

## Определение органных доз внутреннего облучения пациентов при радионуклидной терапии $^{223}\text{Ra}$ -дихлоридом

Л.А. Чипига<sup>1,2,3</sup>, А.Е. Петрова<sup>4</sup>, А.В. Водоватов<sup>1,5</sup>, А.А. Станжевский<sup>2</sup>, А.А. Лумпов<sup>6</sup>,  
Д.Д. Лаврешов<sup>4</sup>, Л.Е. Наурзбаева<sup>4</sup>, С.М. Кушнарченко<sup>4</sup>, А.А. Мосунов<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> Акционерное общество «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина», Санкт-Петербург, Россия

*Для лечения костных метастазов и улучшения качества жизни пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы применяют радионуклидную терапию с  $^{223}\text{Ra}$ -дихлоридом. Однако в настоящий момент отсутствуют достоверные данные по биораспределению  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида в организме пациентов. Целью данной работы являлась оценка поглощенных и эквивалентных доз в радиочувствительных органах и тканях от внутреннего облучения для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы при терапии  $^{223}\text{Ra}$ -дихлоридом. Дозы внутреннего облучения от  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида были рассчитаны для камерной модели пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Данная модель состоит из 8 камер (плазма крови, две камеры, описывающие костную ткань, тонкий кишечник, верхний отдел толстого кишечника, нижний отдел толстого кишечника, кал и остальная часть тела). С использованием программного обеспечения SAAM II v2.3. были рассчитаны интегрированные по времени активности. Для расчета поглощенных доз использовали программное обеспечение IDAC-Dose 2.1. Самые высокие поглощенные дозы в органах и эквивалентные дозы определены для поверхности кости и красного костного мозга. Поглощенная доза от  $\alpha$ -излучения в поверхности кости за серию из шести терапевтических процедур с введением  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорид составляет 1 Гр; в красном костном мозге – 0,14 Гр. Однако использованный подход не учитывает специфического накопления радиофармпрепарата в метастазах, что может приводить к значительной переоценке поглощенной дозы в здоровой части поверхности кости и красного костного мозга.*

**Ключевые слова:** радионуклидная терапия,  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорид, рак предстательной железы, радиофармпрепараты, доза внутреннего облучения, поглощенные дозы в органах, эквивалентная доза.

### Введение

Рак предстательной железы является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием мочеполовой системы у мужчин [1]. В настоящее время, несмотря на наличие нескольких вариантов лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ), увеличивающих продолжительность жизни, у большинства таких пациентов ухудшается качество жизни, разви-

вается инвалидизация, что в конечном итоге приводит к летальному исходу от этого заболевания [2]. В 90% случаев мКРРПЖ сопровождается возникновением метастазов в костной ткани, что может приводить к развитию выраженного болевого синдрома, патологическому перелому костей скелета, угрожающей жизни гиперкальциемии, сдавлению спинного мозга и другим синдромам, связанным со сдавлением нервов [2]. Медианная продолжительность жизни у пациентов

**Чипига Лариса Александровна**

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

с мКРРПЖ составляет менее 3 лет; в случае неэффективности терапии – менее 1 года.

Для лечения костных метастазов и паллиативной терапии используют терапевтические радиофармпрепараты (РФП), меченные  $\beta$ -излучающими радионуклидами [3]. Наиболее выгодными характеристиками обладают  $\alpha$ -излучающие радионуклиды, так как высокая поглощенная доза в красном костном мозге ограничивает использование  $\beta$ -излучающих радионуклидов в терапии. Перспективным является использование  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида – остеотропного  $\alpha$ -излучателя, оказывающего выраженный и локализованный цитостатический эффект на метастатические раковые клетки. Короткий пробег  $\alpha$ -частиц минимизирует воздействие на соседние здоровые ткани, в частности, на красный костный мозг [2].

Для радиационной защиты пациентов при планировании курса радионуклидной терапии с использованием  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида необходимо разработать методы оценки поглощенных доз в органе-мишени и в остальных радиочувствительных органах и тканях. Для этого необходимо разработать методику оценки поглощенных доз на основании моделей биораспределения РФП в организме пациентов, что особенно актуально на этапе клинических испытаний, когда экспериментальные данные по пациентам отсутствуют.

На сегодняшний день существует несколько моделей биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида, как для здоровых лиц, так и для пациентов с мКРРПЖ [3, 4, 6–8]. Как правило, для оценки поглощенных доз использовали модели для здоровых пациентов [5], что связано с недостатком экспериментальных данных. Такой подход не учитывает специфику накопления радиофармпрепарата (РФП) в очагах и его выведения. В предыдущей работе был выполнен сравнительный анализ моделей и выбрана оптимальная модель, учитывающая специфику пациентов с мКРРПЖ [3].

**Цель исследования** – оценка поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях от внутреннего облучения для пациентов с мКРРПЖ при терапии  $^{223}\text{Ra}$ -дихлоридом, в рамках которой были определены:

- интегрированные по времени активности в камерах модели биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида у пациентов с мКРРПЖ;
- поглощенные дозы в радиочувствительных органах и тканях;
- эквивалентные дозы.

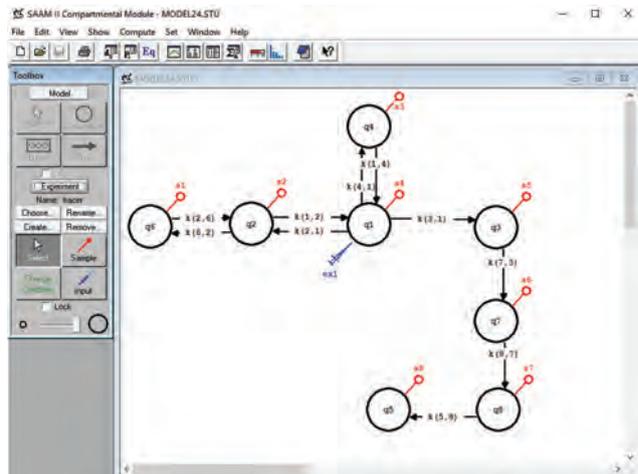
### Материалы и методы

#### Построение камерной модели и определения интегрированных по времени активностей в камерах

Для оценки эквивалентных доз в работе использовали модель распределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида для пациентов с мКРРПЖ, которая была предложена Taprogge et al. [4] и детально описана в предыдущей работе [3]. Модель включает в себя центральную камеру – плазму крови, подмодели костной ткани и подмодели желудочно-кишечного тракта с выведением  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида с калом; остальная часть тела представлена в виде камеры для моделирования других органов и тканей, не включенных в модель [3, 4]. Костная ткань представлена двумя каме-

рами [3], при этом первая камера (костная ткань 1) соответствовала костной ткани с быстрым обменом веществ, вторая камера (костная ткань 2) – костной ткани с медленным обменом веществ [4].

Для решения камерной модели биораспределения РФП у пациентов с мКРРПЖ было использовано специализированное программное обеспечение SAAM II v2.3 (рис. 1), которое применяют для решения систем дифференциальных уравнений [9].



**Рис. 1.** Интерфейс программного обеспечения SAAM II v2.3 с моделью биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида для пациентов с мКРРПЖ. Красным отмечены измеренные активности данной камеры, синим – камера, в которую вводили РФП, черным – камеры модели. Кругами отмечены камеры:  $q_1$  – плазма крови;  $q_2$  – костная ткань 1;  $q_6$  – костная ткань 2;  $q_4$  – остальная часть тела;  $q_3$  – тонкий кишечник;  $q_7$  – верхний отдел толстого кишечника;  $q_8$  – нижний отдел толстого кишечника;  $q_5$  – кал  
**[Fig. 1.]** Interface of SAAM II v2.3 software with  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride biodistribution model of mCRPC patients. The activities of the compartments are marked with red; the compartment with radiopharmaceutical injection marked with blue; the model compartments are marked with black. The model consists of next compartments:  $q_1$  – blood;  $q_2$  – bone 1;  $q_6$  – bone 2;  $q_4$  – rest of the body;  $q_3$  – small intestine;  $q_7$  – upper large intestine;  $q_8$  – lower large intestine;  $q_5$  – faeces]

При построении модели биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида для пациентов с мКРРПЖ в программном обеспечении SAAM II v2.3 был использован кинетический тип модели. При задании параметров введения указали, что РФП вводят болюсно в плазму крови. Решение системы дифференциальных уравнений провели численным методом Розенброка с изначально заданной точностью 0,001. При дальнейшем анализе приняли, что единица введенного вещества соответствует 1 МБк  $^{223}\text{Ra}$ . Оценку накопления  $^{223}\text{Ra}$  в камерах модели проводили для периода 33 месяца от момента введения  $^{223}\text{Ra}$  в организм (максимальный период дожития пациентов с мКРРПЖ после радионуклидной терапии с  $^{223}\text{Ra}$ -дихлоридом [2]): каждый час в первые сутки, каждые 10 ч с первых суток по десять дней и потом ежемесячно до 33 месяцев.

Интегрированные по времени нахождения радионуклида  $^{223}\text{Ra}$  активности во всех камерах модели рассчитывали на основании полученных кривых накопления и выве-

дения в программе Origin Pro 2020 (OriginLab Corporation, Northhampton, MA, USA [10]) в течение 33 месяцев, учитывая биологическое выведение  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида из организма и физический распад  $^{223}\text{Ra}$  и его дочерних радионуклидов (табл. 1). В связи с короткими периодами полураспада при расчетах допустили, что дочерние радионуклиды распределяются в организме так же, как и  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорид. Интегрированные по времени активности в каждой камере определяли отдельно для каждого дочернего радионуклида в цепочке распада  $^{223}\text{Ra}$ . Для камеры «Кал» интегрированную по времени активность определяли с учетом опорожнения прямой кишки каждые сутки, т.е. раз в сутки обнуляя накопленную в этой камере активность и начиная ее накопление с нуля.

*Определение поглощенных доз в органах и тканях*

Для расчета поглощенных доз в органах и тканях на основе биокинетических данных была использована программа IDAC-Dose2.1 [11].

Данное программное обеспечение позволяет рассчитывать поглощенные дозы в органах и тканях для 1252 радионуклидов из Публикации 107 МКРЗ [12]. Для расчета доз в IDAC-Dose2.1 используется семейство из 7 математических фантомов MIRD [14], представляющих взрослых мужчину и женщину, и 5 возрастных групп детей. В данной работе оценку доз проводили для фантома взрослого мужчины.

При расчете доз в программе IDAC-Dose2.1 интегрированные по времени активности для 8 камер модели использовали как накопленные активности в органах-источниках. При этом были сделаны следующие допущения:

- кровь соответствовала в расчетах камере «плазма крови»;
- тонкий кишечник соответствовал камере «тонкий кишечник»;

- восходящий отдел толстого кишечника соответствовал камере «верхний отдел толстого кишечника»;
- нисходящий отдел толстого кишечника соответствовал камере «нижний отдел толстого кишечника»;
- прямая кишка соответствовала камере «кал»;
- накопленные активности красным костным мозгом трабекулярной и кортикальной кости соответствовали по половине интегрированной по времени активности в камере «костная ткань 1»;
- накопленные активности в поверхности трабекулярной и кортикальной кости соответствовали по четверти интегрированной по времени активности в камере «костная ткань 2»;
- накопленные активности в объеме трабекулярной и кортикальной кости соответствовали по четверти интегрированной по времени активности в камере «костная ткань 2»;
- другие органы и межклеточные жидкости соответствовали в расчетах камере «остальная часть тела».

Дозы в радиочувствительных органах и тканях определяли как сумму доз от каждого радионуклида в цепочке.

*Оценка эквивалентных доз*

Эквивалентные дозы определяли на основании поглощенных доз в радиочувствительных органах с использованием двух взвешивающих коэффициентов 5 и 20 для  $\alpha$ -излучения и 1 для  $\beta/\gamma$ -излучения. Взвешивающий коэффициент  $\omega_r=5$  для  $\alpha$ -излучения был выбран для оценки детерминированных эффектов, связанных с относительной биологической эффективностью (ОБЭ)  $\alpha$ -частиц [15–17]. Дополнительно эквивалентные дозы оценивали с использованием взвешивающего коэффициента  $\alpha$ -излучения  $\omega_r=20$ , согласно Публикациям МКРЗ 60 и 103 [18, 19] и НРБ 99/2009<sup>1</sup>.

Поглощенные дозы в радиочувствительных органах и эквивалентные дозы определяли на единицу вводимой

Таблица 1

**Продукты распада  $^{223}\text{Ra}$  с видами распада и энергиями на ядерное превращение (nt) [12, 13]**

[Table 1

**The daughter radionuclides in the decay chain of  $^{223}\text{Ra}$ , decay types and energies for nuclear transformation (nt) [12, 13]**

| Нуклид<br>[Radionuclide] | Период полураспада<br>[Half-life] | Вид распада<br>[Decay type] | Энергия излучения, МэВ nt <sup>-1</sup><br>[Radiation energy, MeV nt <sup>-1</sup> ] |                        |                   |                  |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--|------------------------|-------------------|------------------|
|                          |                                   |                             | Альфа<br>[Alpha]   | Электрон<br>[Electron] | Фотон<br>[Photon] | Общая<br>[Total] |
| $^{223}\text{Ra}$        | 11,4 сут [day]                    | Альфа [Alpha]               | 5,8  | 0,08                   | 0,14              | 6,0              |
| $^{219}\text{Rn}$        | 3,96 с [sec]                      | Альфа [Alpha]               | 6,9  | <0,01                  | 0,058             | 6,9              |
| $^{215}\text{Po}$        | $1,78 \cdot 10^{-3}$ с [sec]      | Альфа [Alpha]               | 7,5  | <0,01                  | <0,01             | 7,5              |
| $^{211}\text{Pb}$        | 36,1 мин [min]                    | Бета [Beta]                 | –  | 0,45                   | 0,06              | 0,51             |
| $^{211}\text{Bi}$        | 2,14 мин [min]                    | Альфа/Бета<br>[Alpha/ Beta] | 6,7  | 0,01                   | 0,05              | 6,7              |
| $^{207}\text{Tl}(0,997)$ | 4,77 мин [min]                    | Бета [Beta]                 | –  | 0,49                   | <0,01             | 0,49             |
| $^{211}\text{Po}(0,003)$ | 0,516 с [sec]                     | Альфа [Alpha]               | 7,6  | <0,01                  | <0,01             | 7,6              |
| $^{207}\text{Pb}$        |                                   |                             |  | Стабильный [Stable]    |                   |                  |

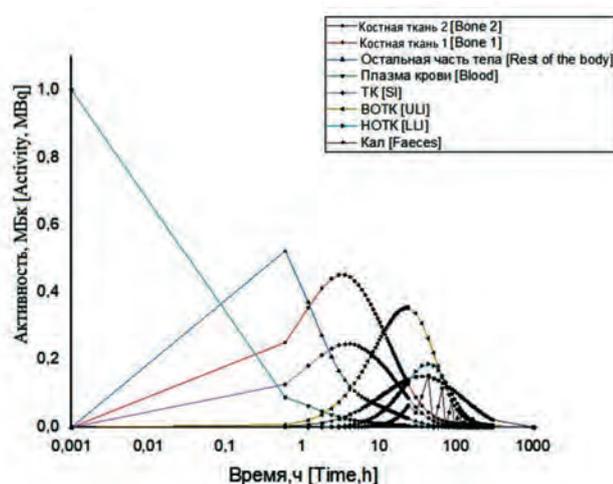
<sup>1</sup> Нормы радиационной безопасности (НРБ 99/2009): Санитарные правила и нормы (СанПиН 2.6.1.2523-09): утв. и введ. в действие от 01 сентября 2009 г. взамен СанПиН 2.6.1.758-99. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 100 с. [Sanitary Rules and Norms 2.6.1.2523-09 “Radiation Safety Standard NRB-99/2009” (In Russ.)]

активности (1 МБк). Дополнительно эквивалентные дозы определяли за процедуру (3,5 МБк для пациента 70 кг) и курс из 6 процедур (21 МБк) [20]. В работе Chittenden et al. [21] показали, что дозы в основных радиочувствительных органах от первого и последующих введений <sup>223</sup>Ra-дихлорида во время одного курса лечения не отличаются, поэтому дозу за курс из шести процедур определяли умножением дозы за одну процедуру на 6.

### Результаты и обсуждение

#### Интегрированные активности в органах

Кривые накопления и выведения <sup>223</sup>Ra-дихлорида для всех камер модели, полученные с использованием программного обеспечения SAAM II v2.3, представлены на рисунке 2. Интегрированные по времени активности для всех камер модели, полученные для единицы активности <sup>223</sup>Ra (1 МБк) с использованием программного обеспечения Origin Pro 2020, представлены в таблице 2.



**Рис. 2.** Накопление и выведение <sup>223</sup>Ra-дихлорида в камерах при внутривенном введении единицы активности (1 МБк): ТК – тонкий кишечник, БОТК – верхний отдел толстого кишечника, НОТК – нижний отдел толстого кишечника

**[Fig. 2.** Accumulation and excretion of <sup>223</sup>Ra-dichloride in the compartments per unit of injected activity (1 MBq) without the decay of the <sup>223</sup>Ra consideration. SI – small intestine; ULI – upper large intestine; LLI – lower large intestine]

#### Поглощенные дозы в органах и тканях

Полученные с использованием программного обеспечения IDAC-Dose2.1 поглощенные дозы в органах и тканях и эквивалентные дозы на единицу вводимой активности (1 МБк) за терапевтическую процедуру (3,5 МБк) и курс лечения из 6 процедур (21 МБк) представлены в таблице 3.

Самые высокие поглощенные дозы в органах и эквивалентные дозы определены для поверхности кости и красного костного мозга. Поглощенная доза в поверхности кости от  $\alpha$ -излучения за серию из 6 терапевтических процедур с введением <sup>223</sup>Ra-дихлорид для человека весом 70 кг (21 МБк) составляет примерно 1 Гр [20]. Соответствующая поглощенная доза в красном костном мозге составляет 0,14 Гр, что соответствует усредненной дозе по всему объему красного костного мозга. При этом не учитывается, что модель биораспределения <sup>223</sup>Ra-дихлорида прогнозирует неравномерное распределение поглощенных доз в костной ткани с более высокими дозами вблизи поверхности кости. Более детально этот вопрос разобран в работе Hobbs et al. [22], где авторы провели симуляцию с использованием метода Монте-Карло для оценки дозы на клеточном уровне. Авторы пришли к выводу, что распределение дозы приводит к существенному увеличению дозы в красном костном мозге и различных структурах кости. Также крайне неравномерно (до нескольких порядков величины) активность накапливается в метастатических очагах и здоровой костной ткани. Эти особенности должны учитываться при оценке поглощенных доз пациентов, но не могут быть решены с применением имеющейся модели и программного обеспечения.

#### Эквивалентные дозы

Следует обратить внимание, что в работе для оценки эквивалентных доз для  $\alpha$ -излучения использовали взвешивающий коэффициентах  $\omega_r=5$ . Взвешивающий коэффициент  $\omega_r = 20$ , представленный в Публикациях МКРЗ 60 и 103, используется для оценки стохастических эффектов, которые могут возникнуть в органе или ткани после облучения; коэффициент  $\omega_r=5$  соответствует детерминированным эффектам. Коэффициенты  $\omega_r$  из Публикаций МКРЗ 60 и 103 для излучения предназначены для оценки стохастических эффектов от низких поглощенных доз.

Таблица 2

**Интегрированные по времени активности для всех камер модели при введении единицы активности (1 МБк)**

[Table 2

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

| Камеры<br>[Cameras]                        | Интегрированные по времени активности, МБк·ч<br>[Time-integrated activities, MBq · h] |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|--|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|  | <sup>223</sup> Ra   | <sup>219</sup> Rn, × 10 <sup>-5</sup> | <sup>215</sup> Po, × 10 <sup>-9</sup> | <sup>211</sup> Pb, × 10 <sup>-2</sup> | <sup>211</sup> Bi, × 10 <sup>-4</sup> | <sup>207</sup> Tl, × 10 <sup>-3</sup> | <sup>211</sup> Po, × 10 <sup>-6</sup> |
| Плазма крови<br>[Blood]                    | 0,85  | 0,22                                  | 0,99                                  | 0,12                                  | 0,68                                  | 0,15                                  | 0,27                                  |
| Костная ткань 1<br>[Bone 1]                | 11  | 4,6                                   | 21                                    | 2,5                                   | 15                                    | 3,3                                   | 5,9                                   |
| Костная ткань 2<br>[Bone 2]                | 31  | 12                                    | 56                                    | 6,8                                   | 40                                    | 8,9                                   | 16                                    |
| Остальная часть тела<br>[Rest of the body] | 2,9   | 1,2                                   | 5,4                                   | 0,62                                  | 3,7                                   | 0,81                                  | 1,5                                   |

| Камеры<br>[Cameras]  | Интегрированные по времени активности, МБк·ч<br>[Time-integrated activities, MBq · h] |                                      |                                      |                                      |                                      |                                      |                                      |
|--|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|  | <sup>223</sup> Ra   | <sup>219</sup> Rn, ×10 <sup>-5</sup> | <sup>215</sup> Po, ×10 <sup>-9</sup> | <sup>211</sup> Pb, ×10 <sup>-2</sup> | <sup>211</sup> Bi, ×10 <sup>-4</sup> | <sup>207</sup> Tl, ×10 <sup>-3</sup> | <sup>211</sup> Po, ×10 <sup>-6</sup> |
| Тонкий кишечник<br>[Small intestine]                           | 6,4   | 2,6                                  | 0,12                                 | 1,4                                  | 8,3                                  | 1,7                                  | 3,3                                  |
| Верхний отдел<br>толстого кишечника<br>[Upper large intestine] | 25  | 9,9                                  | 45                                   | 5,4                                  | 32                                   | 7,2                                  | 13                                   |
| Нижний отдел<br>толстого кишечника<br>[Lower large intestine]  | 18  | 7,0                                  | 32                                   | 3,9                                  | 23                                   | 5,1                                  | 9,2                                  |
| Кал<br>[Faeces]  | 7,4   | –                                    | –                                    | –                                    | –                                    | –                                    | –                                    |

Таблица 3

**Поглощенные дозы от α- и β+γ-излучений, эквивалентные дозы с взвешивающим коэффициентом 5 и 20 для α-излучения на единицу вводимой активности (1 МБк) за терапевтическую процедуру (3,5 МБк) и курс лечения из 6 процедур (21 МБк)**  
[Table 3]

**Absorbed doses from α- and β + γ-radiation, equivalent doses with a weighting factor of 5 and 20 for α-radiation per unit of injected activity (1 MBq) for a therapeutic procedure (3,5 MBq) and a course of treatment of 6 procedures (21 MBq)]**

| Орган/ткань<br>[Organ/tissue]                   | Поглощенная доза на<br>ед. активности, мГр/МБк<br>[Absorbed dose per activity<br>unit, mGy / MBq] |   | Эквивалентные дозы, мЗв<br>[Equivalent doses, mSv] |   |  |   |   |  |
|---|---|---|--|---|--|---|---|--|
|   |   |   | Взвешивающий коэффициент 5<br>[Weighing factor 5]  |   |  | Взвешивающий коэффициент 20<br>[Weighing factor 20] |   |  |
|   | α-излучение<br>[α-emission]   | β+γ-<br>излучения<br>[β+γ-<br>emission] | Для 1 МБк<br>[For 1 MBq]                           | Одна<br>процедура<br>(3,5 МБк)<br>[One pro-<br>cedure (3,5<br>MBq)] | Курс из 6<br>процедур<br>(21 МБк)<br>[Course of 6<br>procedures<br>(21 MBq)] | Для 1 МБк<br>[For 1 MBq]                            | Одна<br>процедура<br>(3,5 МБк)<br>[One pro-<br>cedure (3,5<br>MBq)] | Курс из 6<br>процедур<br>(21 МБк)<br>[Course of 6<br>procedures<br>(21 MBq)] |
| Надпочечники<br>[Adrenals]                      | 0,24  | 0,0032                                  | 1,2  | 4,2   | 25   | 4,8   | 17  | 102  |
| Мочевой пузырь<br>[Urinary bladder]             | 0,18  | 0,0025                                  | 0,9  | 3,2   | 19   | 3,6   | 13  | 78   |
| Головной мозг<br>[Brain]                        | 0,19  | 0,0032                                  | 0,95   | 3,3   | 20   | 3,8   | 13  | 78   |
| Молочная<br>железа [Breast]                     | 0,22  | 0,014                                   | 1,1  | 3,9   | 23   | 4,4   | 15  | 90   |
| Почки [Kidneys]                                 | 0,26  | 0,0036                                  | 1,3  | 4,6   | 28   | 5,2   | 18  | 108  |
| Печень [Liver]                                  | 0,25  | 0,0036                                  | 1,3  | 4,6   | 28   | 5,0   | 18  | 108  |
| Мышцы [Muscle]                                  | 0,18  | 0,0029                                  | 0,9  | 3,2   | 19   | 3,6   | 13  | 78   |
| Поджелудочная<br>железа<br>[Pancreas]           | 0,24  | 0,0039                                  | 1,2  | 4,2   | 25   | 4,8   | 17  | 102  |
| Красный<br>костный мозг<br>[Red bone<br>marrow] | 6,6   | 0,12                                    | 33   | 116   | 696  | 132   | 462   | 2772   |
| Яички [Testes]                                  | 0,20  | 0,0027                                  | 1,0  | 3,5   | 21   | 4,0   | 14  | 84   |
| Щитовидная<br>железа [Thyroid]                  | 0,22  | 0,003                                   | 1,1  | 3,9   | 23   | 4,4   | 15  | 90   |
| Поверхность<br>кости [Bone<br>surface]          | 46  | 0,41                                    | 230  | 805   | 4830   | 920   | 3220  | 19320  |
| Желудок<br>[Stomach]                            | 0,25  | 0,0037                                  | 1,3  | 4,6   | 28   | 5,0   | 18  | 108  |

| Орган/ткань<br>[Organ/tissue]              | Поглощенная доза на<br>ед. активности, мГр/МБк<br>[Absorbed dose per activity<br>unit, mGy / MBq] |  | Эквивалентные дозы, мЗв<br>[Equivalent doses, mSv] |   |  |   |   |  |
|--|---|--|--|---|--|---|---|--|
|  |   |  | Взвешивающий коэффициент 5<br>[Weighing factor 5]  |   |  | Взвешивающий коэффициент 20<br>[Weighing factor 20] |   |  |
|  | $\alpha$ -излучение<br>[ $\alpha$ -emission]  | $\beta+\gamma$ -<br>излучения<br>[ $\beta+\gamma$ -<br>emission] | Для 1 МБк<br>[For 1 MBq]                           | Одна<br>процедура<br>(3,5 МБк)<br>[One pro-<br>cedure (3,5<br>MBq)] | Курс из 6<br>процедур<br>(21 МБк)<br>[Course of 6<br>procedures<br>(21 MBq)] | Для 1 МБк<br>[For 1 MBq]                            | Одна<br>процедура<br>(3,5 МБк)<br>[One pro-<br>cedure (3,5<br>MBq)] | Курс из 6<br>процедур<br>(21 МБк)<br>[Course of 6<br>procedures<br>(21 MBq)] |
| Тонкий кишечник<br>[Small intestine]       | 0,26  | 0,027  | 1,3  | 4,6   | 28   | 5,2   | 18  | 108  |
| Кожа [Skin]                                | 0,19  | 0,0026   | 0,95   | 3,3   | 20   | 3,8   | 13  | 78   |
| Селезенка<br>[Spleen]                      | 0,29  | 0,004  | 1,5  | 5,3   | 32   | 5,8   | 20  | 120  |
| Тимус [Thymus]                             | 0,19  | 0,003  | 0,95   | 3,3   | 20   | 3,8   | 13  | 78   |
| Дыхательная<br>система [ET<br>region]      | 0,17  | 0,0024   | 0,85   | 3,0   | 18   | 3,4   | 12  | 72   |
| Легкие [Lung]                              | 0,27  | 0,0041   | 1,4  | 4,9   | 29   | 5,4   | 19  | 114  |
| Толстый<br>кишечник [Colon]                | 0,26  | 0,022  | 1,3  | 4,6   | 28   | 5,2   | 18  | 108  |
| Пищевод<br>[Oesophagus]                    | 0,25  | 0,0036   | 1,3  | 4,6   | 28   | 5,0   | 18  | 108  |
| Слюнные<br>железы [Salivary<br>glands]     | 0,20  | 0,0028   | 1,0  | 3,5   | 21   | 4,0   | 14  | 84   |
| Желчный пузырь<br>[Gallbladder]            | 0,20  | 0,0040   | 1,0  | 3,5   | 21   | 4,0   | 14  | 84   |
| Лимфатические<br>узлы [Lymphatic<br>nodes] | 0,17  | 0,0032   | 0,85   | 3,0   | 18   | 3,4   | 12  | 72   |
| Слизистая<br>оболочка рта<br>[Oral mucosa] | 0,20  | 0,0034   | 1,0  | 3,5   | 21   | 4,0   | 14  | 84   |
| Простата<br>[Prostate]                     | 0,19  | 0,0026   | 0,95   | 3,3   | 20   | 3,8   | 13  | 78   |
| Сердце [Heart]                             | 0,22  | 0,0040   | 1,1  | 3,9   | 23   | 4,4   | 15  | 90   |

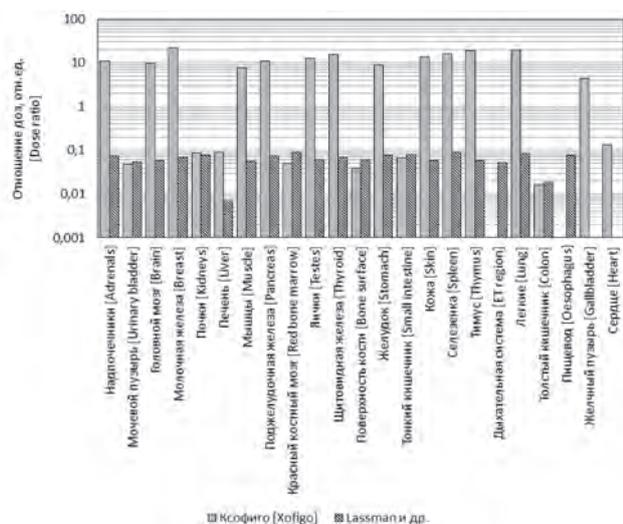
Использование данных коэффициентов для оценки высоких поглощенных доз (более 250 мГр) приведет к значительной переоценке возникновения и тяжести всех тканевых реакций. Для адекватной оценки детерминированных эффектов (тканевых реакций) необходимо нормализовать среднюю поглощенную дозу в органе или ткани с учетом ОБЭ. Значения ОБЭ представлены в Публикации МКРЗ 58 и Публикации МКРЗ 92; в контексте дозиметрии  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида  $\omega_r$  принят равным 5.

*Сравнительная оценка полученных результатов*

В настоящее время существуют опубликованные данные по оценке органных доз внутреннего облучения  $^{223}\text{Ra}$ , основанные на стандартной модели биораспределения  $^{223}\text{Ra}$  в здоровых органах и тканях из Публикации МКРЗ 67 [7]. В работе Lassmann et al. [5] представлены значения эквивалентных доз в основных радиочувствительных

органах при введении пациенту терапевтической дозы  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида (при взвешивающем коэффициенте  $\omega_r=5$  для  $\alpha$ -излучения). Дозы в основных радиочувствительных органах, полученные на основании модели для здоровых людей, оказались существенно выше аналогичных доз (в среднем в 22 раза), полученных с использованием модели для пациентов с МКРРПЖ в настоящей работе (см. табл. 3). Отношение эквивалентных доз, полученных в настоящей работе на основании модели биораспределения для пациентов с МКРРПЖ [4], к дозам по модели для здоровых людей [5] представлено на рисунке 3.

Наибольшие различия зафиксированы для печени (дозы, определенные в настоящем исследовании, для пациентов с МКРРПЖ в 140 раз ниже доз здоровых людей) и толстого кишечника (дозы у пациентов с МКРРПЖ в 55 раз ниже доз здоровых людей), что обусловливается различиями в скоростях перехода  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида между ка-



**Рис. 3.** Отношение эквивалентных доз, полученных в настоящей работе, к дозам из работы Lassmann et al. [5], полученным на основании модели МКРЗ для здорового человека, и к дозам из инструкции к радиофармпрепарату Ксофиго [20, 23]

**[Fig. 3.]** Comparison of equivalent doses estimated in this work with doses in the work of Lassmann et al. [5], estimated based on the ICRP model for a healthy person, and with doses from the Xofigo radiopharmaceutical [20, 23]

мерами в рассмотренных моделях. Например, скорость обмена  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида между плазмой крови и мягкими тканями в среднем в 16 раз ниже в модели здоровых людей по сравнению с моделью для пациентов с мКРРПЖ; скорость выведения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида из плазмы крови в мочевыводящую систему или желудочно-кишечный тракт ниже в 23 раза. Низкие скорости перехода между камерами и выведением приводят к задержанию активности  $^{223}\text{Ra}$  в организме и высоким дозам облучения органов и тканей здоровых людей.

В настоящее время в зарубежной клинической практике используется РФП  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорид с торговым названием Ксофиго для лечения пациентов с мКРРПЖ. В инструкции к РФП приведены поглощенные дозы на 1 МБк от  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучения [20, 23]. Для сравнения с эквивалентными дозами, полученными в настоящей работе по модели для пациентов с мКРРПЖ, эквивалентные дозы для РФП Ксофиго были рассчитаны с взвешивающим коэффициентом  $\omega_r = 5$ . Отношение эквивалентных доз, определенных в настоящей работе, к эквивалентным дозам для Ксофиго приведено на рисунке 3.

Для большинства органов эквивалентные дозы по инструкции к Ксофиго ниже по сравнению с полученными в настоящей работе: до 22 раз для молочной железы, до 19 раз в тимусе и легких (см. рис. 3). Для мочевого пузыря, почек, печени, красного костного мозга и тонкого кишечника дозы по инструкции к Ксофиго были выше по сравнению с расчетами из настоящей работы. Можно предположить, что такие различия связаны с тем, что для большинства мягких тканей в инструкции к Ксофиго доза от  $\alpha$ -излучения была приравнена к нулю в связи с низким накоплением РФП. Использование взвешивающего коэффициента  $\omega_r = 5$  для  $\alpha$ -излучения для таких органов увеличивает разницу в эквивалентных дозах с расчетами из настоящей работы, где вклад  $\alpha$ -излучения учиты-

вался при определении дозы. Большие дозы для органов мочевыделительной системы для Ксофиго могут обосновываться учетом выведения препарата в том числе и с мочой, в то время как в модели [3, 4], использованной для расчета доз в настоящей работе, камеры мочевыделительной системы отсутствовали. Однако отсутствие данных о биораспределении и фармакокинетике препарата Ксофиго не дает возможности обоснованно оценить разницу в дозах.

## Заключение

Выполненная работа позволила оценить поглощенные дозы в органах и тканях пациентов с мКРРПЖ для курса терапии  $^{223}\text{Ra}$ -дихлоридом с использованием специфической модели биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида, предложенной Tarogge et al. [4], несмотря на ее отдельные недостатки (отсутствие детализации костной ткани). Оценка доз проводилась с учетом облучения за счет дочерних продуктов цепочки распада  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида. Самые высокие поглощенные дозы в органах и эквивалентные дозы были определены для поверхности кости и красного костного мозга. Поглощенная доза от  $\alpha$ -излучения в поверхности кости за серию из 6 терапевтических процедур с введением  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида составляет 1 Гр; в красном костном мозге – 0,14 Гр.

Результаты работы продемонстрировали существенные (вплоть до двух порядков величины) различия между результатами собственной оценки поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях организма и опубликованными результатами (работы Lassmann et al. [5] и инструкции к РФП Ксофиго [20, 23]). Данные различия обусловлены использованием различных моделей биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида (для здоровых людей в работе Lassmann et al.; для пациентов с мКРРПЖ – в настоящем исследовании) и исключения из учета отдельных радиочувствительных органов с низким накоплением  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида. Данные различия способны привести к существенным погрешностям при планировании курса радионуклидной терапии как при оценке накопления активности в метастатических костных очагах, так и при оценке поглощенных доз в органах и тканях организма. Данные факторы не столь значимы при проведении паллиативной терапии, но могут оказать влияние на дальнейшую тактику лечения пациента в случае положительного терапевтического эффекта и ремиссии. Необходимо дальнейшее совершенствование процессов оценки биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида в организме, в частности – учета соотношения накопления между костными метастазами и здоровой костной тканью. Однако объем доступных экспериментальных данных ограничен и не позволяет выполнить их адекватную интерпретацию (различная локализация и размер метастатических очагов, различное накопление  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида в очагах и пр.).

## Благодарности

Авторы выражают свою благодарность сотрудникам группы медицинской радиационной физики Лундского университета (Мальме, Швеция) за предоставленное программное обеспечение SAAM II v2.3 для оценки биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида в органах и тканях пациентов с мКРРПЖ в рамках данной работы и помощь в проведении расчетов.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019. 250 с.
- Scher H., Morris M., Stadler W., et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3 // *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34, No 12. P.1402–18.
- Чипига Л.А., Водоватов А.В., Петрова А.Е., Станжевский А.А. Анализ моделей биораспределения <sup>223</sup>Ra-дихлорида для оценки доз внутреннего облучения // *Формулы фармации*. 2020. Т. 2, №1. С. 54-69.
- Taprogge J., Murray I., Gear J., Chittenden S.J. Compartmental model for <sup>223</sup>Ra-Dichloride in patients with metastatic bone disease from castration-resistant prostate cancer // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2019. P.1-9.
- Lassmann M., Lassmann M., Nosske D. Dosimetry of <sup>223</sup>Ra-chloride: dose to normal organs and tissues // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012. Vol. 40, No 2. P. 207–212.
- ICRP, 1973. Alkaline Earth Metabolism in Adult Man. ICRP Publication 20. Pergamon Press, Oxford. 423 p.
- ICRP Publication 67. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part 2. Ingestion dose coefficients. *Annals of the ICRP*. 1993. 23(3-4)
- ICRP, 2018. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. *Annals of the ICRP*. 46(3-4).
- Barrett P.H., Bell B.M., Cobelli C. SAAM II: simulation, analysis, and modeling software for tracer and pharmacokinetic studies // *Metabolism*. 1998. Vol. 47, No. 4. P. 484–492.
- Программное обеспечение для анализа данных OriginLab: <https://www.originlab.com/demodownload.aspx> (Дата обращения: 16.08.2020)
- Andersson M., Johansson L., Minarik D. An internal radiation dosimetry computer program. IDAC 2.0. for estimation of patient dose for radiopharmaceuticals // *Radiation Protection Dosimetry*. 2014. No. 162. P. 299–305.
- ICRP Publication 107. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. *Ann. ICRP*. 2008. Vol. 38, No 3. P. 96.
- Dauer L.T., Williamson M.J., Humm J., et. al. Radiation Safety Considerations for the Use of <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> DE in Men with Castration-resistant Prostate Cancer // *Health Physics*. 2014. No. 106. P. 494–504.
- Snyder W.S., Ford M.R., Warner G.G. Estimates of Specific Absorbed Fractions for Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom. Medical Internal Radiation Dose Committee (NM/MIRD) Pamphlet No. 5, revised. Society of Nuclear Medicine. New York, NY. 1978. 52 p.
- Bruland Ø., Nilsson S.S., Fisher D.R., Larsen R.H. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alphaemitter <sup>223</sup>Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? // *Clin Cancer Res*. 2006. P. 6250–6257.
- Sgouros G., Roeske J.C., McDevitt M.R., et al. MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alphaparticle emitters for targeted radionuclide therapy // *J Nucl Med*. 2010. No. 51. P. 311-328.
- Howell R.W., Goddu S.M., Narra V.R., et al. Radiotoxicity of gadolinium-148 and radium-223 in mouse testes: relative biological effectiveness of alpha-particle emitters in vivo // *Radiat Res*. 1997. No. 147. P. 342–348.
- Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации Международной Комиссии по Радиационной защите от 2007 г.: пер. с англ. / под общ. ред. М.Ф. Киселева, Н.К. Шандалы. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана». 2009. 312 с.
- Публикация 60 МКРЗ. Рекомендации Международной Комиссии по Радиационной защите от 1990г.: пер. с англ. / под общ. ред. Т.Д. Кузьминой, И.Б. Кеирим-Маркуса. М.: Изд. Энергоатомиздат. 1994. 208 с.
- Poeppel T.D., Handkiewicz-Junak D., Andreeff M., et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017. Vol. 45, No 5. P. 824–845.
- Chittenden S.J., Hindorf C., Parker C.C., et al. A Phase 1. Open-Label Study of the Biodistribution Pharmacokinetics and Dosimetry of <sup>223</sup>Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases // *Journal of Nuclear Medicine*. 2015. No. 56. P. 1304–1309.
- Hobbs R.F., Song H., Watchman C.J., et al. A bone marrow toxicity model for Ra-223 emitter radiopharmaceutical therapy // *Physics in Medicine and Biology*. 2012. No. 57. P. 3207–3222.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации «Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксофиго/Xofigo». 17 с.
- Uselmann A.J., Thomadsen B.R. On effective dose for radiotherapy based on doses to nontarget organs and tissues // *Medical Physics*. 2015. Vol. 42, No 2. P. 977-982.
- Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности GSR Part 3. МАГАТЭ, Вена. 2015. 518 с.
- International Commission on Radiological Protection. Radiological Protection in Ion Beam Radiotherapy. ICRP Publication 127. *Annals of the ICRP*. 2014. Vol. 43, No. 4. P. 5-113.
- International Commission on Radiological Protection. Preventing Accidental Exposures from New External Beam Radiation Therapy Technologies. ICRP Publication 112. *Annals of the ICRP*. 2009. Vol. 39, No. 4. P. 1-2.
- Loreti G., Delis H., Healy B., et. al. IAEA education and training activities in medical physics // *Medical physics international Journal*. 2015. Vol. 3, No. 2. P. 81-86.

Поступила: 02.09.2020 г.

**Чипига Лариса Александровна** – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории радиационной гигиены медицинских организаций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева; научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова; доцент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Минздрава России. **Адрес для переписки:** 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 8; E-mail: larisa.chipiga@gmail.com

**Петрова Анна Евгеньевна** – студентка Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

**Водоватов Александр Валерьевич** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией радиационной гигиены медицинских организаций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева; доцент кафедры общей гигиены Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия

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

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

**Лаврешов Дмитрий Денисович** – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

**Наурзбаева Лаура Талгатовна** – студентка Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

**Кушнарченко Станислав Михайлович** – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

**Мосунов Артем Алексеевич** – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

**Для цитирования:** Чипига Л.А., Петрова А.Е., Водоватов А.В., Станжевский А.А., Лумпов А.А., Лаврешов Д.Д., Наурзбаева Л.Е., Кушнарченко С.М., Мосунов А.А. Определение органных доз внутреннего облучения пациентов при радионуклидной терапии  $^{223}\text{Ra}$ -дихлоридом // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 4. С. 6-16. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-4-6-16

---

## Patient organ and effective dose estimation in radionuclide therapy with $^{223}\text{Ra}$ -dichloride

Larisa A. Chipiga<sup>1,2,3</sup>, Anna E. Petrova<sup>4</sup>, Aleksandr V. Vodovатов<sup>1,5</sup>, Andrey A. Stanzhevsky<sup>2</sup>, Aleksandr A. Lumpov<sup>6</sup>, Dmitry D. Lavreshov<sup>4</sup>, Laura E. Naurzbaeva<sup>4</sup>, Stanislav M. Kushnarenko<sup>4</sup>, Artem A. Mosunov<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>6</sup> Khlopin Radium Institute, Saint-Petersburg, Russia

*Radionuclide therapy with  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride is used to treat bone metastases and to improve the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. At the present time there is no reliable data on the biodistribution of the  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride in the patient body. The aim of this study was to assess absorbed, equivalent doses in radiosensitive organs and tissues and effective dose from internal exposure for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride. Internal doses from  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride were calculated for a chamber model specific for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. This model consists of 8 chambers (blood plasma, two chambers describing bone tissue, small intestine, upper large intestine, lower large intestine, feces and the rest of the body). Time-integrated activities were calculated using the SAAM II v2.3 software. The IDAC-Dose 2.1 software was used to calculate the absorbed doses. The highest absorbed doses in organs and equivalent doses were determined for the bone surface and red bone marrow. The absorbed dose from  $\alpha$ -radiation in the bone surface for a set of six therapeutic procedures with  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride was estimated as 1 Gy; in the red bone marrow – 0.14 Gy. However, the approach used does not specifically consider accumulation of the radiopharmaceutical in metastases, which can lead to a significant overestimation of the absorbed dose in the healthy part of the bone surface and red bone marrow.*

---

**Larisa A. Chipiga**

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

**Address for correspondence:** Mira str., 8, Saint-Petersburg, 197101, Russia; E-mail: larisa.chipiga@gmail.com

**Key words:** radionuclide therapy,  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride, prostate cancer, radiopharmaceuticals, internal dose, absorbed doses in organs, equivalent dose, effective dose.

## References

1. Caprin AD, Starinsky VV, Petrov GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI after P.A. Herzen is a branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITS of Radiology" of the Ministry of Health of Russia 2019. 250 p. (In Russian)
2. Scher H, Morris M, Stadler W, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12): 1402–18.
3. Chipiga LA, Vodovatov AV, Petrova AE, Stanzhevsky AA. Analysis of  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride biodistribution models for assessing internal exposure doses. *Formulas of Pharmacy*. 2020;2(1): 54-69 (In Russian)
4. Taprogge J, Murray I, Gear J, Chittenden SJ. Compartmental model for  $^{223}\text{Ra}$ -Dichloride in patients with metastatic bone disease from castration-resistant prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2019; 1-9.
5. Lassmann M, Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of  $^{223}\text{Ra}$ -Chloride: dose to normal organs and tissues. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;40(2): 207–212.
6. ICRP Publication 20. Alkaline Earth Metabolism in Adult Man. Pergamon Press, Oxford. 1973; 423 p.
7. ICRP Publication 67. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part 2. Ingestion dose coefficients. *Annals of the ICRP*. 1993;23(3-4).
8. ICRP Publication 137. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3. *Annals of the ICRP*. 2018;46(3-4).
9. Barrett PH, Bell BM, Cobelli C. SAAM II: simulation. analysis. and modeling software for tracer and pharmacokinetic studies. *Metabolism*. 1998;47(4): 484–492.
10. Data analysis software OriginLab [Internet]. Available from: <https://www.originlab.com/demodownload.aspx> [Accessed 16.08.2020]
11. Andersson M, Johansson L, Minarik D. An internal radiation dosimetry computer program. IDAC 2.0. for estimation of patient dose for radiopharmaceuticals. *Radiation Protection Dosimetry*. 2014;162: 299–305.
12. ICRP Publication 107. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. *Annals of the ICRP*. 2008;38(3): 96.
13. Dauer LT, Williamson MJ, Humm J, O'Donoghue J, Ghani R, Awadallah R, et. al. Radiation Safety Considerations for the Use of  $^{223}\text{RaCl}_2$  DE in Men with Castration-resistant Prostate Cancer. *Health Physics*. 2014;106: 494–504.
14. Snyder WS, Ford MR, Warner GG. Estimates of Specific Absorbed Fractions for Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom. Medical Internal Radiation Dose Committee (NM/MIRD) Pamphlet No. 5, revised. Society of Nuclear Medicine. New York, NY. 1978. 52 p.
15. Bruland Ø, Nilsson SS, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter  $^{223}\text{Ra}$ : adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clinical Cancer Research*. 2006; 6250–6257.
16. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et. al. MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alphanuclide emitters for targeted radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51: 311-328.
17. Howell RW, Goddu SM, Narra VR, Fisher DR, Schenter RE, Rao DV, et. al. Radiotoxicity of gadolinium-148 and radium-223 in mouse testes: relative biological effectiveness of alpha-particle emitters in vivo. *Radiation Research*. 1997;147: 342–348.
18. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. «Alana»; 2009. 312 p. (In Russian)
19. International Commission on Radiological Protection. 1991 recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. *Annals of the ICRP*. 1991;21(1-3).
20. Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, Becherer A, Bockisch A, Fricke E, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;45(5): 824–845.
21. Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, Lewington VJ, Pratt BE, Johnson B, et al. A Phase 1. Open-Label Study of the Biodistribution Pharmacokinetics and Dosimetry of  $^{223}\text{Ra}$ -Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56: 1304–1309.
22. Hobbs RF, Song H, Watchman CJ, Bolch WE, Aksnes AK, Ramdahl T, et al. A bone marrow toxicity model for Ra-223 alpha-emitter radiopharmaceutical therapy. *Physics in Medicine and Biology*. 2012;57: 3207–3222.
23. Ministry of Health of the Russian Federation "Instructions for the medical use of the drug Xofigo". 17 p. (In Russian)
24. Uselmann AJ, Thomadsen BR. On effective dose for radiotherapy based on doses to nontarget organs and tissues. *Medical Physics*. 2015;42(2): 977-982.
25. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards GSR Part 3. IAEA, Vienna; 2015. 518 p. (In Russian)
26. International Commission on Radiological Protection. Radiological Protection in Ion Beam Radiotherapy. ICRP Publication 127. *Annals of the ICRP*. 2014;43(4): 5-113.
27. International Commission on Radiological Protection. Preventing Accidental Exposures from New External Beam Radiation Therapy Technologies. ICRP Publication 112. *Annals of the ICRP*. 2009;39(4): 1-2.
28. Loreti G, Delis H, Healy B, Izewska J, Poli GL, Meghifene A. IAEA education and training activities in medical physics. *Medical Physics International Journal*. 2015;3(2): 81-86.

Received: September 02, 2020

**For correspondence: Larisa A. Chipiga** – Ph.D., research fellow, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; research fellow, A.M Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies; docent, Almazov National Medical Research Centre. (Mira str., 8, Saint-Petersburg, 197101, Russia; E-mail: larisa.chipiga@gmail.com)

**Anna E. Petrova** – student, Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

**Aleksandr V. Vodovatov** – Ph.D., Head of Protection Laboratory, Leading Researcher, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev; docent, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

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

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

**Dmitry D. Lavreshov** – student, Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

**Laura T. Naurzbaeva** – student, Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

**Stanislav M. Kushnarenko** – student, Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

**Artem A. Mosunov** – student, Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

For citation: Chipiga L.A., Petrova A.E., Vodovatov A.V., Stanzhevsky A.A., Lumpov A.A., Lavreshov D.D., Naurzbaeva L.E., Kushnarenko S.M., Mosunov A.A. Patient organ and effective dose estimation in radionuclide therapy with  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2020. Vol. 13, No 4. P. 6-16. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-4-6-16