

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)  
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-19-29>

## ПРИМЕНЕНИЕ ГИБРИДНЫХ РАДИОНУКЛИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ

© Рыжков А.Д.<sup>1,2</sup>, Крылов А.С.<sup>1</sup>, Пронин А.И.<sup>1</sup>, Гелиашвили Т.М.<sup>1</sup>, Николаева Е.А.<sup>1</sup>, Павлова А.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

### Реферат

**Цель:** Продемонстрировать возможности различных гибридных методов исследования костной системы в диагностике первичного очага и метастазов остеосаркомы. Познакомить специалистов с перспективой применения радионуклидной терапии в лечении больных с остеосаркомой.

**Материал и методы:** Материал составили наиболее демонстративные случаи из клинической практики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

**Результаты:** Приведённые примеры показали необходимость привлечения всех возможных радионуклидных модальностей для диагностики и, особенно, мониторинга больных с остеосаркомой для более раннего выявления рецидивов и метастазов.

**Выводы:** Более широкое использование современных гибридных методов исследования (ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ) позволяет расширить возможности более раннего выявления метастазов остеосаркомы не только в костях, но и в других органах и тканях.

**Ключевые слова:** остеосаркома, метастазы, остеосцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия

**Для цитирования:** Рыжков А.Д., Крылов А.С., Пронин А.И., Гелиашвили Т.М., Николаева Е.А., Павлова А.В. Применение гибридных радионуклидных технологий визуализации и радионуклидной терапии у больных с остеогенной саркомой. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):19-29. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-19-29>

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Тип статьи:** Оригинальная статья. **Поступила:** 11.11.2023. **Принята к публикации:** 25.12.2023. **Опубликована online:** 26.03.2024.

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)  
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-19-29>

## APPLICATION OF HYBRID RADIONUCLIDE IMAGING TECHNOLOGIES AND RADIONUCLIDE THERAPY IN PATIENTS WITH OSTEOGENIC SARCOMA.

© Alexey D. Ryzhkov<sup>1,2</sup>, Alexandr S. Krylov<sup>1</sup>, Artem I. Pronin<sup>1</sup>, Tamara M. Geliashvili<sup>1</sup>, Ekaterina A. Nikolaeva<sup>1</sup>, Anastasia V. Pavlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478.

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, p. 1, Barricadnaya str., Moscow, Russia 125993.

### Abstract

**Purpose:** To demonstrate the capabilities of various hybrid methods for studying the skeletal system in diagnosing the primary focus and metastases of osteosarcoma. To acquaint specialists with the prospects of using radionuclide therapy in the treatment of patients with osteosarcoma.

**Material and methods:** The material consisted of the most demonstrative cases from the clinical practice of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

**Results:** The given examples showed the need to involve all possible radionuclide modalities for diagnosis and, especially, monitoring of patients with osteosarcoma for earlier detection of relapses and metastases.

**Conclusions:** The wider use of modern hybrid research methods (SPECT/CT and PET/CT) makes it possible to expand the possibilities for earlier detection of osteosarcoma metastases not only in bones, but also in other organs and tissues.

**Key words:** osteosarcoma, metastases, osteoscintigraphy, SPECT/CT, PET/CT, radionuclide diagnostics, radionuclide therapy

**For citation:** Ryzhkov AD, Krylov AS, Pronin AI, Geliashvili TM, Nikolaeva EA, Pavlova AV. Application of Hybrid Radionuclide Imaging Technologies and Radionuclide Therapy in Patients with Osteogenic Sarcoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):19-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-19-29>

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Financing:** The study had no sponsorship.

**Article type:** Original study. **Received:** 11.11.2023. **Accepted for publication:** 25.12.2023. **Published online:** 26.03.2024.

## Введение

Внедрение ядерных технологий визуализации, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ), позволило не только пространственно более точно выявлять участки опухолевой ткани, но и оценивать её метаболическую активность [1–7].

Смысл применения различных методов лучевой диагностики состоит в необходимости получения информации как о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, так и о пространственных и морфоструктурных

изменениях в очаге опухолевого поражения [4, 5, 8]. Применение гибридных методов радионуклидной диагностики открыло дополнительные возможности в выявлении ранних рецидивов остеосаркомы и ранней оценки динамики.

В России подразделения радионуклидной диагностики повсеместно получают новые диагностические аппараты, в которых однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещена с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Основным преимуществом таких систем является сочетание метаболической и анатомо-топографической визуализации в трёхмерном представлении, что повышает точность диагностики.

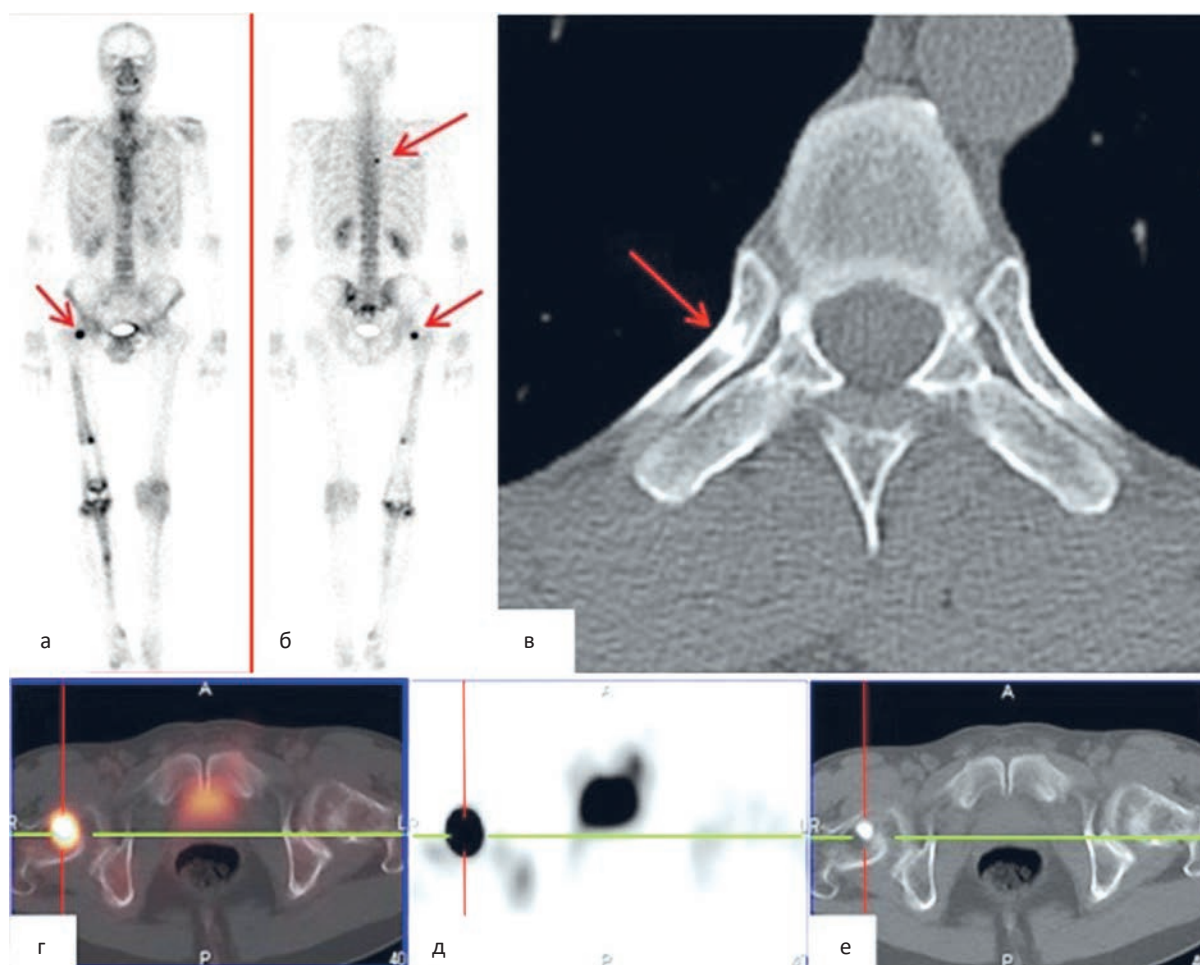


Рис. 1. Остеосцинтиграфия (а, б) и ОФЭКТ/КТ-аксиальные срезы в режиме совмещения (г), ОФЭКТ (д) и КТ (в, е)

Fig. 1. Bone scan (a, б) and SPECT/CT axial sections in fusion mode (г), SPECT (д) and CT (в, е)

## ОФЭКТ/КТ

На рис. 1 представлены остеосцинтиграммы (ОСГ) и ОФЭКТ/КТ-томограммы больного остеосаркомой на этапе мониторинга после комплексного лечения в объёме неоадьювантной химиотерапии и резекции правой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом и формированием коленного сустава.

При остеосцинтиграфии в хирургической шейке правой бедренной кости определяется очаг гипераккумуляции РФП — 7500 %. На КТ определяется соответственно очаг пластической деструкции 958 HU (плотность в единицах Хаунсфилда) — метастаз. Следует отметить, что в контрлатеральном отделе левой бедренной кости также определяется очаг уплотнения костной структуры, но с учётом отсутствия накопления РФП диагностирован как эностоз.

Выявлен дополнительный очаг гипераккумуляции РФП в проекции правой половины Th7. При КТ — подозрение на пластический метастаз в головке 7-го правого ребра. Здесь однозначно дополнение друг друга двух методов: радионуклидная картина не оставляет сомнений в отношении патологического процесса, КТ более точно определяет топику выявленных очагов. Эти факторы оказываются чрезвычайно полезными для мониторинга лечения метастазов остеосаркомы в костях [9, 10].

Остеосцинтиграфия не потеряла своего значения даже в сравнении с новыми методами гибридной визуализации — ОФЭКТ и ПЭТ/КТ (позитронной эмиссионной томографией) [11].

На рис. 2 приведено сравнение в выявлении рецидивов у того же больного, но в более поздние сроки.

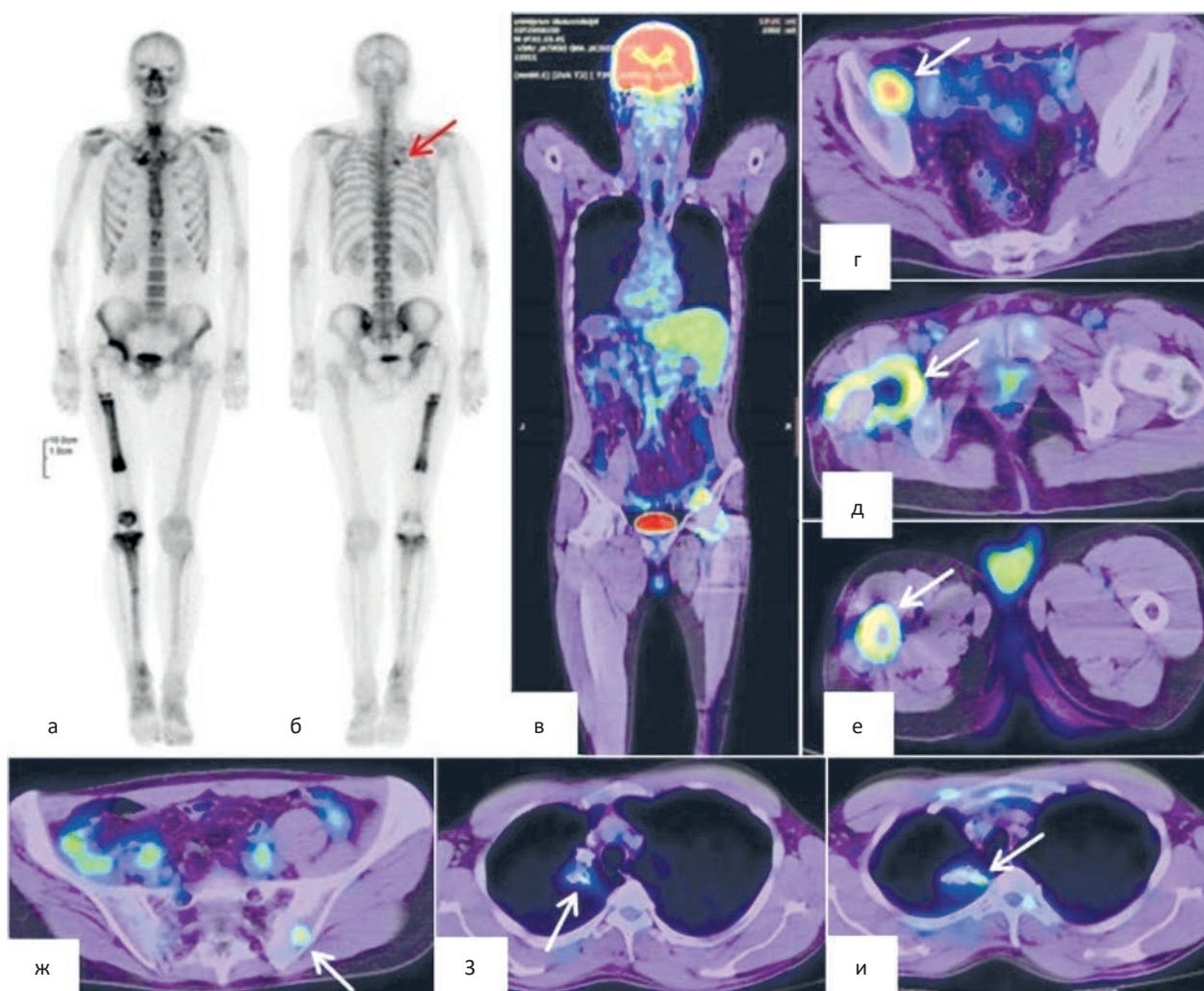


Рис. 2. Остеосцинтиграфия (а, б) и ПЭТ/КТ (в — все тело, г-ж — уровень таза и верхней трети бёдер, з-и — уровень грудной клетки)

Fig. 2. Bone scan (a, b) and PET/CT (в — whole body, г-ж — level of the pelvis and upper third of the hips, з-и — level of the chest)



На ОСГ определяется гипераккумуляция РФП в верхушке правого гемиторакса — активный патологический процесс. На ПЭТ/КТ (з, и) в верхушке правого лёгкого определяется кальцинированная опухоль без патологической аккумуляции  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы (ФДГ) (стрелки). В правой подвздошной мышце очаг (г) с патологической гипераккумуляцией  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  6,2). В медиальном отделе левой подвздошной кости (ж) уплотнение с признаками гиперметаболической активности ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  2,8). Вокруг эндопротеза правой бедренной кости (д, е) диффузная гипераккумуляция РФП, обусловленная реактивными изменениями.

Заключение: активная опухолевая ткань в левой подвздошной кости и правой подвздошной мышце.

Как видно, скintiграфия способна выявить дополнительные гиперфункциональные очаги, которые могут не метаболизировать в достаточной мере глюкозу (правое лёгкое). В то же время ПЭТ способна выявлять гиперметаболические очаги (правая подвздошная мышца, левая подвздошная кость), которые по разным причинам могут не проявляться на скintiграммах [12].

## ПЭТ/КТ

### Физиология

$^{18}\text{F}$ -ФДГ является наиболее часто используемым радиоиндикатором ПЭТ в онкологии [13,14]. ПЭТ-изображения с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ формируются на основе процессов, отражающих скорость гликолиза в тканях: аналог глюкозы 2- $^{18}\text{F}$ -ФДГ подвергается мембранному транспорту и фосфорилированию гексокиназой до  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-6-фосфата аналогично пути метаболизма глюкозы до глюкозо-6-фосфата. Однако в то время, как глюкозо-6-фосфат метаболизируется по нормальному пути гликолиза,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-6-фосфат не является субстратом для дальнейшего метаболизма. Так как  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не диффундирует обратно через клеточную мембрану после фосфорилирования, а фосфорилирование не может быть в значительной степени обращено вспять,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ захватывается в клетке пропорционально скорости гликолиза. Этот метаболический путь позволяет использовать  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для количественной метаболической визуализации [15]. Обычными количественными процедурами для визуализации  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухоли [16] являются оценка стандартизированного показателя накопления РФП ( $\text{SUV}$  — Standardized Uptake Value) [17], графиче-

ский анализ [18–20] и нелинейный регрессионный анализ, основанный на трехкомпонентной модели для  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [21].

Параметр SUV представляет собой метаболическую активность в области интереса (ROI) и с поправкой как на введенную активность на килограмм массы тела, так и на уровень глюкозы в крови [22]. Известны два разных типа SUV, которые представляют разную биологическую информацию. Среднее значение SUV ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ) опухоли — это среднее значение всех значений SUV, связанных с пикселями, в области интереса, т.е. мера метаболизма опухоли в целом. Однако в гетерогенных опухолях, таких как остеосаркома, считается, что максимальное значение SUV ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ), то есть самое высокое единичное значение SUV в пределах ROI, более надежно описывает биологические особенности, потому что области с самым высоким поглощением определяют степень биологической активности опухоли.

На сегодня показано, что ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ крайне точна в диагностике, определении стадии и мониторинге рецидивов остеосаркомы [23]. По показателям диагностической эффективности она превосходит скintiграфию с остеотропными РФП [24, 25].

На рис. 3 приведен пример диагностики остеосаркомы у первичного больного.

На рис. 4 показаны возможности ПЭТ-визуализации метастазов остеосаркомы в костях в послеоперационном наблюдении.

ПЭТ играет важную роль в выявлении метастазов остеосаркомы и в других органах (рис. 5).

## Перспективы радионуклидной визуализации

Совершенствование радионуклидной визуализации идёт по двум направлениям: аппаратуры, в том числе и новой гибридной (ПЭТ/МРТ, объединение технологий ОФЭКТ и ПЭТ) и в направлении радиохимии — создания новых диагностических радиофармпрепаратов, в том числе, на основе генной инженерии. Из разработанных РФП для ПЭТ-диагностики применяется фторид натрия на основе  $^{18}\text{F}$ -иона фтора.

Ведутся эксперименты на животных с индуцированной остеосаркомой с использованием  $^{18}\text{F}$ -меченных моноклональных антител [26],  $^{18}\text{F}$ -фтормизонидазола [27],  $^{18}\text{F}$ -меченных RGD-содержащих гликопептид [28,29], Н-тимидина [30],  $^{13}\text{N}$ -метионина [30] и ПЭТ транскрипционной активности p53 [31].

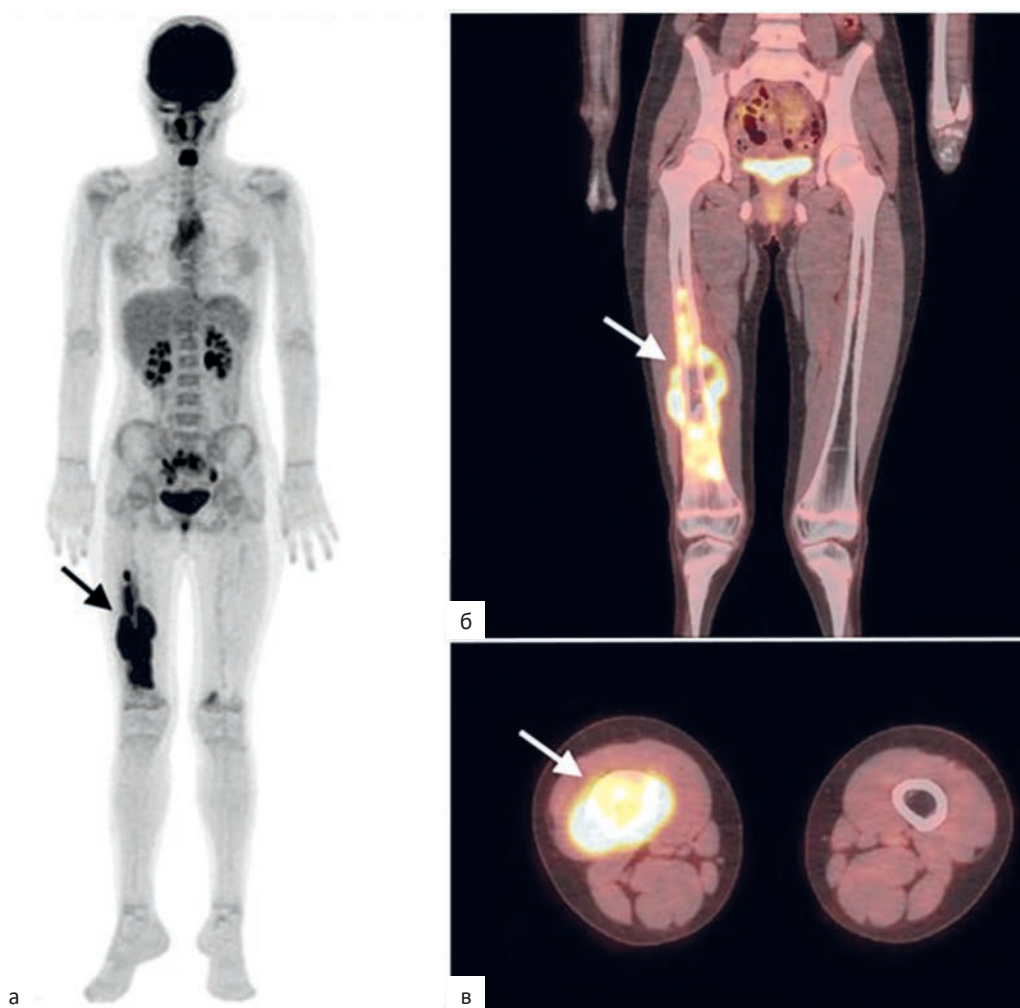


Рис. 3. Пациент 11 лет с диагнозом: остеосаркома правой бедренной кости. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ до лечения. На MIP-проекции ПЭТ (а) отмечается гетерогенное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (изменения указаны стрелкой) в проекции правой бедренной кости. В корональной плоскости ПЭТ/КТ (б), в дистальной части диафиза правой бедренной кости образование с интенсивным накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ до  $\text{SUV}_{\text{max}}$  12,24 (изменения указаны стрелками) с фрагментарной деструкцией кортикального слоя и наличием внекостного мягкотканого компонента, распространяющегося на прилежащие мышцы бедра. В аксиальной плоскости ПЭТ/КТ (в) интенсивное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в бедренной кости и костномозговом канале с внекостным мягкотканым компонентом

Fig. 3. An 11-year-old patient diagnosed with osteosarcoma of the right femur. PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG before treatment. The MIP PET view (a) shows heterogeneous accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG (changes are indicated by an arrow) in the projection of the right femur. In the coronal plane PET/CT (б), in the distal part of the diaphysis of the right femur, a formation with intense accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG up to  $\text{SUV}_{\text{max}}$  12.24 (changes are indicated by arrows) with fragmented destruction of the cortical layer and the presence of an extraosseous soft tissue component extending to the adjacent muscles hips. In the axial plane PET/CT (в) intensive accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG in the femur and medullary canal with an extraosseous soft tissue component

### Радионуклидная костнонаправленная терапия с помощью остеотропных лекарственных радиофармпрепаратов

Остеогенная саркома малочувствительна к воздействию ионизирующего излучения лекарственных радиофармпрепаратов, поэтому радионуклидная терапия используется эпизодически в тех случаях, когда проводится попытка борьбы с болевыми метастазами в костях, а проведение химиотерапии или иных видов лекарственного лечения по каким-либо причинам невозможно [32].

Однако исследования в этом направлении ведутся, и, возможно, в перспективе радионуклидная терапия сможет занять нишу в паллиативном лечении больных с генерализованной остеосаркомой.

На сегодня для практического применения доступны два радиофармпрепарата: самария этилендиаминтетраметилефосфонат —  $^{153}\text{Sm}$ -ЭДТМФ, его отечественный аналог  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифор, а также радия дихлорид —  $^{223}\text{RaCl}_2$ .

Радионуклид  $^{153}\text{Sm}$  имеет период полураспада 46,3 часа, является бета- и гамма-эмит-

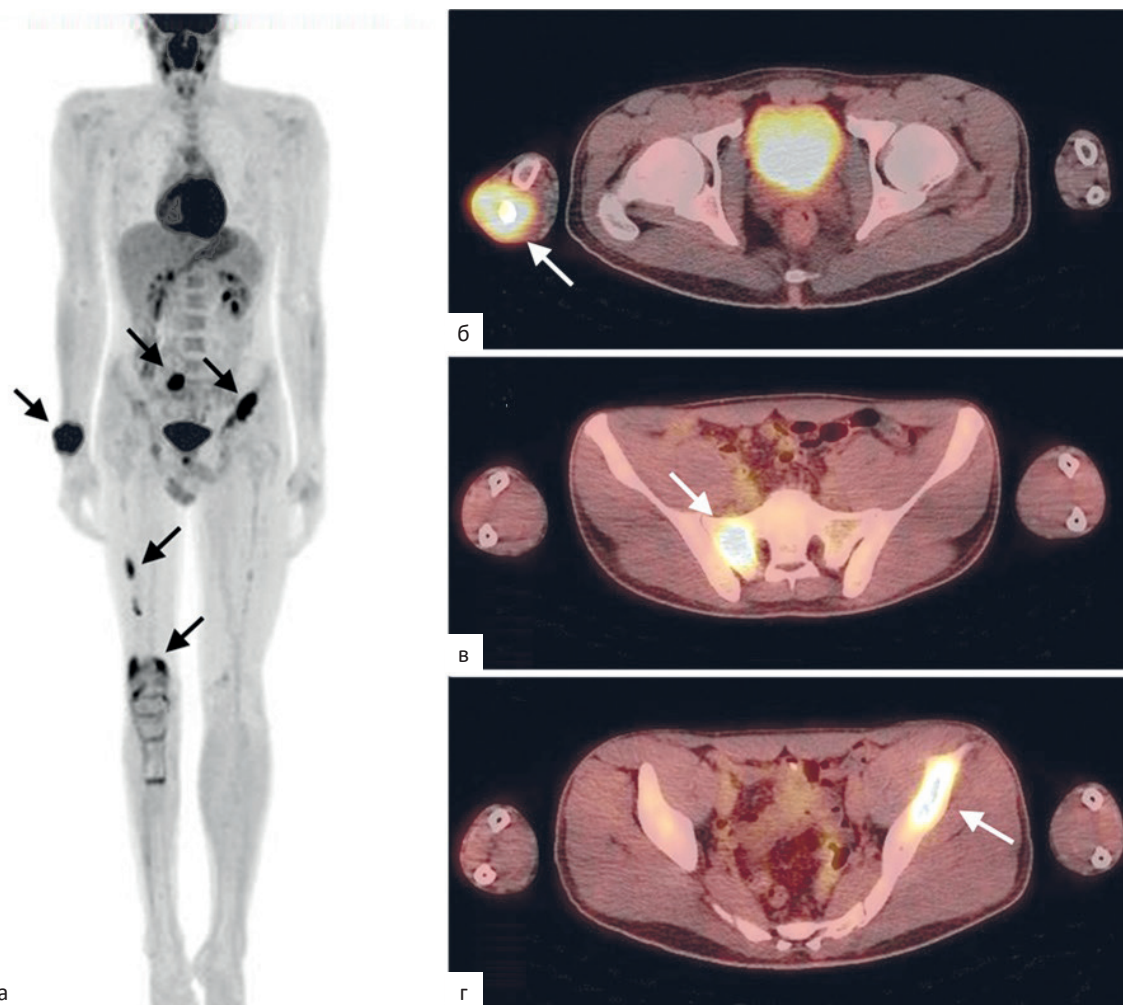


Рис. 4. Пациент 27 лет с диагнозом: остеосаркома правой малоберцовой кости. Состояние после неoadъювантной полихимиотерапии, хирургического лечения в объеме резекции проксимальных отделов правой бедренной, большеберцовой и малоберцовой кости с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава, адъювантной полихимиотерапии. Прогрессирование заболевания. На MIP-проекции ПЭТ (а) отмечаются гиперметаболические очаги в метастатических образованиях в костях (изменения указаны стрелками), в аксиальной плоскости ПЭТ/КТ: в эпиметадиафизе правой локтевой кости до  $SUV_{max}$  6,81 (б), в правой боковой массе крестца до  $SUV_{max}$  8,26 (в), в крыле левой подвздошной кости до  $SUV_{max}$  7,63 (г). Неспецифическое диффузное накопление РФП по ходу эндопротеза

Fig. 4. Patient 27 years old. Diagnosis: osteosarcoma of the right fibula. Condition after: Neoadjuvant polychemotherapy, surgical treatment (resection of the proximal parts of the right femur, tibia and fibula with defect replacement with a knee joint endoprosthesis), adjuvant polychemotherapy. Progression disease. On the MIP projection of PET (a), hypermetabolic foci are noted in metastatic formations in the bones (changes are indicated by arrows), in the axial plane of PET/CT: in the epimetadiaphysis of the right ulna up to  $SUV_{max}$  6.81 (б), in the right lateral mass of the sacrum up to  $SUV_{max}$  8.26 (в), in the wing of the left ilium up to  $SUV_{max}$  7.63 (г). Nonspecific diffuse accumulation of RFLP along the endoprosthesis

тером. Благодаря этому можно осуществлять радионавигацию: проводить скintiграфию с соответствующей настройкой фотопика гамма-камеры на нужную энергию и получать посттерапевтические скintiграммы с биораспределением  $^{153}\text{Sm}$ -ЭДТМФ. На этапе обследования обязательно надо проводить обычную скintiграфию с мечеными  $^{99m}\text{Tc}$  фосфонатами, которые являются тераностической парой для  $^{153}\text{Sm}$ -ЭДТМФ. Последующее соотношение кар-

тины остеоскintiграфии с посттерапевтическим сканом укладывается в принципы тераностики (терапия+диагностика) — перспективного направления ядерной медицины, сочетающего в себе диагностику и терапию, объединенных на основе одной технологии.

Тераностические препараты обладают многими потенциальными преимуществами:

- избирательность действия;
- персонализированный подход к лечению;



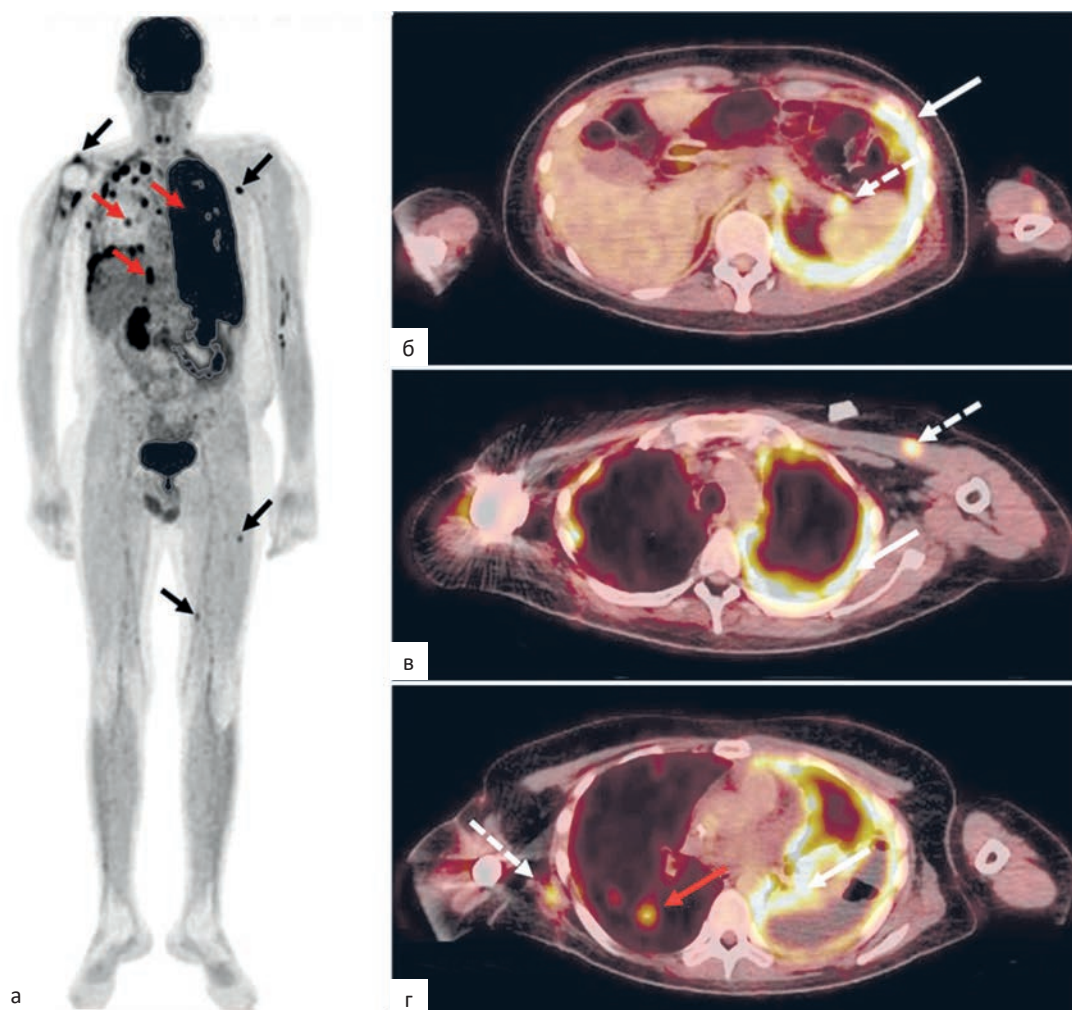


Рис. 5. Пациент 32 года. Диагноз: остеосаркома проксимального отдела правой плечевой кости. Состояние после неoadъювантной полихимиотерапии, хирургического лечения (резекция верхней трети правой плечевой кости с замещением дефекта эндопротезом плечевого сустава), адъювантной полихимиотерапии. Прогрессирование заболевания. ПЭТ/КТ всего тела с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. На MIP-проекции ПЭТ (а) отмечается повышенное очаговое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в узловых образованиях в мягких тканях (изменения указаны черными стрелками), в метастатических очагах в легких и по плевре (изменения указаны красными стрелками). В корональной плоскости ПЭТ/КТ (б) гиперметаболические очаги в утолщенной плевре (изменения указаны стрелкой) с  $\text{SUV}_{\text{max}}$  10,46, в узловом образовании в хвосте поджелудочной железы с  $\text{SUV}_{\text{max}}$  6,48 (изменения указаны пунктирной стрелкой), в узловом образовании большой грудной мышцы слева до  $\text{SUV}_{\text{max}}$  5,93 (изменения указаны пунктирной стрелкой). (в, г) гиперметаболические очаги в узловом образовании мягких тканей задне-боковых отделов грудной стенки справа с  $\text{SUV}_{\text{max}}$  4,80 (изменения указаны пунктирной стрелкой) и в метастатических очагах в легких с  $\text{SUV}_{\text{max}}$  3,23 (изменения указаны красной стрелкой)

Fig. 5. Patient 32 years old. Diagnosis: osteosarcoma of the proximal right humerus. Condition after: Neoadjuvant polychemotherapy, surgical treatment (resection of the upper third of the right humerus with replacement of the defect with a shoulder joint endoprosthesis), adjuvant polychemotherapy. Progression disease. Whole body PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG. On the MIP projection of PET (a), there is an increased focal accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG in nodular formations in soft tissues (changes are indicated by black arrows), in metastatic foci in the lungs and in the pleura (changes are indicated by red arrows). In the coronal plane PET/CT (б) hypermetabolic foci in the thickened pleura (changes are indicated by an arrow) with  $\text{SUV}_{\text{max}}$  10.46, in a nodular formation in the tail of the pancreas with  $\text{SUV}_{\text{max}}$  6.48 (changes are indicated by a dotted arrow), in a nodular formation there is a large pectoral muscle on the left to  $\text{SUV}_{\text{max}}$  5.93 (changes are indicated by a dotted arrow). (в, г) hypermetabolic foci in the nodular formation of soft tissues of the posterolateral sections of the chest wall on the right with  $\text{SUV}_{\text{max}}$  4.80 (changes are indicated by a dotted arrow) and in metastatic foci in the lungs with  $\text{SUV}_{\text{max}}$  3.23 (changes are indicated by a red arrow)

Таблица 1. Остеотропные РФП, применяемые в радионуклидной терапии остеогенной саркомы

Table 1. Osteotropic radiopharmaceuticals used in radionuclide therapy of osteogenic sarcoma

Остеотропные радиофармпрепараты	Эмиттеры частиц	Энергия, MeV	Период полураспада (сут)
Osteotropic radiopharmaceuticals	Particle emitters	Energy, MeV	Half-life (days)
Радий-223 ( $^{223}\text{RaCl}_2$ )	$\alpha$	5,78	11,4
Самарий-153 ( $^{153}\text{Sm- EDTMP}$ )	$\beta, \gamma$	0,81	1,9

- соблюдение принципа доказательной медицины;
- контроль эффективности лечения, осуществляя, таким образом, диагностический принцип: «смотри и лечи».

$^{153}\text{Sm}$ -ЭДТМФ при остеосаркоме используется в стандартных активностях (внутривенное введение 37–55 МБк/кг. Суммарная вводимая активность обычно составляет 4,5–5 ГБк. При этом продемонстрирована его низкая радиотоксичность [33].

Действующим лечебным агентом являются бета-частицы, которые способны наносить летальные и сублетальные повреждения опухолевым клеткам.

До сих пор нет убедительных рекомендаций по применению  $^{153}\text{Sm}$ -ЭДТМФ для воздействия на скелетные метастазы остеосаркомы. Первые опыты применения  $^{153}\text{Sm}$ -ЭДТМФ показали, что он обладает умеренной активностью в подавлении болевого синдрома, но не препятствует прогрессированию основного заболевания [34]. Некоторые считают, что оказывается полезное воздействие в качестве радиосенсибилизации перед химиотерапией — использование гемцитабина в качестве радиосенсибилизатора после высокоспецифичного связывания высоких активностей  $^{153}\text{Sm}$ -ЭДТМФ привело к улучшению результатов визуализации [35]. Также сообщили об успешно использованных высоких активностях самария для лечения остеосаркомы высокого риска [36].

Другим перспективным радионуклидом для остеотропной радионуклидной терапии является дихлорид радия  $^{223}\text{RaCl}_2$ . Радионуклид  $^{223}\text{Ra}$  имеет период полураспада 11,4 сут, испускает альфа-частицы (ядра гелия), бета-частицы (электроны) и гамма-кванты (небольшой выход гамма-излучения порядка 3,3 % с энергией 186 кэВ) [37].

Действующим началом являются, в основном, альфа-частицы. Радиотоксичность альфа-частиц практически не зависит от фазы клеточного цикла, оксигенации и мощности дозы. Бета- и гамма-излучения вызывают низкую

плотность ионизации, поэтому вероятность повреждения обеих цепочек спирали ДНК относительно небольшая. Обычно ущерб наносится только одной цепочке, и это повреждение может быть устранено относительно эффективными функциями восстановления организма (репарация одноцепочечных разрывов ДНК).

Альфа-излучение вызывает высокую плотность ионизации. При этом возникает большая вероятность разрушения обеих цепочек ДНК. Поскольку генетическая модель клетки, таким образом, разрушается, вероятно ошибка в процессе восстановления клетки, что может даже привести к гибели клетки. Таким образом, влияние альфа-излучения может быть намного фатальнее для клетки, в том числе, опухолевой, чем бета- и гамма-излучение. По этим причинам даже резистентные опухолевые клетки остаются восприимчивыми к уничтожению высокоэнергетическими альфа-частицами, которые также могут убивать соседние покоящиеся опухолевые клетки или клетки с низкой экспрессией целевых рецепторов.

Стандартная вводимая активность дихлорида радия-223 составляет 55 кБк на 1 кг массы тела пациента.

Когда дихлорид радия-223 был впервые использован для лечения рецидивирующей прогрессирующей метастатической остеосаркомы, у этих пациентов не только уменьшился болевой синдром, но и снизилась щелочная фосфатаза [38]. Впоследствии применение дихлорида радия-223 стало частью рекомендаций NCCN по лечению рецидивирующей остеосаркомы. Были продемонстрированы также безопасность вводимой активности в пределах 55,5–111 кБк/кг [39] и проникновение радия-223 через гематоэнцефалический барьер при локализации метастазов остеосаркомы в головном мозге [40]. Есть указания на то, что при лечении больных с остеосаркомой нужно увеличивать активность до 100 кБк на 1 кг массы тела [41]. РНТ дихлоридом радия-223 не препятствует проведению сочетанной терапии в комбинации с таргетной терапией и лучевой терапией [42].



Ведутся поиски новых альфа-эмиттеров. Изучаемый и уже вошедший в практику актиний-225 представляет собой чистый альфа-излучатель с периодом полураспада 10 сут. Он последовательно распадается на три относительно короткоживущих дочерних радионуклида, каждый из которых затем также излучает альфа-частицы с большой кумулятивной энергией 28 МэВ. Преобладающая цепочка распада  $^{225}\text{Ac}$  дает 4 альфа-частицы, а также 2 бета-распада с максимальной энергией 1,6 и 0,6 МэВ [43]. Длительный период полураспада и множественные альфа-частицы, образующиеся в цепи распада, делают  $^{225}\text{Ac}$  высокоцитотоксичным. Кроме того, спектр гамма-излучения облегчает визуализацию на гамма-камере, которое генерируется при распаде  $^{225}\text{Ac}$ .

Многообещающим ожидается применение нового радионуклида тория-227 ( $^{227}\text{Th}$ ). Торий-227 имеет физический период полураспада 18,72 сут и является альфа-излучателем со средней энергией 6,02 МэВ, в его спектр входит и гамма-излучение с энергией 236 кэВ (11,2 %) и 50 кэВ (8,5 %).  $^{227}\text{Th}$  распадается на радиоактивный  $^{223}\text{Ra}$  до стабильного  $^{207}\text{Pb}$  с испусканием в общей сложности 5 альфа-частиц. При распаде  $^{227}\text{Th}$  продуцирует  $^{223}\text{Ra}$ , который впоследствии включается в области повышенной остеобластной активности, то есть костных поражений. Показатель линейных потерь энергии (ЛПЭ)  $\alpha$ -частиц, испускаемых  $^{227}\text{Th}$  и его дочерними  $^{223}\text{Ra}$ , обеспечивает оптимальную относительную биологическую эффективность, что обеспечивает хороший радиотерапевтический эффект.

Благодаря своим химическим свойствам  $^{227}\text{Th}$  обладает ограниченной миелотоксичностью, может стабильно создавать хелатный комплекс со своими носителями — образовывать комплексы с различными антителами и белками [44, 45]. Ожидается, что  $^{227}\text{Th}$ -меченные молекулярные зонды на основе лигандов к рецепторам, ассоциированным с остеосаркомой, таким как IGF-1R (рецептор 1 инсулиноподобного фактора роста), HER2 (рецептор 2 эпидермального фактора роста человека) и PSMA (простатспецифический мембранный антиген) будут способны выявлять и лечить костные и внестные очаги мультифокальной остеосаркомы.

Также ведутся разработки новых лигандов, прежде всего, для таргетной РНТ. Исследовательские работы пока не вышли из стадии экспериментов на животных, однако первые полученные результаты указывают

направления, по которым может двигаться радиофармацевтика.

## Выводы

Более широкое использование современных гибридных методов исследования ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ позволяет расширить возможности более раннего выявления метастазов остеосаркомы не только в костях, но и в других органах и тканях.

Радионуклидная терапия становится безопасным и эффективным целевым подходом к лечению многих видов рака, в том числе и остеосаркомы. При РНТ радиация доставляется системно или локально с использованием радиофармацевтических препаратов, которые либо преимущественно связываются с раковыми клетками, либо накапливаются за счет физиологических механизмов. Почти все радионуклиды, используемые в РНТ, излучают фотоны, что позволяет неинвазивно визуализировать биораспределение терапевтического агента. По сравнению почти со всеми другими вариантами системного лечения рака, РНТ демонстрирует эффективность с минимальной токсичностью.

## Список литературы / References

1. Mebarki M, Medjahedi A, Menemani A, et al. Osteosarcoma pulmonary metastasis mimicking abnormal skeletal uptake in bone scan: utility of SPECT/CT. *Clinical Nuclear Medicine*. 2013;38(10):392-4.
2. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure Guideline for SPECT/CT Imaging 1.0. *J Nucl Med*. 2006;47:1227-34.
3. Behzadi AH, Raza SI, Carrino JA, et al. Applications of PET/CT and PET/MR Imaging in Primary Bone Malignancies. *PET Clin*. 2018 Oct; 13(4):623-34. Published online 2018 Aug 17. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.05.012>
4. Hongtao L, Hui Z, Bingshun W, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG positron emission tomography for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcomas: A meta-analysis. *Surg Oncol*. 2012;21:165-70.
5. Bajpai J, Kumar R, Sreenivas V, et al. Prediction of chemotherapy response by PET-CT in osteosarcoma: Correlation with histologic necrosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33:271-8.
6. Im HJ, Kim TS, Park SY, et al. Prediction of tumour necrosis fractions using metabolic and volumetric  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT indices, after one course and at the completion of neoadjuvant chemotherapy, in children and young adults with osteosarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:39-49.
7. Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, et al. The role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the metabolic characterization of lung nodules in pediatric patients with bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:1206-10.
8. Pevarski D, Drane W, Scarborough. The Usefulness of Bone Scintigraphy with SPECT Images for Detection of Pulmonary

- Metastases from Osteosarcoma. M. AJR 1998;170:319-22. 0361-803X/98/1702-319.
9. Рыжков АД, Иванов СМ, Ширяев СВ и др. ОФЭКТ/КТ в контроле лучевого лечения костных метастазов остеосаркомы. Вопросы онкологии, 2016;62(5):654-9. Ryzhkov AD, Ivanov SM, Shiryayev SV, et al. SPECT/CT in monitoring radiation treatment of bone metastases of osteosarcoma. Questions of Oncology, 2016;62(5):654-9 (In Russ.).
10. Рыжков АД, Ширяев СВ, Мачак ГН, и др. ОФЭКТ/КТ в контроле лечения костных метастазов остеосаркомы методом ультразвуковой термоабляции. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016;5:54-8. Ryzhkov AD, Shiryayev SV, Machak GN, et al. Nered. SPECT/CT in monitoring the treatment of bone metastases of osteosarcoma using ultrasound thermal ablation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2016;5:54-8 (In Russ.).
11. Рыжков АД, Крылов АС, Мачак ГН, и др. Возможности остеосцинтиграфии и дополнительных радионуклидных методик в диагностике и лечении больных с остеогенной саркомой. Онкологический журнал. Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(2):20-33. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-2-20-33>. Ryzhkov AD, Krylov AS, Machak GN, et al. Possibilities of osteoscintigraphy and additional radionuclide techniques in the diagnosis and treatment of patients with osteogenic sarcoma. Oncological Journal. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2023;6(2):20-33. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-2-20-33>. (In Russ.).
12. Рыжков АД, Крылов АС, Мачак ГН, и др. Мониторинг лечения метастазов остеосаркомы с помощью ОФЭКТ/КТ. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(4):76-88. Ryzhkov AD, Krylov AS, Machak GN, et al. Monitoring the treatment of osteosarcoma metastases using SPECT/CT. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(4):76-88. (In Russ.).
13. Петриев ВМ, Тищенко ВК, Красикова РН.  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и другие меченые производные глюкозы для использования в радионуклидной диагностике онкологических заболеваний (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2016;50(4):3-14. Petriev VM, Tishchenko VK, Krasikova RN.  $^{18}\text{F}$ -FDG and other labeled glucose derivatives for use in radionuclide diagnostics of oncological diseases (review). Chemical-Pharmaceutical Journal. 2016;50(4):3-14. (In Russ.).
14. Allott L, Aboagye O. Chemistry Considerations for the Clinical Translation of Oncology PET Radiopharmaceuticals. Mol. Pharmaceutics 2020;17(7):2245-59. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00328>.
15. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET Imaging of Osteosarcoma J Nuclear Med. June 2003;44(6):930-42.
16. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, et al. A PET study of  $^{18}\text{F}$ FDG uptake in soft tissue masses. Eur J Nucl Med. 1999;26:22-30.
17. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, et al. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. J Nucl Med. 1991;32:1655-60.
18. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data: generalizations. J Cereb Blood Flow Metab. 1985;5:584-90.
19. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J Cereb Blood Flow Metab. 1983;3:1-7.
20. Gjedde A. Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs *in vivo*: a re-examination. Brain Res. 1982;257:237-74.
21. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. Ann Neurol. 1979;6:371-88.
22. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. Semin Ultrasound CT MR. 2010 Dec;31(6):496-505. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2010.10.001>.
23. Liu, F, Zhang, Q, Zhou, D. et al. Effectiveness of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the diagnosis and staging of osteosarcoma: a meta-analysis of 26 studies. BMC Cancer 19, 323 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5488-5>.
24. Franzius C, Bielack S, Flege S, et al. Prognostic significance of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate uptake in primary osteosarcoma. J Nucl Med. 2002;43:1012-7.
25. Hurley C, McCarville MB, Shulkin BL, et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-CT and Bone Scintigraphy for Evaluation of Osseous Metastases in Newly Diagnosed and Recurrent Osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2016 Aug;63(8):1381-6. <https://doi.org/10.1002/pbc.26014>.
26. Page RL, Garg PK, Garg S, et al. PET imaging of osteosarcoma in dogs using a fluorine-18-labeled monoclonal antibody Fab fragment. J Nucl Med. 1994;35:1506-13.
27. Rasey JS, Koh WJ, Grierson JR, Grunbaum Z, Krohn KA. Radiolabelled fluoromisonidazole as an imaging agent for tumor hypoxia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;17:985-91.
28. Haubner R, Wester HJ, Burkhart F, et al. Glycosylated RGD-containing peptides: tracer for tumor targeting and angiogenesis imaging with improved biokinetics. J Nucl Med. 2001;42:326-36.
29. Haubner R, Wester HJ, Weber WA, et al. Noninvasive imaging of  $\alpha(v)\beta_3$  integrin expression using  $^{18}\text{F}$ -labeled RGD-containing glycopeptide and positron emission tomography. Cancer Res. 2001;61:1781-5.
30. Sordillo PP, Benua RS, Gelbard AS, et al. Imaging of human tumors and organs with N-13-labeled L-methionine. Am J Physiol Imaging. 1986;1:195-200.
31. Doubrovina M, Ponomarev V, Beresten T, et al. Imaging transcriptional regulation of p53-dependent genes with positron emission tomography *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:9300-5.
32. Franzius C, Bielack S, Flege S, et al. High-activity samarium-153-EDTMP therapy followed by autologous peripheral blood stem cell support in unresectable osteosarcoma. Nuklearmedizin. 01 Dec 2001;40(6):215-20.
33. Anderson P, Wiseman G, Dispenzieri A, et al. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. J Clin Oncol. 2002 Jan 1;20(1):189-96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.189>.
34. Loeb D, et al. Dose-finding study of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. Cancer. 2009. 115(11):2514-22. <https://doi.org/10.1002/cncr.24286>.
35. Anderson PM, et al. Gemcitabine radiosensitization after high-dose samarium for osteoblastic osteosarcoma. Clin Cancer Res. 2005. 11(19 Pt 1):6895-900.
36. Loeb DM, et al. Tandem dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell

- support for patients with high-risk osteosarcoma. *Cancer* 2010;116(23):5470-8.
37. Subbiah V, Anderson P, Rohren E. Alpha emitter radium 223 in high-risk osteosarcoma: first clinical evidence of response and blood-brain barrier penetration. *JAMA Oncol.* 2015. 1(2):253-5. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.289>.
38. Anderson PM, Subbiah V, Rohren E. Bone-Seeking Radiopharmaceuticals as Targeted Agents of Osteosarcoma: Samarium-153-EDTMP and Radium-223. *Advances in Experimental Medicine and Biology Current Advances in Osteosarcoma. Adv Exp Med Biol.* 2014;804:291-304. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-04843-7\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-319-04843-7_16).
39. Subbiah V, Anderson P, Kalevi K, et al. Alpha Particle Radium 223 Dichloride in High-risk Osteosarcoma: A Phase I Dose Escalation Trial. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3802-10. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3964>.
40. Baranowska-Kortylewicz J, Sharp J, McGuire T, et al. Alpha-Particle Therapy for Multifocal Osteosarcoma: A Hypothesis. *Cancer Biother Radiopharm.* 2020 Aug;35(6):418-24. <https://doi.org/10.1089/cbr.2019.3112>. Epub 2020 Feb 19.
41. Anderson P, Scott J, Parsai Sh., Zahler St, Worley S, Shrikant S, Subbiah V, Murphy E. 223-Radium for metastatic osteosarcoma: combination therapy with other agents and external beam radiotherapy. *ESMO Open* 2020;5(2):291-304. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000635>.
42. Morgenstern A, et al. An Overview of Targeted Alpha Therapy with 225 Actinium and 213 Bismuth. *Curr Radiopharm.* 2018;11:200-8.
43. Reissig F, Zarschler K, Novy Z, et al. Towards Targeted Alpha Therapy with Actinium-225: Chelators for Mild Condition Radiolabeling and Targeting PSMA — A Proof of Concept Study. *Cancers* 2021;13(8):1974; <https://doi.org/10.3390/cancers13081974>.
44. Hagemann UB, et al. In Vitro and In Vivo Efficacy of a Novel CD33-Targeted Thorium-227 Conjugate for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Mol Cancer Ther.* 2016;15:2422-31.
45. Gott M, Steinbach J, Mamat C. The radiochemical and radiopharmaceutical applications of radium. *Open Chem.* 2016;14:118-29.

#### Участие авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

#### Authors' participation

Article was prepared with equal participation of the authors.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Patients signed informed consent to participate in the study.

Для корреспонденции\*: Рыжков Алексей Дмитриевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, SPIN-код: 6472-4859, <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>, e-mail: adryzhkov60@yandex.ru

Крылов Александр Сергеевич — к.м.н., заведующий отделением, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683, ScopusID: 57192816516, <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Пронин Артём Игоревич — к.м.н., заведующий отделением, врач-радиолог, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, SPIN-код: 2833-8191, AuthorID: 901077, <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

Гелиашвили Тамара Мамакувна — к.м.н., заведующая отделением радионуклидной терапии, врач-радиолог отделения радионуклидной терапии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, SPIN-код: 5217-6844, AuthorID: 1051967, <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

Николаева Екатерина Андреевна — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>

Павлова Анастасия Викторовна — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-1308-7646>

#### Information about the authors:

Contact\*: Alexey D. Ryzhkov — <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>, e-mail: adryzhkov60@yandex.ru

Alexandr S. Krylov — <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Artem I. Pronin — <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

Tamara M. Geliashvili — <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

Ekaterina A. Nikolaeva — <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>

Anastasia V. Pavlova — <https://orcid.org/0000-0003-1308-7646>