu, K. K. Kamaleshwaran, T. Das, S. Chakraborty, S. Banerjee, P. Thirumalaisamy, P. Das, G. Veersekar // J. Nucl. Med. Technol.Society of Nuclear Medicine, – 2014. – V. 42. – P. 55–61.

Smith-Jones P. M. Radiolabeled monoclonal antibodies specific to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen: Preclinical studies in nude mice bearing LNCaP human prostate tumor / P. M. Smith-Jones, S. Vallabhajosula, V. Navarro, D. Bastidas, S. J. Goldsmith, N. H. Bander // J. Nucl. Med. – 2003. – V. 44. – P. 610–617.

Snyder W. S. Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. / W. S. Snyder, H. L. Fisher, M. R. Ford, G. G. Warner // J. Nucl. Med. – 1969. – V. 10. – P. 7–52.

Sparks R. Comparison of the effectiveness of some common animal data scaling techniques in estimating human radiation dose / R. Sparks, B. Aydogan // Sixth international radiopharmaceutical dosimetry symposium – 1999. P. 705–716.

Stabin M. Basic Principles in the Radiation Dosimetry of Nuclear Medicine / M. Stabin, X. G. Xu // Semin. Nucl. Med. – 2014. – V. 44. – P. 162–171.

Stabin M. G. Fundamentals of nuclear medicine dosimetry / M. G. Stabin // Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry. – 2008. 1–237 p.

Stabin M. G. Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy / M. G. Stabin, E. E. Watson, M. Cristy, J. C. Ryman, K. F. Eckerman, J. L. Davis, D. Marshall, M. K. Gehlen // Other Information: PBD: 8 May 1995Washington, United States, – 1995. 140 p.

Stabin M. G. OLINDA/EXM: The Second-Generation Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine / M. G. Stabin, R. B. Sparks, P. E. Crowe // J. Nucl. Med. – 2005. – V. 46. – P. 1023–1027.

Stabin M. G. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment / M. G. Stabin, J. A. Siegel // Health Phys. – 2003. – V. 85. – P. 294–310.

Stabin M. G. RADAR dose estimate report: A compendium of radiopharmaceutical dose estimates based on OLINDA/EXM version 2.0 / M. G. Stabin, J. A. Siegel // J. Nucl. Med. – 2018. – V. 59. – P. 154–160.

Stabin M. G. RADAR reference adult, pediatric, and pregnant female phantom series for internal and external dosimetry / M. G. Stabin, X. G. Xu, M. A. Emmons, W. P. Segars, C. Shi, M. J. Fernald // J. Nucl. Med. – 2012. – V. 53. – P. 1807–1813.

Stabin M. G. Radiation Dose Estimates for Radiopharmaceuticals / M. G. Stabin, J. B. Stubbs // NUREG/CR-6345, Prep. US Nucl. Regul. Comm. US Dep. Energy, US Dep. Heal. Hum. Serv. – 1996. P. 1–98.

Strigari L. Radiopharmaceutical therapy of bone metastases with $^{89}SrCl_2$, ^{186}Re-HEDP and ^{153}Sm-EDTMP: A dosimetric study using Monte Carlo simulation /

L. Strigari, R. Sciuto, M. D'Andrea, R. Pasqualoni, M. Benassi, C. L. Maini // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2007. – V. 34. – P. 1031–1038.

Sundlöv A. Individualised ^{177}Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry / A. Sundlöv, K. Sjögreen-Gleisner, J. Svensson, M. Ljungberg, T. Olsson, P. Bernhardt, J. Tennvall // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2017. – V. 44. – P. 1480–1489.

Tagawa S. T. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer / S. T. Tagawa, M. I. Milowsky, M. Morris, S. Vallabhajosula, P. Christos, N. H. Akhtar, J. Osborne, S. J. Goldsmith, S. Larson, N. P. Taskar, H. I. Scher, N. H. Bander, D. M. Nanus // Clin. Cancer Res. – 2013. – V. 19. – P. 5182–5191.

Talip Z. A step-by-step guide for the novel radiometal production for medical applications: Case studies with ^{68}Ga, ^{44}Sc, ^{177}Lu and ^{161}Tb / Z. Talip, C. Favaretto, S. Geistlich, N. P. Van Der Meulen // Molecules Multidisciplinary Digital Publishing Institute. – 2020. – V. 25. – P. 966.

Tijink B. M. Improved tumor targeting of anti-epidermal growth factor receptor Nanobodies through albumin binding: Taking advantage of modular Nanobody technology / B. M. Tijink, T. Laeremans, M. Budde, M. Stigter-Van Walsum, T. Dreier, H. J. De Haard, C. R. Leemans, G. A. M. S. Van Dongen // Mol. Cancer Ther. – 2008. – V. 7. – P. 2288–2297.

Tinianow J. N. Site-specifically ^{89}Zr-labeled monoclonal antibodies for ImmunoPET / J. N. Tinianow, H. S. Gill, A. Ogasawara, J. E. Flores, A. N. Vanderbilt, E. Luis, R. Vandlen, M. Darwish, J. R. Junutula, S. P. Williams, J. Marik // Nucl. Med. Biol. – 2010. – V. 37. – P. 289–297.

Tommasino F. Proton radiobiology / F. Tommasino, M. Durante // CancersMultidisciplinary Digital Publishing Institute, – 2015. – V. 7. – P. 353–381.

Traino A. C. Influence of thyroid volume reduction on calculated dose in radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism / A. C. Traino, F. Di Martino, M. Lazzeri, M. G. Stabin // Phys. Med. Biol. – 2000. – V. 45. – P. 121–129.

Uribe C. F. Characteristics of Bremsstrahlung emissions of ^{177}Lu, ^{188}Re, and ^{90}Y for SPECT/CT quantification in radionuclide therapy / C. F. Uribe, P. L. Esquinas, M. Gonzalez, A. Celler // Phys. MedicaAssociazione Italiana di Fisica Medica, – 2016. – V. 32. – P. 691–700.

Van de Streek P. Bone pain and radionuclide therapy / P. Van de Streek, R. Carretta, F. L. Weiland // West. J. Med. – 1994. – V. 161. – P. 409.

Verel I. High-quality ^{124}I-labelled monoclonal antibodies for use as PET scouting agents prior to ^{131}I-radioimmunotherapy / I. Verel, G. W. M. Visser, M. J. W. D. Vosjan, R. Finn, R. Boellaard, G. A. M. S. Van Dongen // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2004. – V. 31. – P. 1645–1652.

Vigna L. Characterization of the [^{153}Sm]-EDTMP pharmacokinetics and estimation of radiation absorbed dose on an individual basis / L. Vigna, R. Matheoud,

S. Ridone, D. Arginelli, P. Della Monica, M. Rudoni, E. Inglese, M. Brambilla // Phys. Medica – 2011. – V. 27. – P. 144–152.

Vogel C. A. Direct comparison of a radioiodinated intact chimeric anti-CEA MAb with its F(ab′)2 fragment in nude mice bearing different human colon cancer xenografts / C. A. Vogel, A. Bischof-Delaloye, J. P. Mach, A. Pèlegrin, N. Hardman, B. Delaloye, F. Buchegger // Br. J. Cancer – 1993. – V. 68. – P. 684–690.

Vogin G. The law of Bergonié and Tribondeau: A nice formula for a first approximation / G. Vogin, N. Foray // Int. J. Radiat. Biol. – 2013. – V. 89. – P. 2–8.

Wadas T. J. Coordinating radiometals of copper, gallium, indium, yttrium, and zirconium for PET and SPECT imaging of disease / T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, C. J. Anderson // Chem. Rev.American Chemical Society. – 2010. – V. 110. – P. 2858–2902.

Wilky B. A. Beyond Palliation: Therapeutic Applications Of ^{153}Samarium-EDTMP / B. A. Wilky // Clin. Exp. Pharmacol. – 2013. – V. 03. – P. 131.

Williams L. E. Targeted radionuclide therapy / L. E. Williams, G. L. DeNardo, R. F. Meredith // Med. Phys. – 2008. – V. 35. – P. 3062–3068.

WinAct v.1.0 Software [Electronic resource] // Oak Ridge National Labratory – 2002. URL: https://www.ornl.gov/crpk/software (accessed: 07.10.2021).

Wu A. M. Engineered antibodies for molecular imaging of cancer / A. M. Wu // MethodsAcademic Press, – 2014. – V. 65. – P. 139–147.

Xu X. G. A boundary-representation method for designing whole-body radiation dosimetry models: Pregnant females at the ends of three gestational periods - RPI-P3, -P6 and -P9 / X. G. Xu, V. Taranenko, J. Zhang, C. Shi // Phys. Med. Biol. – 2007. – V. 52. – P. 7023–7044.

Xu X. G. VIP-Man an image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the Visible Human / X. G. Xu, T. C. Chao, A. Bozkurt // Heal. Phys – 2000. – V. 78. – P. 476–486.

Xu X. G. Handbook of Anatomical Models for Radiation Dosimetry / X.G. Xu, K. F. Eckerman // Handbook of Anatomical Models for Radiation DosimetryCRC Press, – 2009. 757 p.

Yadav M. P. ^{177}Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment / M. P. Yadav, S. Ballal, M. Tripathi, N. A. Damle, R. K. Sahoo, A. Seth, C. Bal // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2017. – V. 44. – P. 81–91.

Yeom Y. S. Development of skeletal system for mesh-type ICRP reference adult phantoms / Y. S. Yeom, Z. J. Wang, T. T. Nguyen, H. S. Kim, C. Choi, M. C. Han, C. H. Kim, J. K. Lee, B. S. Chung, M. Zankl, N. Petoussi-Henss, W. E. Bolch, C. Lee // Phys. Med. Biol. – 2016. – V. 61. – P. 7054–7073.

Yeom Y. S. New small-intestine modeling method for surface-based computational human phantoms / Y. S. Yeom, H. S. Kim, T. T. Nguyen, C. Choi, M. C. Han, C. H. Kim, J. K. Lee, M. Zankl, N. Petoussi-Henss, W. E. Bolch, C. Lee, B. S. Chung // J. Radiol. Prot. – 2016. – V. 36. – P. 230–245.

Yeom Y. S. Posture-dependent dose coefficients of mesh-type ICRP reference computational phantoms for photon external exposures / Y. S. Yeom, H. Han, C. Choi T. T. Nguyen, B. Shin, C. Lee, C. H. Kim // Phys. Med. Biol. – 2019. – V. 64. – P. 075018.

Yeong C. H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: Current and future prospects / C. H. Yeong, M. hua Cheng, K. H. Ng // Journal of Zhejiang University: Science B. – 2014. – V. 15. – P. 845–863.

Yousefnia H. Preparation and biological assessment of ^{177}Lu-BPAMD as a high potential agent for bone pain palliation therapy: comparison with ^{177}Lu-EDTMP / H. Yousefnia, S. Zolghadri, H. R. Sadeghi, M. Naderi, A. R. Jalilian, S. Shanehsazzadeh // J. Radioanal. Nucl. Chem. – 2016. – V. 307. – P. 1243–1251.

Yuan J. Efficacy and safety of ^{177}Lu-EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: A phase II study / J. Yuan, C. Liu, X. Liu, Y. Wang, D. Kuai, G. Zhang, J. J. Zaknun // Clin. Nucl. Med. – 2013. – V. 38. – P. 88–92.

Zakaly H. M. H. Comparative studies on the potential use of ^{177}Lu-based radiopharmaceuticals for the palliative therapy of bone metastases / H. M. H. Zakaly, M. Y. A. Mostafa, D. Deryabina, M. Zhukovsky // Int. J. Radiat. Biol. – 2020. – V. 96. – P. 779–789.

Zakaly H. M. H. Comparative study on application of ^{177}Lu-labeled rituximab, tetulomab, cetuximab and huA33 monoclonal antibodies to targeted radionuclide therapy / H. M. H. Zakaly, M. Y. A. Mostafa, S. Dzholumbetov, S. A. M. Issa, H. O. Tekin, R. U. Erdemir, M. Zhukovsky // Biomed. Phys. Eng. Express. – 2020. – V. 7. – P. 15015.

Zakaly H. M. H. Dosimetry Assessment of Injected ^{89}Zr-Labeled Monoclonal Antibodies in Humans / H. M. H. Zakaly, M. Y. A. Mostafa, M. Zhukovsky // Radiat. Res. – 2019. – V. 191. – P. 466–474.

Zaknun J. J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours / J. J. Zaknun, L. Bodei, J. Mueller-Brand, M. E. Pavel, R. P. Baum, D. Hörsch, M. S. O'Dorisio, T. M. O'Dorisio, J. R. Howe, M. Cremonesi, D. J. Kwekkeboom // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2013. – V. 40. – P. 800–816.

Zankl M. GSF male and female adult voxel models representing ICRP reference man - The present status / M. Zankl, J. Becker, U. Fill, N. Petoussi-Henss, K. F. Eckerman // Monte Carlo 2005 Topical Meeting. – 2005. P. 1913–1925.