

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ РАДИОНУКЛИДНЫХ ПАР В ТЕРАНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Б.Я. Наркевич<sup>1,2</sup>, М.Б. Долгушин<sup>1</sup>, В.В. Крылов<sup>3</sup>, Н.А. Мещерякова<sup>1</sup>, Д.И. Невзоров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup> Ассоциация медицинских физиков России, Москва; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>3</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Россия, 249031 Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4;

Контакты: Наркевич Борис Ярославович, narvik@yandex.ru

### Реферат

Проведена функциональная оптимизация состава радиофармацевтических пар на основе простат-специфического мембранного антигена (PSMA) для радионуклидной тераностики кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Проведен анализ радиационно-физических и дозиметрических характеристик 9 радионуклидов для диагностических компонент тераностических пар и 6 радионуклидов для терапевтических компонент. Показано, что оптимальными для диагностики и контроля эффективности лечения следует считать позитронно-излучающие радионуклиды  $^{18}\text{F}$  и  $^{68}\text{Ga}$ , а для радионуклидной терапии — бета-излучающий радионуклид  $^{177}\text{Lu}$  и альфа-бета-излучающий радионуклид  $^{225}\text{Ac}$ . Рассчитаны значения общего и органного радиационного риска возникновения вторичных радиационно-индуцированных раков у больных, прошедших по несколько курсов радионуклидной терапии. Показано, что для 2 тераностических пар на основе  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA радиационный риск выше существенного, тогда как для 2 тераностических пар на основе  $^{225}\text{Ac}$  риск укладывается в диапазон существенного уровня. Рассчитанные радиологические критерии выписки больных после курса тераностики из подразделений ядерной медицины показывают принципиальную возможность выполнения лечения в амбулаторном режиме при использовании любой из 4 рассмотренных тераностических пар.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радионуклидная тераностика, тераностические пары радионуклидов, ПСМА, радиационный риск, радиационная безопасность

**Для цитирования:** Наркевич Б.Я., Долгушин М.Б., Крылов В.В., Мещерякова Н.А., Невзоров Д.И. Функциональная оптимизация радионуклидных пар в тераностике рака предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(1):38-56

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-38-56

### Введение

Активное внедрение высокотехнологичных методов позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) вместе с постоянно разрабатываемыми новыми радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП) позволило поднять на новый уровень диагностические и терапевтические возможности для ряда самых разнообразных социально значимых заболеваний, прежде всего онкологических.

В свою очередь, это привело к возникновению в ядерной медицине принципиально нового направления — радионуклидной тераностики, представляющей собой клинически эффективный подход для комплексного решения задач терапии (тера...) и диагностики (...ностика) с использованием одного и того же нерадиоактивного предшественника, но меченного разными радионуклидами. Подобные РФЛП называются радионуклидными тераностическими парами. В настоящее время количество таких

тераностических пар для различных опухолевых локализаций увеличивается все более возрастающим темпом. Если физико-химические и биохимические характеристики нерадиоактивного предшественника позволяют метить его несколькими различными диагностическими и разными терапевтическими радионуклидами, то возникает вопрос выбора из них оптимальной тераностической пары, одновременно удовлетворяющей совокупности сразу нескольких критериев: радиационно-физического, радиофармацевтического, радиационно-гигиенического, клинического, логистического и экономического.

Именно такая проблема теперь имеет место для наиболее клинически эффективного варианта радионуклидной тераностики рака предстательной железы, который основан на диагностическом и терапевтическом применении простатического специфического мембранного антигена (ПСМА — PSMA). Лекарственный препарат PSMA является трансмембранным гликопротеином, который выполняет различные клеточные функции, в том числе действует как фермент при поглощении питательных веществ (фолатов), участвует в миграции клеток, влияет на их выживаемость и пролиферацию [1]. Точная функция PSMA до сих пор полностью не исследована. Считается, что он играет важную роль в клеточной передаче сигналов и поглощении питательных веществ. Сегодня известно, что PSMA является ключевым «игроком» в канцерогенезе предстательной железы и прогрессировании заболевания, глутаматергической нейротрансмиссии и абсорбции фолатов [2]. Высокая плотность PSMA обнаруживается на поверхности большинства клеток предстательной железы, клетках слюнных и слезных желез, а также почек и тонкой кишки. Почти все аденокарциномы предстательной железы демонстрируют сверхэкспрессию PSMA в большинстве первичных и метастатических очагов (плотность PSMA возрастает в них практически в 1 тыс. раз по сравнению с интактной тканью) [1, 2].

Анализ литературных данных показывает, что PSMA обладает уникальными физико-химическими и радиохимическими характеристиками, позволяющими метить

его целым рядом различных радионуклидов диагностического и терапевтического назначения. В частности, диагностические РФЛП тераностических пар могут быть помечены такими радионуклидами, как  $^{18}\text{F}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ , а терапевтические РФЛП — радионуклидами  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ . Большинство из них уже используются в клинических исследованиях, особенно в радионуклидной диагностике рака простаты. На разных стадиях доклинических испытаний в качестве меток для различных диагностических соединений PSMA исследуются радионуклиды  $^{11}\text{C}$ ,  $^{111}\text{In}$ , а для терапевтических —  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{227}\text{Th}$ .

Целью данной работы является оптимизация состава тераностических пар на основе PSMA только по функциональному критерию (наилучшей пригодности) без рассмотрения чисто клинических аспектов. В частности, будет проанализированы взаимосвязи методов и характеристик визуализации и лучевой нагрузки на пациента при использовании диагностических РФЛП на основе PSMA, рассмотрены эквивалентные и эффективные дозы внутреннего облучения и соответствующие радиационные риски для тераностических пар на основе PSMA, в том числе и при наблюдении за больными в динамике, а также будут предложены критерии обеспечения радиационной безопасности при выписке больных раком предстательной железы из подразделений ядерной медицины после тераностических процедур с оптимизированными параметрами диагностических и терапевтических РФЛП на основе PSMA.

### Диагностические радионуклиды для тераностики

В радионуклидной диагностике *in vivo* к радионуклидам, используемым для мечення диагностических РФЛП, предъявляется ряд общих требований:

- Отсутствие или минимальный радиационный выход  $\beta^-$ -частиц, которые вследствие короткого пробега в биологических тканях не могут выйти из тела пациента и поэтому не несут диагностическую информацию, обуславливая дополнитель-

ную лучевую нагрузку на нормальные органы и ткани.

- Максимально возможный радиационный выход  $\beta^+$ -частиц (позитронов), если данный РФЛП используется для радионуклидной диагностики методом ПЭТ.
- Минимально возможный средний пробег позитронов в биологических тканях, что обеспечивает минимизацию расстояния от точки эмиссии  $\beta^+$ -частицы до точки ее аннигиляции и, тем самым, более высокое качество ПЭТ-визуализации.
- Максимально возможный радиационный выход аннигиляционного излучения для позитронных эмиттеров, используемых для ПЭТ, или наличие единственной линии  $\gamma$ -излучения с энергией от  $\sim 100$  до  $\sim 200$  кэВ для радионуклидов, используемых при ОФЭКТ.
- Отсутствие или минимальный выход побочного  $\gamma$ -излучения, возникающего при распаде некоторых позитронно-излучающих радионуклидов и приводящего к возрастанию числа ложных совпадений импульсов при ПЭТ.
- Период полураспада должен составлять не более нескольких часов, чтобы снизить лучевую нагрузку на пациента за счет чрезмерно продолжительного внутреннего облучения пациента после проведения исследований, но не менее нескольких часов, чтобы не было необходимости введения поправки на распад при проведении этих исследований соответственно.
- Удельная эффективная доза диагностического облучения в единицах мЗв/МБк (то есть на 1 МБк активности введенного в организм пациента РФЛП) должна быть минимально возможной.
- Технология наработки радионуклида-метки должна быть доступной для ее применения в серийном производстве и экономически приемлемой.
- Технология получения РФЛП должна быть достаточно простой для ее успешной реализации непосредственно в клинических условиях подразделения ядерной медицины.
- Должно быть обеспечено надежное удержание радионуклида-метки в молекулах РФЛП на всех фазах его транспорта в организме пациента.

Кроме общих требований, к диагностическому компоненту тераностической пары предъявляется еще одно, но уже специфическое требование: фармакокинетика диагностического и терапевтического РФЛП должна быть одинаковой, чтобы результаты диагностического исследования можно было использовать для дозиметрического планирования радионуклидной терапии, проводимой терапевтическим компонентом тераностической пары. Такое требование можно выполнить только при условии, что фармацевтические молекулярные носители обоих компонент данной тераностической пары являются одними и теми же или, по крайней мере, биоэквивалентными. Если же для более достоверной визуализации (например, для повышения величины отношения накопления РФЛП опухоль/тканевой фон) используется другая химическая версия терапевтического аналога, то при дозиметрическом планировании возникнет неконтролируемая систематическая погрешность.

Сравнительный анализ на основе перечисленных критериев можно провести по данным табл. 1, где приведены радиационно-физические характеристики диагностических радионуклидов для тераностики рака предстательной железы. Значения удельной эффективной дозы взяты из литературных источников, также указанных в табл. 1.

По сравнению с остальными радионуклидами в табл. 1 радионуклид  $^{18}\text{F}$  можно охарактеризовать как практически идеальную радиоактивную метку. Период полураспада  $^{18}\text{F}$  обеспечивает возможность как реализации любой, даже достаточно продолжительной, известной технологии меченых соединений, в том числе и различных химических версий PSMA, так и достаточно продолжительной транспортировки от места наработки  $^{18}\text{F}$  до клинического пользователя. Показатели радиационного выхода позитронов и, следовательно, аннигиляционного излучения близки к теоретически максимально возможным значениям, причем средний пробег позитронов в биологических тканях наименьший по сравнению с остальными позитронными излучателями. У  $^{18}\text{F}$  нет эмиссии как побочного

Таблица 1

## Радиационно-физические характеристики диагностических радионуклидов

## Radiation-Physical Characteristics of Diagnostic Radionuclides

Радио- нуклид	$T_{1/2}$	Фотонное излучение		Корпускулярное излучение (позитроны и/или электроны)			Дозиметрия		Технологии	
		Энергия, кэВ	Выход на распад, %	Средняя энергия, кэВ	Выход на рас- пад, %	Средний про- бег позитро- нов, мм	$E/Q$ , мкЗв/ МБк	Номер ссылки	полу- чения	иссле- дования
$^{18}\text{F}$	110 мин	511	194	250	96,7	0,651	12,8 22,0	[3] [4]	Ц	ПЭТ
$^{44}\text{Sc}$	4,0 ч	511 1157	197,8 99,8	632	94,0	2,453	—	[5]	Ц Г	ПЭТ
$^{64}\text{Cu}$	12,7 ч	511	34,8	190* 278	39,0* 17,4	0,770	17,7	[6]	Ц	ПЭТ
$^{68}\text{Ga}$	68,3 мин	511	178	836	87,7	3,523	23,4 16,8 22,4	[7] [8] [9]	Г Ц	ПЭТ
$^{89}\text{Zr}$	78,4 ч	511 909	45,5 99,0	396	22,7	1,295	410	[10]	Ц	ПЭТ
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,05 ч	140	89,1	—	—	—	4,6	[11]	Г	ОФЭКТ
$^{123}\text{I}$	13,3 ч	159	83,3	127**	13,7**	—	27,2	[12]	Ц	ОФЭКТ
$^{124}\text{I}$	4,18 ч	511 541 603 723 1690	45,7 20,8 62,9 10,4 10,9	687 974	11,7 10,8	2,736 4,237	580	[13]	Ц	ПЭТ, ОФЭКТ
$^{203}\text{Pb}$	51,9 ч	193 279	80,8 13,6	—	—	—	24,0	[14]	Ц	ОФЭКТ

## Примечания:

1)\* — компонента  $\beta^-$ -излучения;

2)\*\* — моноэнергетические электроны внутренней конверсии;

3)  $E/Q$  — удельная эффективная доза (эффективная доза на единицу активности  $Q$  введенного в организм радиофармпрепарата), мкЗв/МБк;

4) Ц — циклотрон; Г — радионуклидный генератор;

5) данные для  $\gamma$ -квантов и  $\beta$ -частиц с радиационным выходом менее 10 % в таблице не приведены

## Notes:

1) \* — component of  $\beta^-$ -radiation;

2) \*\* — monoenergetic electrons of internal conversion;

3)  $E/Q$  — specific effective dose (effective dose per unit of activity  $Q$  of the radiopharmaceutical introduced into the body),  $\mu\text{Sv} / \text{MBq}$ ;

4) Ц — cyclotron; Г — radionuclide generator;

5) the data for  $\gamma$ -rays and  $\beta$ -particles with a radiation yield of less than 10 % are not shown in the table

$\gamma$ -излучения, так и бесполезных для диагностики  $\beta^-$ -частиц, благодаря чему минимизируется лучевая нагрузка на пациента [3, 4]. Наконец, при мечении нерадиоактивных предшественников  $^{18}\text{F}$  не изменяет биологического поведения их молекул, обеспечивая высокое отношение накопления РФП опухоль/интактные ткани. Единственным недостатком  $^{18}\text{F}$  следует считать более высокую стоимость технологии его наработки на циклотроне по сравнению с генераторными радионуклидами, хотя циклотронная технология также уже хорошо проработана и доступна для любого ПЭТ-центра.

Позитронный излучатель  $^{44}\text{Sc}$  характеризуется удобным для изготовителей и клинических пользователей периодом полураспада, в том числе в плане транспортной логистики, очень высоким выходом как позитронов, так и аннигиляционного излучения, и его можно получать как на циклотроне, так и с помощью радионуклидного генератора  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ . Однако обе технологии получения  $^{44}\text{Sc}$ , а также технология мечения молекул PSMA радионуклидом  $^{44}\text{Sc}$  до сих пор еще не отработаны до возможности их использования в клинической практике, и пока проведены только доклинические испытания  $^{44}\text{Sc}$ -PSMA [5]. Вследствие этого в табл. 1 отсутствуют данные по эффективной дозе облучения пациентов для этого РФЛП. Тем не менее, ожидаемая удельная эффективная доза будет заведомо очень высокой из-за побочной эмиссии жесткого  $\gamma$ -излучения с энергией 1157 кэВ с выходом 100 % на один распад. Вследствие достаточно большого значения среднего пробега позитронов следует предполагать невысокое качество ПЭТ-изображений с  $^{44}\text{Sc}$ -PSMA.

Как и  $^{44}\text{Sc}$ , излучатель  $\beta^+$ - и  $\beta^-$ -частиц  $^{64}\text{Cu}$  обладает периодом полураспада, удобным как для логистики РФЛП, так и для его применения в исследованиях физиологических процессов, протекающих со средними скоростями. Средний пробег позитронов  $^{64}\text{Cu}$  близок к минимальному из всех радионуклидов в табл. 1, что гарантирует высокое качество ПЭТ-изображений. Однако радиационный выход позитронов у  $^{64}\text{Cu}$  наименьший среди тех же позитронных излучателей. С одной стороны, эмиссия  $\beta^-$ -частиц с достаточно высоким выходом на распад

позволяет использовать  $^{64}\text{Cu}$ -PSMA не только для диагностики методом ПЭТ, но и для проведения радионуклидной терапии с тем же РФЛП. Но, с другой стороны, если  $^{64}\text{Cu}$  используется только для диагностики, то наличие эмиссии  $\beta^-$ -частиц обуславливает радиационно-гигиенически неоправданную лучевую нагрузку на пациента [6].

Основным конкурентом для  $^{18}\text{F}$  считают  $^{68}\text{Ga}$  благодаря уникальным химическим характеристикам, обеспечивающим возможность его использования для мечения большого количества нерадиоактивных предшественников, в том числе и всех известных версий PSMA. По оценкам ряда авторов, данный радионуклид в перспективе будет играть такую же роль в радионуклидной диагностике, как  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [2]. Прежде всего, серийно выпускаются коммерчески доступные радионуклидные генераторы  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , в том числе и в России, что обуславливает сравнительно невысокую стоимость ПЭТ-исследований с  $^{68}\text{Ga}$ -РФП и удобство его применения в ПЭТ-центрах, не оснащенных циклотроном. У  $^{68}\text{Ga}$  нет эмиссии  $\beta^-$ -частиц и побочного  $\gamma$ -излучения. Однако у него имеется ряд недостатков: сравнительно короткий период полураспада, требующий вводить соответствующую поправку при проведении ПЭТ; меньшие, чем у  $^{18}\text{F}$ , значения радиационного выхода позитронов и аннигиляционного излучения; более высокая лучевая нагрузка на пациента по сравнению с  $^{18}\text{F}$  [7–9]; и, самое главное, средний пробег позитронов в биологических тканях у него более чем в 5 раз выше, чем у  $^{18}\text{F}$ , приводя к негативному явлению «размывания» границ патологических очагов на ПЭТ-изображениях и появлению неконтролируемых погрешностей при использовании этих ПЭТ-изображений для дозиметрического планирования дистанционного облучения и радионуклидной терапии.

Позитронный излучатель  $^{89}\text{Zr}$  считают весьма перспективным для ПЭТ благодаря значительному периоду полураспада, что обеспечивает возможность исследования в динамике длительно протекающих физиологических процессов, например, оценки эффективности лучевой терапии пучками тормозного излучения ускорителей электронов, а также снимает все вопросы его



своевременной транспортировки к клиническим пользователям от места наработки. Однако удельная эффективная доза облучения пациентов достаточно большая, в том числе и вследствие невысокого выхода позитронов и наличия почти 100 %-го выхода побочного жесткого  $\gamma$ -излучения с энергией 909 кэВ [10]. Кроме того, пока в клинике для ПЭТ рака простаты удалось использовать только меченные  $^{89}\text{Zr}$  антитела к PSMA и их фрагменты, но не терапевтические версии данного антигена, из-за чего он не может быть использован для дозиметрического планирования радионуклидной терапии с этими версиями.

Радионуклиды  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и  $^{123}\text{I}$  не являются позитронными излучателями и поэтому пригодны не для ПЭТ, а для планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ. По своим радиационно-физическим и химическим характеристикам они близки друг к другу, за тем лишь исключением, что вследствие заметного радиационного выхода электронов внутренней конверсии и более длительного периода полураспада  $^{123}\text{I}$  лучевая нагрузка на пациента с  $^{123}\text{I}$ -PSMA гораздо выше, чем для их аналогов с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [11, 12]. Поскольку  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  получают на широко используемых и коммерчески вполне доступных радионуклидных генераторах  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , стоимость исследований с мечеными им РФЛП наименьшая среди всех радионуклидов из табл. 1. Однако следует указать, что вследствие принципиального различия радиационно-физических процессов формирования ОФЭКТ- и ПЭТ-изображений, по пространственному разрешению первые существенно хуже вторых. При этом, как и для  $^{89}\text{Zr}$ , удалось синтезировать и провести клинические испытания только тех химических версий PSMA, которые пока не имеют таких же терапевтических аналогов.

Несмотря на хорошо известную и отработанную технологию получения радионуклида  $^{124}\text{I}$  на циклотроне, возможность его использования как в ПЭТ, так и в ОФЭКТ, и приемлемый период полураспада, данный позитронный излучатель по совокупности всех приведенных выше критериев следует оценить как наихудший из всех упомянутых в табл. 1. Такая оценка обусловлена мощным выходом побочного  $\gamma$ -излучения

со сложным спектром, сравнительно низкими значениями радиационного выхода позитронов и аннигиляционного излучения, высоким значением среднего пробега позитронов и, самое важное, более чем в 20 раз высокой лучевой нагрузкой на пациента по сравнению с остальными позитронными излучателями [13].

Радионуклид  $^{203}\text{Pb}$  по всем своим радиационно-физическим характеристикам проигрывает радионуклиду  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  как основной радиоактивной метке тех РФЛП, визуализация распределения которых выполняется методом ОФЭКТ. Это касается и наличия двух (а не одной)  $\gamma$ -линий с энергиями, не укладывающимися в оптимальный диапазон 100 — 200 кэВ, в ~5 раз более высокой лучевой нагрузки на пациента [14], а также более высокой стоимости получения на циклотроне по сравнению с радионуклидным генератором  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Единственное его преимущество — больший период полураспада, что позволяет легче решать вопросы транспортной логистики.

Таким образом, оптимальным радионуклидом для диагностической компоненты тераностической пары на основе PSMA является, безусловно, радионуклид  $^{18}\text{F}$ , удовлетворяющий практически всем указанным выше критериям отбора радиоактивных меток. Важно подчеркнуть, что этим позитронным эмиттером можно метить наиболее применяемые терапевтические версии PSMA, а именно PSMA-1007 или его аналоги, причем метаболизм  $^{18}\text{F}$ -PSMA в организме человека точно такой же, как у этих терапевтических компонент. На второе место среди диагностических компонент при компоновке тераностической пары следует поставить  $^{68}\text{Ga}$  благодаря его доступности как генераторного радионуклида и возможности эффективно метить PSMA-617, PSMA-1007, PSMA-I&T, но он значительно проигрывает  $^{18}\text{F}$  в качестве ПЭТ-визуализации.

### **Терапевтические радионуклиды для тераностики**

В радионуклидной терапии к радионуклидам, используемым для мечения терапевтических радиофармпрепаратов, предъявляется ряд общих требований:

- Максимально возможный радиационный выход корпускулярного излучения ( $\alpha$ - и  $\beta$ -частиц, электронов Оже и внутренней конверсии) для обеспечения максимальной поглощенной дозы внутреннего облучения на единицу активности введенного в организм терапевтического радиофармпрепарата.
- Средняя энергия непрерывного спектра  $\beta$ -излучения, а также энергия моноэнергетических электронов Оже и внутренней конверсии должна быть минимально возможной для снижения лучевой нагрузки на нормальные ткани, окружающие патологические очаги.
- Период полураспада должен быть не менее нескольких часов, но не более нескольких суток, чтобы решать вопросы транспортной логистики и не затягивать процесс внутреннего облучения больного с терапевтически неэффективной мощностью дозы соответственно.
- Совокупный радиационный выход  $\gamma$ -излучения материнского радионуклида и дочерних продуктов его распада (если они есть) должен быть минимально возможным для снижения уровня нецелевого облучения организма больного в целом.
- Если радиационный выход  $\gamma$ -излучения все же имеется, его значение должно быть не более 10–20 %, а энергия  $\gamma$ -квантов — в диапазоне ~100–200 кэВ, чтобы можно было оценивать эффективность радионуклидной терапии в динамике методами планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ без импульсной перегрузки регистрирующей аппаратуры, а также чтобы можно было курс радионуклидной терапии проводить в амбулаторном режиме или режиме дневного стационара.
- Терапевтически значимую активность вводимого в организм РФЛП рекомендуется минимизировать, чтобы легче было выполнить требования по обеспечению радиационной безопасности пациентов, персонала, отдельных лиц из населения (при выписке больного из стационара) и окружающей среды.
- Технология наработки радионуклида-метки должна быть доступной для ее применения в серийном производстве и экономически приемлемой.

- Должно быть обеспечено надежное удержание радионуклида-метки в молекулах РФЛП на всех фазах его транспорта в организме пациента.

Желательно также, чтобы диагностическая и терапевтическая компоненты тераностической пары были бы помечены разными радиоизотопами одного и того же радионуклида, например  $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ ,  $^{123,124}\text{I}/^{131}\text{I}$ ,  $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$ , при условии, что нерадиоактивные носители обоих компонент данной тераностической пары являются одними и теми же или, по крайней мере, биоэквивалентными.

Сравнительный анализ на основе перечисленных здесь критериев можно провести по данным табл. 2, где приведены радиационно-физические и дозиметрические характеристики терапевтических радионуклидов для тераностики рака предстательной железы. Значения удельной эквивалентной дозы облучения слюнных желез и почек (как органов с наиболее высокой вероятностью возникновения лучевых осложнений для любых меченых соединений PSMA), а также удельной эффективной дозы взяты из литературных источников, указанных в табл. 2.

Отметим, что значения эффективной дозы, в том числе и для конкретных больных, обычно определяются только для тех РФЛП, которые используются в диагностических исследованиях (см. табл. 1), тогда как для терапевтических РФЛП пока подобные расчеты не проводят. Однако в литературе сейчас идут оживленные дискуссии о правомерности такой дифференцировки, особенно с учетом бурного развития терапевтической радиофармацевтики и оснащения аппаратов для дистанционной лучевой терапии средствами рентгеновской визуализации для контроля облучения по КТ-изображениям, когда соответствующие значения эффективной дозы рентгеновского излучения следует вычислять и учитывать. Поэтому в табл. 2 мы посчитали целесообразным привести соответствующие расчетные данные по эффективным дозам.

Радионуклид  $^{90}\text{Y}$  является «чистым»  $\beta$ -излучателем без эмиссии  $\gamma$ -излучения. С одной стороны, это обуславливает низкую лучевую нагрузку как на критические по радиочувствительности органы, так и на

Таблица 2

## Радиационно-физические характеристики терапевтических радионуклидов

## Radiation-Physical Characteristics of Therapeutic Radionuclides

Радионуклид	$T_{1/2}$	Фотонное излучение		$\beta$ -излучение		$\alpha$ -излучение		Дозиметрия			
		Энергия, кэВ	Выход на распад, %	Средняя энергия, кэВ	Выход на распад, %	Энергия, кэВ	Выход на распад, %	$H_1/Q$ , мЗв/МБк	$H_2/Q$ , мЗв/МБк	$E/Q$ , мЗв/МБк	Номер ссылки
$^{90}\text{Y}$	64,1 ч	—	—	933	100	—	—	5,6	3,5	0,25	[15]
$^{131}\text{I}$	8,0 сут	364	81,7	192	89,5	—	—	3,8	1,4	0,54	[13]
$^{177}\text{Lu}$	6,65 сут	208	11,0	47,5 149	12,2 78,6	—	—	1,2	0,6	0,06	[17]
$^{212}\text{Pb}$	10,0 ч	239 583	47,2 30,4	94,8 173 647 832	82,5 12,3 17,6 35,5	5606 – 6090 8785	36,0 64,0	43,2	49,1	4,15	[14]
$^{213}\text{Bi}$	45,6 мин	441	26,1	320 492	31,0 65,9	8377	98,0	8,1	8,0	0,56	[18]
$^{225}\text{Ac}$	10,0 сут	218 441	11,6 26,1	320 492	31,0 65,9	5287 – 5830 5937 – 6341 7069 5606 – 6090 8785	100 100 99,9 36,0 64,0	2300	700	1,82	[19]

## Примечания:

1)  $H_1/Q$  — удельная эквивалентная доза в слюнных железах, мЗв/МБк;  $H_2/Q$  — удельная эквивалентная доза в почках, мЗв/МБк;  $E/Q$  — удельная эффективная доза, мЗв/МБк;  $Q$  — активность введенного пациенту РФЛП;

2) для  $\alpha$ -излучающих радионуклидов  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  значения  $H_1$ ,  $H_2$  и  $E$  рассчитывались исходя радиационного весового фактора  $\alpha$ -частиц  $W = 5$ ;

3) данные для  $\gamma$ -квантов,  $\alpha$ - и  $\beta$ -частиц с радиационным выходом менее 10 % в таблице не приведены и при расчетах не учитывались;

4) данные по  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучению приведены как для материнских радионуклидов  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ , так и для дочерних продуктов в цепочках их радиоактивных распадов (см. рис. 1 и 2)

## Notes:

1)  $H_1/Q$  — specific equivalent dose in the salivary glands, mSv/MBq;  $H_2/Q$  — specific equivalent dose in the kidneys, mSv/MBq;  $E/Q$  — specific effective dose, mSv / MBq;  $Q$  is the activity of the radiopharmaceutical administered to the patient;

2) for  $\alpha$ -emitting radionuclides  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ , the values of  $H_1$ ,  $H_2$  and  $E$  were calculated based on the radiation weight factor of  $\alpha$ -particles  $W = 5$ ;

3) the data for  $\gamma$ -rays,  $\alpha$ - and  $\beta$ -particles with a radiation yield of less than 10 % are not shown in the table and were not taken into account in the calculations;

4) data on  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -radiation are given both for maternal radionuclides  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ , and for daughter products in the chains of their radioactive decays (see Figs. 1 and 2)



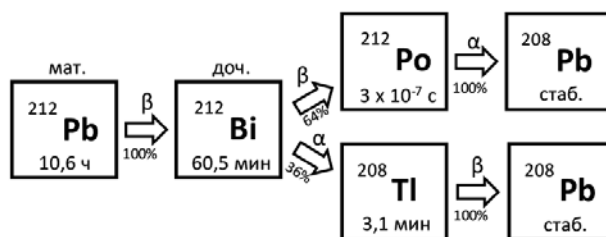
все тело в целом, обеспечивая при активности 3,2 ГБк вводимого  $^{90}\text{Y}$ -PSMA-617 или его аналогов полную эффективную дозу 800 мЗв. Но, с другой стороны, это не позволяет отслеживать распределение данного РФЛП в теле больного в ходе и после курса радионуклидной терапии. К другим недостаткам данного радионуклида относятся сравнительно короткий период полураспада, чрезмерно высокая средняя энергия эмиссии  $\beta$ -частиц, а также сложность технологий как наработки  $^{90}\text{Y}$  на ядерном реакторе, так и синтеза  $^{90}\text{Y}$ -PSMA с использованием радионуклидного генератора  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  (серийно не выпускается). В широкой клинической практике данный РФЛП пока не используется, имеется только единственная работа [15], где его применимость оценивается на 11 больных, а дозиметрические оценки получены путем экстраполяции по программе OLINDA соответствующих данных  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 с поправками на различия схем и периодов полураспада  $^{68}\text{Ga}$  и  $^{90}\text{Y}$ .

Радиоизотоп йода  $^{131}\text{I}$  является наиболее используемым в радионуклидной терапии различных заболеваний вообще, и технология его получения в промышленных масштабах хорошо налажена. Производство диагностических радиоизотопов йода  $^{123}\text{I}$  и  $^{124}\text{I}$  также не вызывает принципиальных затруднений, и поэтому тераностическая пара  $^{123,124}\text{I}/^{131}\text{I}$  на основе низкомолекулярной версии MIP-1095 соединения PSMA представляется перспективной для клиники рака простаты. Однако высокий радиационный выход жесткого  $\gamma$ -излучения с энергией 364 кэВ и достаточно продолжительный период полураспада при введении в организм 4,8 ГБк РФЛП обуславливают сравнительно высокое значение полной эффективной дозы 2600 мЗв [13]. В свою очередь, это требует достаточно продолжительной госпитализации больных, а также сбора и выдержки на распад возникающих при этом жидких радиоактивных отходов, поскольку амбулаторный режим лечения не будет соответствовать установленным требованиям по обеспечению радиационной безопасности.

В настоящее время наибольшее количество работ опубликовано по радионуклидной терапии с соединениями PSMA, мечеными  $^{177}\text{Lu}$ , прежде всего  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617,

-I&T и другими аналогами. Получены настолько обширные результаты, что это дало возможность Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) опубликовать унифицированные методические рекомендации по проведению курсов радионуклидной терапии с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA [16]. Радиационно-физические характеристики  $^{177}\text{Lu}$  близки к идеальным для  $\beta$ -излучающих терапевтических РФЛП. Радиационный выход 11 %  $\gamma$ -излучения с оптимальной энергией 208 кэВ позволяет методами планарной сцинтиграфии всего тела и ОФЭКТ патологических участков получать в динамике ценную информацию о пространственно-временном распределении РФЛП для оценки эффективности и прогнозирования лечения. Невысокая средняя энергия и хороший радиационный выход  $\beta$ -частиц обеспечивает практически локальное облучение метастазов. Наименьшую из всех РФЛП в табл. 2 лучевую нагрузку получают критические по радиочувствительности органы (слюнные железы и почки), то же самое относится как к удельной эффективной дозе 0,06 мЗв/МБк, так и к полной эффективной дозе на 1 курс (всего 438 мЗв при введенной активности 7,3 ГБк) [17].

Радионуклид  $^{212}\text{Pb}$  тераностической пары  $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$ -PSMA относится к «смешанным»  $\alpha$ - $\beta$ -излучателям, причем со значительным радиационным выходом  $\gamma$ -излучения достаточно высокой энергии. И хотя при распаде его дочернего продукта  $^{212}\text{Bi}$  происходит эмиссия  $\alpha$ -частицы, обладающей высокой плотностью ионизации на всем своем коротком пробеге (десятки микрометров в биологических тканях), и нескольких  $\beta$ -частиц с широким диапазоном средних энергий (см. рис. 1), РФЛП  $^{212}\text{Pb}$ -PSMA еще не нашел широкого применения в радионуклидной терапии рака предстательной железы. Причины этого разбираются в единственной доступной нам работе [14], где представлены результаты использования  $^{203}\text{Pb}$ -PSMA для визуализации его распределения у лабораторных животных и у 2 пациентов, а дозиметрические оценки для  $^{212}\text{Pb}$ -PSMA были получены путем экстраполяции по программе OLINDA соответствующих данных  $^{203}\text{Pb}$ -PSMA с поправками на различия схем и периодов по-

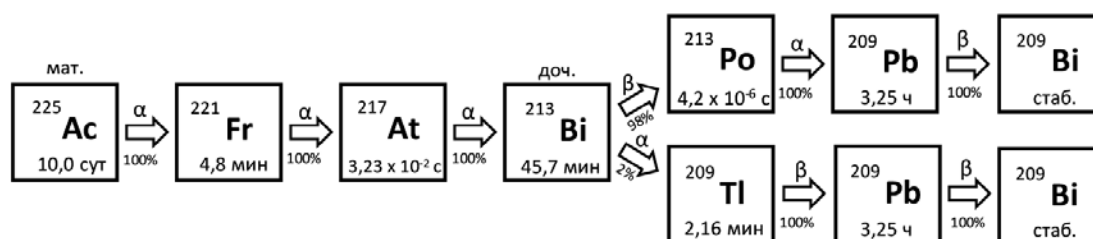
Рис. 1. Схема радиоактивного распада терапевтического радионуклида  $^{212}\text{Pb}$ Fig. 1. Scheme of radioactive decay of therapeutic radionuclide  $^{212}\text{Pb}$ 

лураспада  $^{203}\text{Pb}$  и  $^{212}\text{Pb}$ . Обращают на себя внимание существенное значение удельной эффективной дозы (полная эффективная доза составляет 623 мЗв при вводимой активности 150 МБк и радиационном весовом факторе  $\alpha$ -частиц, равном 5), а также очень высокие значения лучевой нагрузки на слюнные железы и почки, то есть критические по радиочувствительности органы для всех меченых соединений PSMA.

Радионуклид  $^{213}\text{Bi}$  одновременно можно считать как материнским, распадающимся на дочерние продукты  $^{213}\text{Po}$  и  $^{209}\text{Tl}$ , которые в свою очередь превращаются в  $^{209}\text{Pb}$ , так и промежуточным дочерним продуктом распада  $^{225}\text{Ac}$  (см. рис. 2). Он также относится к «смешанным»  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -излучателям, причем со значительным радиационным выходом  $\beta$ -излучения и удобным для сцинтиграфии и ОФЭКТ радиационным выходом  $\gamma$ -излучения. При распаде  $^{213}\text{Bi}$  с вероятностью 98 % происходит эмиссия одной высокоэнергетической  $\alpha$ -частицы. Вследствие короткого периода полураспада 45,6 мин  $^{213}\text{Bi}$  можно получать только с помощью ра-

дионуклидного генератора  $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ . Судя по литературным данным,  $^{213}\text{Bi}$  пока еще в клинических исследованиях не применялся, а приведенные в табл. 2 дозиметрические данные были получены путем экстраполяции по программе OLINDA соответствующих данных  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA с поправками на различия схем и периодов полураспада  $^{68}\text{Ga}$  и  $^{213}\text{Bi}$  [18]. Благодаря короткому периоду полураспада  $^{213}\text{Bi}$  оказывает существенно более низкое радиационное воздействие как на критические по радиочувствительности органы, так и на организм в целом по сравнению с  $^{212}\text{Pb}$ .

Согласно литературным данным, на текущий момент времени по количеству пролеченных больных запущенным раком предстательной железы  $\alpha$ -излучающий РФЛП  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA уступает только  $\beta$ -излучающему  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. Мало того, использование  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA было клинически показано и оказалось эффективным у тех больных, у которых предыдущие курсы с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA вызвали заметные миелотоксические осложнения [19]. Основным пре-

Рис. 2. Схема радиоактивного распада терапевтического радионуклида  $^{225}\text{Ac}$ Fig. 2. Radioactive decay scheme of a therapeutic radionuclide  $^{225}\text{Ac}$

имуществом  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA является эмиссия сразу 4  $\alpha$ -частиц при распаде каждого атома  $^{225}\text{Ac}$ , в отличие от остальных  $\alpha$ -эмиттеров, указанных в табл. 2. Дочерние продукты его распада отличаются также высоким радиационным выходом  $\beta^-$ -излучения и средним выходом  $\gamma$ -излучения, позволяющим оценивать эффективность радионуклидной терапии методом посттерапевтической ОФЭКТ. Однако это обуславливает очень высокие лучевые нагрузки на критические по радиочувствительности органы (см. табл. 2), из-за чего активность вводимого РФЛП приходится удерживать на уровне не более 100 кБк/кг массы тела пациента, чтобы обеспечить выраженный противоопухолевый эффект без клинически выраженных проявлений ксеростомии, нефрологических и гематологических осложнений. Далее, технология получения  $^{225}\text{Ac}$  путем радиохроматографической реакции из долгоживущего  $^{229}\text{Th}$  еще не отработана до ее клинического применения. Наконец, у  $^{225}\text{Ac}$  имеется еще одна особенность его радиоактивного распада: при эмиссии  $\alpha$ -частиц из самого  $^{225}\text{Ac}$  и его короткоживущих дочерних продуктов возникает так называемый эффект отдачи, когда остающийся после распада дочерний радиоактивный атом может покинуть хелат, удерживающий его на молекуле PSMA, в результате чего он кровотоком может быть перенесен от опухолевого очага к клеткам нормальных тканей, приводя к их избыточному облучению [20].

Таким образом, вполне очевиден вывод, что наилучшими компонентами терапевтической компоненты тераностических пар для лечения метастазов кастрационно-резистентного рака предстательной железы по совокупности радиационно-физических характеристик и противоопухолевой активности являются радиофармпрепараты  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA и  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA.

### Оптимизация тераностических пар по критерию радиационного риска

Отбор по радиационно-физическим характеристикам позволил конкретизировать оптимальные диагностические компоненты PSMA, меченные радионуклидами  $^{18}\text{F}$  и  $^{68}\text{Ga}$ , и терапевтические компоненты PSMA,

меченные  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{225}\text{Ac}$ . К настоящему времени наиболее часто в клинике рака предстательной железы применяется тераностическая пара  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617/ $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617, но наиболее перспективной представляется пара  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007/ $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617. Следует отметить, что в последнее время стала применяться технология, названная «тандемной радионуклидной терапией», суть которой состоит в последовательном введении  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA и  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA [19].

Важнейшим критерием радиационно-гигиенического сопровождения тераностики является радиационный риск возникновения радиационно-индуцированных солидных опухолей и лейкозов. С клинической точки зрения не совсем корректно говорить о возникновении вторичного радиационно-индуцированного рака у больных с уже имеющимся метастатическим поражением костей скелета и других органов. Эти пациенты имеют небольшой шанс дожития до появления вторичных опухолей. Тем не менее, при реализации методов радионуклидной терапии интенсивному внутреннему облучению подвергаются не только опухолевые очаги, но и другие нормальные органы и ткани, для которых угроза радиационного канцерогенеза становится вполне реальной при успешном исходе лечения основного заболевания, что обуславливает актуальность получения соответствующих оценок радиационного риска.

С клинической точки зрения было бы более уместным говорить о риске не радиационно-индуцированного канцерогенеза, а возникновения миелотоксичности, которая может стать препятствием для проведения дальнейших курсов радионуклидной терапии, и/или синдромов нефротоксичности и поражений слюнных и слезных желез, которые существенно снижают качество жизни пациента. Однако, в отличие от стохастического радиобиологического эффекта канцерогенеза, указанные лучевые осложнения относятся к детерминированным (пороговым) радиобиологическим эффектам, для которых вероятность возникновения и степень тяжести зависят не только от полученной дозы и мощности дозы внутреннего облучения, но и, прежде всего, от индивидуальной радиочувствительности критиче-

ских органов и общего состояния организма больного. В связи с этим зависимость проявления клинически значимых лучевых осложнений от плохо формализуемых факторов в настоящее время обуславливает отсутствие исследований по оценке радиационных рисков подобных осложнений при радионуклидной терапии.

Для расчета полного радиационного риска канцерогенеза необходимо оценить вклады в суммарную эффективную дозу облучения от всех источников ионизирующей радиации, которые используются при проведении полного цикла тераностики. Типовой алгоритм такого лечения состоит из следующих процедур лучевой диагностики и ядерной медицины:

1. Рентгенография органов грудной клетки.
2. При подозрении на изменения в легких — рентгеновская КТ.
3. Сцинтиграфия костей с  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфотехом.
4. ПЭТ/КТ всего тела с  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 или  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 — одно исследование до и три исследования через каждые два курса радионуклидной терапии.
5. ОФЭКТ/КТ всего тела после каждого курса радионуклидной терапии.
6. Радионуклидная терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 или  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 — до 6 курсов.

Кратность повторения этих процедур, активности вводимых диагностических и терапевтических РФЛП, соответствующие эффективные дозы, эквивалентные дозы облучения критических по радиочувствительности органов и рассчитанные значения соответствующих радиационных рисков для всех перечисленных выше процедур представлены в табл. 3. Расчеты значений радиационного риска проводились в соответствии с методическими рекомендациями [21], ориентированными только на диагностические исследования методами рентгенодиагностики и радионуклидной диагностики. В нашей работе сделана попытка распространить их действие и на радионуклидную терапию.

Общий радиационный риск был вычислен на основе концепции эффективной дозы с использованием номинальных коэффици-

ентов риска МКРЗ с поправкой на возрастную радиочувствительность:

$$R(A) = E(A) \times r_n \times k(A) \quad (1)$$

где:  $R(A)$  — пожизненный радиационный риск у пациента любого пола в возрасте  $A$  (лет) вследствие рентгенорадиологической процедуры, отн. единиц;

$E(A)$  — эффективная доза у пациента любого пола в возрасте  $A$  (лет) от такой процедуры, мЗв;

$r_n$  — номинальный коэффициент пожизненного радиационного риска, равный  $5,7 \cdot 10^{-5} \text{ мЗв}^{-1}$  для лиц любого пола и возраста;  $k(A)$  — поправочный множитель на возрастную радиочувствительность, равный 2,3 для детей (до 18 лет), 0,9 для взрослых (18–65 лет) и 0,1 для лиц старшего возраста (старше 65 лет), отн. единиц.

Рак предстательной железы — болезнь мужчин пожилого возраста. Тогда будем считать, что по консервативному сценарию средний возраст пациентов не превышает 65 лет, в связи с чем поправочный множитель  $k(A)$  был принят равным 0,9. При расчете радиационного риска облучения критических по радиочувствительности органов величина эффективной дозы в формуле (1) заменяется соответствующей эквивалентной дозой  $H(A)$ , а коэффициент  $r_n$  нужно заменить значением половозрастного коэффициента радиационного риска от облучения критического органа пациента в возрасте  $A$  (лет),  $\text{мГр}^{-1}$ . Однако данная информация для внутреннего облучения слюнных желез и почек при использовании рассматриваемых тераностических пар в литературе отсутствует, в связи с чем по консервативному сценарию принято решение использовать указанный  $r_n = 5,7 \cdot 10^{-5} \text{ мЗв}^{-1}$ , относящийся к радиационному риску возникновения вторичного солидного рака любой локализации.

С целью классификации пожизненного атрибутивного риска для здоровья пациента, связанного с диагностическими исследованиями или лечебными процедурами, в [21] используется следующая международная шкала риска:

- пренебрежимый — меньше  $10^{-6}$  (менее 1 случая на 1 млн чел.);

Таблица 3

**Радиационно-гигиенические характеристики процедур радионуклидной тераностики рака предстательной железы с РФЛП на основе PSMA**

**Radiation and Hygienic Characteristics of Procedures for Radionuclide Theranostics of Prostate Cancer with Radiopharmaceuticals Based on PSMA**

Процедуры тераностики	Кратность выполнения	Активность РФЛП, МБк	Суммарная эффективная доза E, мЗв	Общий РР, отн. ед.×10 <sup>-4</sup>	Слюнные железы		Почки	
					H <sub>1</sub> , мЗв	РР <sub>1</sub> , отн. ед.×10 <sup>-4</sup>	H <sub>2</sub> , мЗв	РР <sub>2</sub> , отн. ед.×10 <sup>-4</sup>
Rg грудной клетки	1	—	0,20	0,1	—	—	—	—
КТ всего тела	1	—	15,0	7,7	12,4	6,4	11,8	6,0
Сцинтиграфия костей	1	400	3,6	1,8	5,1	2,6	6,4	3,3
<sup>18</sup> F-ПЭТ/КТ	3	300×3	60,8	31,2	269	138	174	89,2
<sup>68</sup> Ga-ПЭТ/КТ	3	140×3	53,8	27,6	243	124	155	79,5
ОФЭКТ/КТ после курса радионуклидной терапии	1	доза от КТ только	15,0	7,7	12,4	6,4	11,8	6,0
<sup>177</sup> Lu-PSMA	6 курсов	6000 × 6	2160	1108	14400	7387	10800	5540
<sup>225</sup> Ac-PSMA	6 курсов	14 × 6	179	91,8	2300	1180	700	359

**Примечания:**

- 1) При расчете суммарной эффективной дозы учитывались вклады в дозу как от диагностического РФЛП, так и от рентгеновской компьютерной томографии всего тела.
- 2) РР — радиационный риск, вычисленный по формуле (1)

**Notes:**

- 1) When calculating the total effective dose, the contributions to the dose from both diagnostic radiopharmaceuticals and whole body x-ray computed tomography were taken into account.
- 2) РР — radiation risk calculated by the formula (1)

- минимальный — 10<sup>-6</sup>–10<sup>-5</sup> (от 1 до 10 случаев на 1 млн чел.);
- очень низкий — 10<sup>-5</sup>–10<sup>-4</sup> (от 1 до 10 случаев на 100 тыс. чел.);
- низкий — 10<sup>-4</sup>–10<sup>-3</sup> (от 1 до 10 случаев на 10 тыс. чел.);
- умеренный — 10<sup>-3</sup>–3·10<sup>-3</sup> (от 1 до 3 случаев на 1 тыс. чел.);
- существенный — 3·10<sup>-3</sup>–10<sup>-2</sup> (от 3 до 10 случаев на 1 тыс. чел.).

В табл. 4 представлены расчетные данные общей эффективной дозы внутреннего (от радиофармпрепаратов) и внешнего (от КТ) облучения организма пациента в целом, полученные в результате суммирования

отдельных эффективных доз соответствующих рентгенорадиологических процедур для каждой из 4 возможных тераностических пар, данные по эквивалентным дозам облучения слюнных желез и почек, а также соответствующие этим данным значения общего и парциального (органного) риска.

Из табл. 2 и 4 можно видеть, что хотя по удельной эффективной дозе E/Q <sup>177</sup>Lu-PSMA более чем в 30 раз безопаснее <sup>225</sup>Ac-PSMA, но из-за существенного различия активностей вводимых РФЛП радиационный риск от использования совокупности рентгенорадиологических процедур с обоими тераностическими парами на основе <sup>177</sup>Lu-PSMA оказывается значительно выше, чем для обоих тераностических пар на ос-



Таблица 4

**Сводные данные по дозиметрии и радиационному риску для 4 тераностических пар**  
**Summary of Dosimetry and Radiation Risk for 4 Theranostic Pairs**

№ п/п	Тераностические пары	$E$ , мЗв	$PP(E)$ , отн. ед. $\times 10^{-4}$	$H_1$ , мЗв	$PP(H_1)$ , отн. ед. $\times 10^{-4}$	$H_2$ , мЗв	$PP(H_2)$ , отн. ед. $\times 10^{-4}$
1	$^{18}\text{F}$ -PSMA + $^{177}\text{Lu}$ -PSMA	2250	1154	14700	7541	11000	5643
2	$^{18}\text{F}$ -PSMA + $^{225}\text{Ac}$ -PSMA	274	140,5	2600	1334	904	464
3	$^{68}\text{Ga}$ -PSMA + $^{177}\text{Lu}$ -PSMA	2243	1151	14670	7528	10810	5546
4	$^{68}\text{Ga}$ -PSMA + $^{225}\text{Ac}$ -PSMA	267	137,0	2574	1320	885	454

**Примечания:**

- 1)  $E$  — суммарная эффективная доза каждой тераностической пары, мЗв;  $H_1$  — эквивалентная доза облучения слюнных желез, мЗв;  $H_2$  — эквивалентная доза облучения почек, мЗв.
- 2)  $PP(E)$  — суммарный радиационный риск облучения для организма в целом при использовании данной тераностической пары, отн. ед.  $\times 10^{-4}$ ;  $PP(H_1)$  — суммарный радиационный риск облучения слюнных желез, отн. ед.  $\times 10^{-4}$ ;  $PP(H_2)$  — суммарный радиационный риск облучения почек, отн. ед.  $\times 10^{-4}$

**Notes:**

- 1)  $E$  is the total effective dose of each theranostic couple, mSv;  $H_1$  — equivalent dose of salivary glands, mSv;  $H_2$  is the equivalent dose to the kidneys, mSv.
- 2)  $PP(E)$  — the total radiation exposure risk for the body as a whole when using this theranostic couple, rel. units  $\times 10^{-4}$ ;  $PP(H_1)$  — total radiation risk of irradiation of the salivary glands, rel. units  $\times 10^{-4}$ ;  $PP(H_2)$  — total radiation risk of kidney irradiation, rel. units  $\times 10^{-4}$

нове  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA. Аналогичная ситуация имеет место и для радиационных рисков лучевого канцерогенеза в слюнных железах и почках. При этом по абсолютным значениям радиационных рисков тераностические пары с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA следует характеризовать как превышающие существенный, тогда как для обоих тераностических пар на основе  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA радиационные риски оказываются в диапазоне существенного радиационного риска.

**Обеспечение радиационной безопасности при выписке пациентов из стационара после проведения тераностических процедур**

Не менее важным аспектом радиационно-гигиенического сопровождения тераностики рака предстательной желе-

зы является установление регламента по ограничению мощности дозы  $\gamma$ -излучения, испускаемого из тела больного после его выписки из стационара подразделения радионуклидной терапии.

Для расчета радиологического критерия выписки больных после курсов радионуклидной терапии с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA и  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA был использован тот же алгоритм, по которому разработчики Норм радиационной безопасности НРБ-99/2009 вычисляли аналогичные радиологические критерии для радионуклидов  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{188}\text{Re}$ , приведенные в разделе «Ограничение медицинского облучения» НРБ-99/2009. Данный алгоритм ранее был опубликован в статье [22].

Сначала рассмотрим критерии выписки пациентов после однократного курса радионуклидной терапии с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA.

Мощность поглощенной дозы в воздухе  $\dot{D}$  на расстоянии 1 м от точечного изотропного источника  $\gamma$ -излучения активностью  $Q$  (ГБк), моделирующего тело пациента с инкорпорированной активностью  $^{177}\text{Lu}$ , вычисляется по формуле:

$$\dot{D} = 3600 \cdot 10^6 \cdot 10^9 \cdot Q \cdot \Gamma_k (1 - AF) \text{ мкГр/ч}, \quad (2)$$

где:  $AF$  (*absorption factor*) — доля излучения источника, поглощенная в тканях тела пациента, отн. ед., принята равной 0 для всех радионуклидов со средней энергией спектра  $\gamma$ -излучения не менее 0,1 МэВ. Для  $^{177}\text{Lu}$   $E_\gamma = 0,208$  МэВ, так что  $AF = 0$ .

3600 — число секунд в часе;  $10^6$  и  $10^9$  — коэффициенты перевода Гр в мкГр и ГБк в Бк соответственно;

$\Gamma_k$  — керма-постоянная радионуклида, составляющая  $1,32 \cdot 10^{-18}$  Гр·м<sup>2</sup>/Бк·с;

$Q$  — активность, ГБк. Согласно многочисленным литературным данным по радионуклидной терапии рака простаты с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, она варьирует от 3,0 до 8,5 ГБк, средняя величина составляет 7,5 ГБк. В наших расчетах консервативно принимается  $A = 10$  ГБк.

Накопленная эффективная доза  $E(Q_0)$  в единицах мЗв у человека, находящегося на расстоянии 1 м от пациента с инкорпорированной активностью  $Q_0$  (ГБк) на момент выписки, консервативно определяется за время полного физического распада радионуклида без учета его биологического выведения из организма пациента по следующей формуле:

$$E(Q_0) = 34,6 \cdot 10^{-3} \cdot \dot{D}_0 \cdot T \cdot OF \cdot CC, \text{ мЗв} \quad (3)$$

где:  $Q_0$  — активность в теле пациента на момент выписки, для которой консервативно принимается, что она осталась такой же, как и в момент введения РФЛП пациенту, то есть  $Q \equiv Q_0$ , ГБк.

$\dot{D}_0$  — мощность поглощенной дозы в воздухе на расстоянии 1 м от пациента на момент выписки, для которой консервативно принимается, что она остается такой же, как и сразу после введения РФЛП пациенту, то есть  $\dot{D} \equiv \dot{D}_0$ , мкГр/ч.

$T_{1/2}$  — период полураспада радионуклида, 6,65 сут.

$OF$  (*occupation factor*) — доля времени в контакте пациента с окружающими лицами, отн. ед. Консервативно принимается, что наибольшее значение фактора  $OF$  составляет 0,3 для взрослых, ухаживающих за пациентом (супруги, 7 ч) и 0,15 для детей (3–4 ч).

$CC$  (*conversion coefficient*) — коэффициент перехода от поглощенной дозы в воздухе к эффективной дозе, Зв/Гр. Принят равным 1 для всех радионуклидов со средней энергией спектра  $\gamma$ -излучения не менее 0,1 МэВ. Для  $^{177}\text{Lu}$   $E_\gamma = 0,208$  МэВ, так что  $CC = 1$ .

34,6 — коэффициент, равный  $24 \text{ (ч/сут)}/\ln 2$ ;  $10^{-3}$  — коэффициент перевода мкЗв в мЗв.

Подставляем все перечисленные величины в формулы (2) и (3):

$$\begin{aligned} \dot{D} &= 3600 \cdot 10^6 \cdot 10^9 \cdot 10 \cdot 1,32 \cdot 10^{-18} = \\ &= 47,52 \text{ мкГр/ч} \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} E(Q_0)_1 &= 34,6 \cdot 10^{-3} \cdot 47,52 \cdot 6,674 \cdot 0,3 = \\ &= 3,29 \text{ мЗв (взрослые)} \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} E(Q_0)_2 &= 34,6 \cdot 10^{-3} \cdot 47,52 \cdot 6,674 \cdot 0,15 = \\ &= 1,65 \text{ мЗв (дети)} \end{aligned} \quad (6)$$

В соответствии с п. 5.4.5 НРБ-99/2009 установлены как ограничение по эффективной дозе  $E_1 = 5$  мЗв/год для лиц, ухаживающих за пациентом после курса радионуклидной терапии, так и предел эффективной дозы  $E_2 = 1$  мЗв/год для детей и беременных женщин, проживающих с этим пациентом. Тогда с использованием формулы (5) и первого из этих нормативов получаем радиологический критерий  $\dot{D}_1$  выписки пациента:

$$\dot{D}_1 = \frac{E_1 \cdot \dot{D}_0}{E(Q_0)_1} = \frac{5,0 \cdot 47,52}{3,29} = 72,2 \approx 70 \text{ мкГр/ч}. \quad (7)$$

Аналогичным образом, с использованием формулы (6) и второго из этих нормативов получаем радиологический критерий  $\dot{D}_2$  выписки пациента:

$$\dot{D}_2 = \frac{E_2 \cdot \dot{D}_0}{E(Q_0)_2} = \frac{1 \cdot 47,52}{1,65} = 28,8 \approx 30 \text{ мкГр/ч}. \quad (8)$$

Из двух наборов критериев получено меньшее значение исходя из дозового норматива и значений  $OF$  и  $CC$  для детей по формуле (8). Поэтому в качестве оператив-

ного радиологического критерия выбирается значение мощности поглощенной дозы в воздухе на расстоянии 1 м от поверхности тела пациента **30 мкГр/ч**, при котором разрешается выписка пациента из клиники. В то же время допустимо выписывать пациента из клиники по радиологическому критерию **70 мкГр/ч**, вычисленному по формуле (7), если в семье нет детей и беременных женщин.

Вместо радиологических критериев по мощности дозы можно использовать радиологический критерий по остаточной активности  $Q_{01}$  в теле пациента на момент выписки для ограничения облучения только тех лиц, которые ухаживают за пациентом:

$$Q_{01} = \frac{E_1 \cdot Q_0}{E(Q_0)_1} = \frac{5,0 \cdot 10}{3,29} = 15,2 \cong 15 \text{ ГБк.} \quad (9)$$

Аналогичным образом, радиологический критерий  $Q_{02}$  для случая, когда в семье пациента имеются дети и беременные женщины, вычисляется по формуле:

$$Q_{02} = \frac{E_2 \cdot Q_0}{E(Q_0)_2} = \frac{1,0 \cdot 10}{1,65} = 6,06 \cong 6 \text{ ГБк.} \quad (10)$$

Таким образом, если больному введен РФЛП  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  активностью не более **6 ГБк** или если на выходе из отделения радионуклидной терапии мощность дозы на расстоянии 1 м от его тела не превышает 30 мкГр/ч, то пациент может сразу после введения РФЛП покинуть клинику (лечение в амбулаторном режиме). Если больному введен РФЛП  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  активностью более 6 ГБк, но менее 15 ГБк, то:

1) при наличии в семье только ухаживающих за пациентом взрослых по-прежнему вполне допустим амбулаторный режим лечения;

2) при наличии в семье детей и беременных женщин следует через 4–5 ч с двукратным мочеиспусканием больного дождаться уменьшения мощности дозы до пороговой величины 30 мкГр/ч, после чего пациент может покинуть клинику (лечение в режиме дневного стационара).

Интересно, что точно такой же критерий по мощности дозы 30 мкГр/ч при выписке пациентов был получен и в работе [23], хотя расчетные формулы там не приводятся.

Аналогичный расчет для  $^{225}\text{Ac-PSMA}$  ( $Q = 14$  МБк,  $\Gamma_k = 14 \cdot 10^{-18}$  Гр·м<sup>2</sup>/Бк·с) дает значения критериев по мощности дозы 72,3 и 36,1 мкГр/ч и значения критериев по остаточной активности 14,3 и 5,73 ГБк соответственно. Ясно, что при реальной вводимой активности 14 МБк подобные ограничения выглядят полной казуистикой и являются чисто формальными. Это означает, что лечение с  $^{225}\text{Ac-PSMA}$  следует проводить только в амбулаторном режиме, если нет клинических показаний для госпитализации пациента.

Как известно, в соответствии с приказом Минздрава России от 02.12.2014 № 796н, высокотехнологическая медицинская помощь, в том числе радионуклидная терапия и, следовательно, тераностика, должны реализовываться в режиме госпитализации или в режиме дневного стационара, то есть в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения [24]. По клиническим показаниям больных с введенным РФЛП  $^{177}\text{Lu-PSMA}$ , как правило, госпитализируют на 2 сут. Однако наши расчеты показали, что для подавляющего большинства пациентов все необходимые требования к обеспечению радиационной безопасности отдельных лиц из населения, вступающих в эпизодические и систематические контакты с больным после его выписки, будут полностью соблюдены, в связи с чем курсы радионуклидной терапии с этим РФЛП вполне допустимо проводить и в амбулаторном режиме, то есть без госпитализации.

Необходимо отметить, что в проекте разрабатываемого нормативного документа НРБ-2020 предполагается для  $^{177}\text{Lu}$  использовать критерии 29 мкГр/ч и 6,1 ГБк, что совпадает с нашими результатами, тогда как для  $^{225}\text{Ac}$  эти критерии составляют 19 мкГр/ч и 0,8 ГБк соответственно [25]. Это оставляет в силе наши рекомендации о допустимости амбулаторного режима радионуклидной терапии с  $^{225}\text{Ac}$  при любых обстоятельствах пребывания больного у себя дома.

Наконец, полученные здесь результаты о допустимости амбулаторного режима лечения автоматически снимают вопрос

об ограничениях на обращение с жидкими радиоактивными отходами — еще одним важным аспектом радиационно-гигиенического сопровождения радионуклидной терапии. Поскольку больной может покидать стационар сразу после внутривенного введения  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA или  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA, в подразделении ядерной медицины его загрязненные радиоактивностью мочу и фекалии собирать на радиоактивный распад не нужно в связи с их полной радиационной безопасностью для окружающей среды.

## Выводы

1. Проведенный анализ радиационно-физических характеристик 9 радионуклидов-кандидатов на их использование в качестве метки диагностической компоненты тераностических пар позволил конкретизировать как оптимальные 2 из них — позитронно-излучающие  $^{18}\text{F}$  и  $^{68}\text{Ga}$ .

2. Проведенный анализ радиационно-физических и дозиметрических характеристик 6 радионуклидов-кандидатов на их использование в качестве метки терапевтической компоненты тераностических пар позволил конкретизировать как оптимальные 2 из них —  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{225}\text{Ac}$ .

3. Совокупность рентгенорадиологических процедур, выполняемых при радионуклидной тераностике рака предстательной железы с тераностическими парами на основе  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA обуславливает радиационный риск вторичного рака на уровне выше существенного вследствие введения в организм высокой активности этого препарата. Аналогичная совокупность процедур с тераностическими парами на основе  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA приводит к радиационному риску на уровне существенного.

4. Радиационная безопасность отдельных лиц из населения и окружающей среды надежно обеспечивается при амбулаторном режиме лечения рака предстательной железы с использованием любой из 4 рассмотренных тераностических радионуклидных пар.

## Список литературы / References

1. Долгушин МБ, Мещерякова НА, Оджарова АА и др. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение. Онкоурология. 2018;14(3):134-8. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-134-138. [Dolgushin MB, Meshcheryakova NA, Odzharova AA, et al.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 Positron Emission Tomography/Computed Tomography In The Diagnosis Of Recurrent Prostate Cancer: Clinical Observation. Cancer Urology. 2018;14(3):134-8. (In Russ.)].
2. Ларенков АА, Кодина ГЕ. Радионуклидная диагностика рака предстательной железы: позитронно-эмиссионная томография с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ингибиторами и их фармразработка. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017;62(6):58-74. [Larenkov AA, Kodina GE. Radionuclide Diagnosis of Prostate Cancer: Positron Emission Tomography with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA Inhibitors and Their Pharmaceutical Development. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62(6):58-74. (In Russ.)].
3. Piron S, De Man K, Van Laen N, et al. Radiation Dosimetry and Biodistribution of  $^{18}\text{F}$ -PSMA-11 for PET Imaging of Prostate Cancer. J Nucl Med 2019;60(12):1736-42. DOI: 10.2967/jnumed.118.225250.
4. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:678-88. DOI: 10.1007/s00259-016-3573-4.
5. Umbricht CA, Benešová M, Schmid RM, et al.  $^{44}\text{Sc}$ -PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 – preclinical investigations in comparison with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 and  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617. EJNMMI Research. 2017;7:9-19. DOI: 10.1186/s13550-017-0257-4.
6. Sang-Keun Woo, Wook Kim, Sang Moo Lim, et al. Estimation of Internal Dosimetry of  $^{64}\text{Cu}$  and  $^{225}\text{Ac}$  Labeled PSMA-617. Proc. the TAT11. J Med Imaging and Radiat Sci. 2019;50:S6-S7.
7. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kübler W, et al. Radiation dosimetry of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(9):1611-20. DOI: 10.1007/s00259-016-3419-0.
8. Pfob ChH, Ziegler S, Graner FPh, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA HBED CC – a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:1962-70. DOI: 10.1007/s00259-016-3424-3.



9. Sandgren K, Johansson L, Axelsson J, et al. Radiation dosimetry of [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 in low-risk prostate cancer patients. *EJNMMI Physics*. 2019;6:2-11. DOI: 10.1186/s40658-018-0239-2.
  10. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Ruan Sh, et al. First-in-Human Imaging with  $^{89}\text{Zr}$ -Df-IAB2M Anti-PSMA Minibody in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Pharmacokinetics, Biodistribution, Dosimetry, and Lesion Uptake. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1858-64. DOI:10.2967/jnumed.116.176206.
  11. Santos-Cuevas C, Davanzo J, Ferro-Flores G, et al.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients. *Nucl Med Biol*. 2017;52:1-6. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.05.005.
  12. Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ, et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med*. 2013;54:380-7.
  13. Zechmann ChM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a  $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1280-92. DOI: 10.1007/s00259-014-2713-y.
  14. Dos Santos JC, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Development and dosimetry of  $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$ -labelled PSMA ligands: bringing "the lead" into PSMA-targeted alpha therapy?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(5):1081-91. DOI: 10.1007/s00259-018-4220-z.
  15. Rathke H, Flechsig P, Mier W, et al. Dosimetry estimate and initial clinical experience with  $^{90}\text{Y}$ -PSMA-617. *J Nucl Med*. 2018. Nov. 2. DOI: 10.2967/jnumed.118.218917.
  16. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -labelled PSMA-ligands ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2536-44. DOI: 10.1007/s00259-019-04485-3.
  17. Okamoto Sh, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation Dosimetry for  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. *J Nucl Med*. 2017;58:445-50. DOI: 10.2967/jnumed.116.178483.
  18. Kratochwil C, Schmidt K, Afshar-Oromieh A, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC: Dosimetry estimate of  $^{213}\text{Bi}$ -PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:31-37. DOI: 10.1007/s00259-017-3817-y.
  19. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted  $\alpha$ -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med*. 2017;58:1624-31. DOI: 10.2967/jnumed.117.191395.
  20. Chakravarty R, Siamof CM, Dash A, Cai W, et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of prostate cancer using radiolabeled PSMA inhibitors: a game changer in nuclear medicine. *Am J Nucl Med Mol. Imaging*. 2018;8(4):247-67.
  21. МР 2.6.1.0098–15. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований. [MP 2.6.1.0098–15. Assessment of radiation risk in patients during x-ray radiological studies (In Russ.)].
  22. Балонов МИ, Голиков ВЮ, Звонова ИА. Радиологические критерии выписки пациента из клиники после радионуклидной терапии или брахитерапии с имплантацией закрытых источников. *Радиационная гигиена*. 2009;2(4):5-9. [Balonov MI, Golikov VY, Zvonova IA. Radiological criteria for patient release from clinic after radionuclide therapy of brachytherapy with sealed source implantation. *Radiation Hygiene*. 2009;2(4):5-9. (In Russ.)].
  23. Demir M, Abuqbeith M, Uslu-Beşli L, et al. Evaluation of radiation safety in  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol. Prot.* 00. 2016:1–10.
  24. Положение об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Приказ Минздрава России от 02.12.2014 №796н. [Regulations on the organization of specialized, including high -tech, medical care. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 02.12.2014 No. 796n (In Russ.)].
  25. Заключение Российской научной комиссии по радиологической защите по результатам заседания 13.05.2019. Радиация и риск. 2019;28(2):5-7. [RSCRП conclusion on the results of meeting on 13.05.2019. *Radiation and Risk*. 2019;28(2):5-7. (In Russ.)].
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study had no sponsorship.
- Сведения об авторах**  
Наркевич Борис Ярославович, д.т.н., к.ф.-м.н., проф., SPIN-код: 4931-8384.  
Долгушин Михаил Борисович, д.м.н., профессор РАН, SPIN-код: 6388-9644, e-mail: mdolgushin@mail.ru.  
Крылов Валерий Васильевич, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба Минздрава России, д.м.н., e-mail: krylov@mrrc.obninsk.ru.  
Мещерякова Надежда Андреевна, к.м.н., SPIN-код: 9558-2761, e-mail: mdnadya@gmail.com.



## NUCLEAR MEDICINE

**Functional Optimization of Radionuclide Pairs in Theranostics of Prostate Cancer****B.Ya. Narkevich<sup>1,2</sup>, M.B. Dolgushin<sup>1</sup>, V.V. Krylov<sup>3</sup>, N.A. Meshcheryakova<sup>1</sup>, D.I. Nevzorov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478;

<sup>2</sup> Association of Medical Physicists of Russia, 24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478;

<sup>3</sup> A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, 4 Koroleva st., Obninsk, Kaluga region, Russia 249031.

**Abstract**

The functional optimization of the composition of radiopharmaceutical pairs based on the prostate-specific membrane antigen (PSMA) for the radionuclide theranostics of castration-resistant prostate cancer was carried out. The analysis of radiation-physical and dosimetric characteristics of 9 radionuclides for diagnostic components of theranostic pairs and 6 radionuclides for therapeutic components is carried out. It was shown that positron-emitting radionuclides <sup>18</sup>F and <sup>68</sup>Ga should be considered optimal for the diagnosis and monitoring of the effectiveness of theranostics, and <sup>177</sup>Lu beta-emitting radionuclide and <sup>225</sup>Ac alpha-beta-emitting radionuclide should be considered as the radionuclide therapy. The values of the total and organ radiation risks of secondary radiation-induced cancers in patients who have completed several courses of theranostics are calculated. It is shown that for 2 teranostic pairs based on <sup>177</sup>Lu-PSMA the radiation risk is higher than significant, while for 2 teranostic pairs based on <sup>225</sup>Ac the risk falls within the range of a significant level. The calculated radiological criteria for discharge of patients after a course of theranostics from nuclear medicine departments show the fundamental possibility of performing an outpatient treatment regimen using any of the 4 considered theranostic pairs.

**Key words:** *prostate cancer, radionuclide theranostics, theranostic pairs of radionuclides, PSMA, radiation risk, radiation safety*

**For citation:** Narkevich BYa, Dolgushin MB, Krylov VV, Meshcheryakova NA, Nevzorov DI. Functional Optimization of Radionuclide Pairs in Theranostics of Prostate Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(1):38-56. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-1-38-56

**Information about the authors:**

Narkevich B.Ya., <https://orcid.org/0000-0002-4293-7358>

Dolgushin M.B., <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

Krylov V.V., <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Meshcheriakova N.A., <https://orcid.org/0000-0003-0770-3406>