

Предварительная оценка выведения ^{225}Ac у пациентов, проходящих радионуклидную терапию с ^{225}Ac -DOTA-TATE

Л.А. Чипига^{1,2,3}, А.В. Водоватов^{1,4}, А.А. Мосунов⁵, К.А. Сапрыкин¹, А.В. Громов¹, С.К. Васильев^{1,6}, А.В. Петрякова^{1,7}, Д.А. Важенина², М.В. Одинцова², В.Б. Номоконова², А.А. Станжевский², Д.Н. Майстренко²

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

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

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

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

⁵ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

⁶ АО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина», Санкт-Петербург, Россия

⁷ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия

Целью данной работы является оценка активности ^{225}Ac в моче пациентов, проходивших радионуклидную терапию с ^{225}Ac -DOTA-TATE. Удельная активность определялась в пробах мочи, которые отбирались в срок до 72 ч после введения ^{225}Ac -DOTA-TATE с использованием полупроводникового гамма-спектрометра ORTEC, модели TSP-DX-100T-PAC-PKG-1. Также производился расчет выводимых активностей на основании сцинтиграфии пациентов, сканирование осуществляли 5 раз для каждого пациента: сразу после введения, через 4 ч, 1, 2, 3 сут после введения препарата. На основании значений удельных активностей рассчитывались абсолютные значения активностей и проценты от введенной активности. Результаты рассчитанных значений удельных активностей демонстрируют, что максимум выведения наблюдается в первые 4 ч после введения препарата. Статистически значимые различия между 2 методами определения активности ^{225}Ac наблюдались только для 3-х суток после введения препарата, что позволяет в дальнейшем упростить проведение экспериментальных работ, используя методы непрямой радиометрии для расчета активности. Между группами препаратов с разным числом ранее проведенных введений радиофармацевтических лекарственных препаратов отсутствуют статистически значимые различия, что позволяет в дальнейшем не учитывать номер эпизода радионуклидной терапии при оценке результатов экспериментальных работ. Результаты работы являются первыми опубликованными экспериментальными данными по определению выведения ^{225}Ac -DOTA-TATE у пациентов.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, ^{225}Ac -DOTA-TATE, биологическое выведение.

Введение

Одним из наиболее перспективных направлений лечения онкологических заболеваний является радионуклидная терапия (РНТ). Лечебный эффект достигается за счет введения в организм пациента радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), состоящих из радионуклида (альфа- или бета-излучателя) и биологически активной молекулы, тропной к соответствующему фенотипу опухоли. РФЛП избирательно накапливаются в патологических очагах (опухолевых клетках), тем самым

обеспечивая избирательный терапевтический эффект с минимальным облучением здоровых радиочувствительных органов и тканей [1]. Для терапии опухолевых заболеваний, при которых экспрессируются рецепторы соматостатина, применяются РФЛП на основе соединения DOTA-TATE, меченного ^{177}Lu или ^{225}Ac [2, 3].

Особенностью обеспечения радиационной безопасности при проведении РНТ является необходимость контроля биологических отходов пациента. После введения РФЛП пациенту радионуклид будет выводиться с мочой

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

и калом, образуя при этом жидкие радиоактивные отходы (ЖРО) [4, 5]. В соответствии с действующими отечественными нормативно-методическими документами¹ ЖРО в отделениях РНТ необходимо собирать в специальные накопительные баки, в которых будет происходить естественное снижение их активности до приемлемых уровней сброса подобных отходов в бытовую канализацию. Критерии отнесения к ЖРО определены в единицах удельной активности радионуклида в отходах².

На текущий момент наличие накопительных баков (системы спецканализации) является обязательным для всех отделений РНТ вне зависимости от объема ЖРО и уровней удельной активности радионуклидов в сточных водах. В предыдущих работах [6, 7] авторами был обоснован дифференцированный подход к необходимости наличия системы спецканализации в отделениях РНТ в зависимости от потока пациентов и размера медицинской организации, допускающей в ряде случаев проводить РНТ без спецканализации. Однако в цитированной работе отсутствуют данные о выведении ²²⁵Ac-DOTA-TATE в связи с их отсутствием в литературе.

Цель исследования – оценка активности ²²⁵Ac в биологических отходах пациентов, проходивших радионуклидную терапию с ²²⁵Ac-DOTA-TATE.

Задачи исследования

1. Определение выведенной активности ²²⁵Ac из организма пациентов после проведения РНТ с ²²⁵Ac-DOTA-TATE методами гамма-спектрометрии мочи.
2. Определение выведенной активности ²²⁵Ac из организма пациентов на основании обработки изображений пациентов после проведения РНТ с ²²⁵Ac-DOTA-TATE, полученных на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (ОФЭКТ).
3. Сравнение значений выведенных активностей, полученных двумя разными методами.

Материалы и методы

Работа была выполнена на базе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова (Центр). Исследование было санкционировано комитетом по этике Центра (протоколы от 20.01.2022 г. № 01-01/2022 и от 26.01.2023 г. № 01-01/2023). Сбор данных осуществлялся в период 2022–2023 г.: пациентам с назначением РНТ предлагали принять участие в клинических испытаниях нового пре-

парата ²²⁵Ac-DOTA-TATE. Введение РФЛП проводилось после подписания добровольного информированного согласия. Всего в исследовании приняло участие 8 пациентов, все женщины. Каждой пациентке за курс лечения вводили от 1 до 5 доз РФЛП в соответствии с планом лечения. Интервал между введениями РФЛП составлял в среднем 2 месяца. При анализе выборок каждое введение рассматривали отдельно.

Пациентки, проходящие РНТ, получали капельницы с аминокислотами (лизин и аргинин) за 4–5 ч до начала введения РФЛП, во время введения РФЛП и через 4 ч после окончания введения РФЛП (400 мл общий объем).

Определение активности на основании радиометрии проб мочи

Пациенты, проходившие курс РНТ с ²²⁵Ac-DOTA-TATE, оставались в стационаре МО на 3 суток. В таблице 1 представлены идентификационные номера пациентов и вводимая активность на каждый эпизод запланированного курса терапии.

Отбор проб мочи производился следующим образом:
– в первые 4 ч после введения РФЛП собирали и измеряли активность каждой микции (2 мочеиспускания за 4 ч);
– через 1, 2 и 3 сут после введения РФЛП отбор проб осуществляли во время, максимально приближенное ко времени введения РФЛП, чтобы соблюсти указанные интервалы.

Отбор мочи производился с помощью специальных медицинских суден, после чего измеряли объем и подготавливали аликвоту для измерения активности радионуклида.

Для измерения удельной активности в пробах использовали полупроводниковый гамма-спектрометр ORTEC, модели TSP-DX-100T-PAC-PKG-1, с программным обеспечением ECOGAMMA, размещенный в низкофоновой СИЧ-камере. Перед измерениями активности была измерена масса аликвоты, из нее вычитали массу тары. Измеренную активность корректировали на дату и время отбора пробы. Пробы размещались на расстоянии 6–10 см от детектора с целью снижения погрешности, учета мертвого времени и оптимизации загрузки спектрометра. При этом уменьшаются погрешности, связанные с неопределенностями геометрических размеров, с суммированием каскадных квантов. Идентификация ²²⁵Ac проводилась по энергиям его дочерних нуклидов, в частности, ²²¹Fr (218 кэВ) и ²¹³Pb (440 кэВ) [8, 9].

¹ СанПиН 2.6.1.2368-08. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников. М.: Роспотребнадзор, 2008. 99 с. [Sanitary Regulations and Standards 2.6.1.2368-08 «Hygienic requirements for radiation safety during radiation therapy using open radionuclide sources». М: Rospotrebnadzor, 2008. 99 p. (In Russ.)].

² ОСПОРБ-99/2010. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности. СП 2.6.1.2612-10 [Basic sanitary rules for radiation safety. Sanitary rules and regulations 2.6.1.2612-10 (In Russ.)]; Постановление Правительства Российской Федерации от 19 октября 2012 г. № 1069 «О критериях отнесения твердых, жидких и газообразных отходов к радиоактивным отходам, отнесения радиоактивных отходов к особым радиоактивным отходам и к удаляемым радиоактивным отходам и критериях классификации удаляемых радиоактивных отходов» [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1069 of October 19, 2012 «On the criteria for classifying solid, liquid and gaseous waste as radioactive waste, classifying radioactive waste as special radioactive waste and as radioactive waste to be disposed of criteria for classifying radioactive waste to be disposed of» (In Russ.)].

Идентификационный номер, номер введения и вводимая активность для пациентов, проходивших радионуклидную терапию с ^{225}Ac -DOTA-TATE

Таблица 1

Identification number, injection number and injected activity for patients undergoing radionuclide therapy with ^{225}Ac -DOTA-TATE]

[Table 1

Пациент [Patient]	Номер введения [Number of injection]	Вводимая активность, МБк [Injected activity, MBq]
1	1	5,2
	2	5,3
	3	5,2
	4	5,3
	5	5,4
2	1	6,4
	2	6,3
	3	6,5
3	4	6,6
	5	6,8
	1	5,3
4	1	6,5
	2	6,8
	3	6,5
5	4	6,4
	1	5,2
	2	4,8
6	3	4,9
	1	7
	2	7

На основании значений удельной активности ^{225}Ac в моче пациентов определяли выведенную активность путем умножения на отобранный измеренный объем, собранный за 4 ч после введения РФЛП. Для пациентов, прошедших РНТ с ^{225}Ac -DOTA-TATE, определяли значения выведенной активности за 4 ч, за 1, 2 и 3 сут после введения препарата. Значения выведенной активности за 1, 2 и 3 сут оценивали с использованием эталонного суточного объема, который был взят за 1,5 л для женщин, при этом считали, что удельная активность мочи на протяжении суток после введения РФЛП была неизменной (за исключением первых 4 ч после введения) [10]. При определении активности за 1-е сутки учитывалась измеренная активность за первые 4 ч путем прибавления к ней активности за следующие 20 ч.

Расчет выводимой активности на основании сцинтиграфии пациентов

Сканирование всего тела пациентов, проходящих курс РНТ с ^{225}Ac -DOTA-TATE, производилось сразу после введения РФЛП (5–7 мин после введения), через 4 ч, 1, 2 и 3 сут после введения препарата. Сканирование проводилось на аппарате GE Discovery NM 630 в передней и задней проекциях, оно занимало от 25 до 30 мин. Были использованы среднеэнергетические коллиматоры

1-MEGP, сканирование проводилось в планарном режиме со скоростью 8 см/мин. Для сбора данных использовалось 3 энергетических пика (80 кэВ, ширина 10%; 184 кэВ, ширина 10%; 415 кэВ, ширина 5%) [9].

Полученные изображения в формате DICOM были загружены в программу MicroDicom DICOM Viewer. Для определения зарегистрированного числа счетов от пациента с каждого изображения производилось обрисовывание области интереса – всего тела способом замкнутая кривая (closed curve).

Остаточная активность A_{WB} во всем теле пациента определялась на основании измерений до первого мочеиспускания (эталон) и через 4 ч, 1, 2 и 3 сут после введения ^{225}Ac -DOTA-TATE с использованием выражения 1[11]:

$$A_{WB}(t_i) = \frac{\sqrt{C_A(t_i) \times C_P(t_i)}}{CF_P}, \quad (1)$$

где: $C_A(t_i)$ и $C_P(t_i)$ – количество зарегистрированных счетов в момент времени t_i для передней и задней проекций соответственно;

CF_P – калибровочный коэффициент для каждого пациента, основанный на сканировании каждого пациента, выполненном сразу после введения ^{225}Ac -DOTA-TATE до первого опорожнения мочевого пузыря. Этот коэффициент рассчитывали с использованием выражения 2:

$$CF_P = \frac{\sqrt{C_A(0) \times C_P(0)}}{A_P}, \quad (2)$$

где A_P – введенная активность радионуклида в РФЛП.

Также рассчитывалась выводимая активность A_{ex} за промежуток времени $t_i - t_{i-1}$ с использованием выражения 3:

$$A_{ex} = A_{WB}(t_{i-1}) e^{\frac{-\ln(2)}{T_{1/2}}(t_i - t_{i-1})} - A_{WB}(t_i) \quad (3)$$

где $T_{1/2}$ период полураспада радионуклида.

Расчет выводимой активности за 1-е сутки производился относительно нулевой точки – введения препарата.

Обработка полученных результатов

На основании полученных абсолютных значений выведенной активности ^{225}Ac , рассчитанных двумя разными методами, определяли процент активности радионуклида от введенной активности, приведенной к времени t_i .

Для сопоставления 2 методов оценки выведения ^{225}Ac с мочой пациента сравнивались относительные значения выведенной активности, полученные на основании сцинтиграфии пациентов и радиометрии проб мочи, полученные после РНТ с ^{225}Ac -DOTA-TATE.

Чтобы оценить, не влияют ли предыдущие введения РФЛП на выведение ^{225}Ac в последующие эпизоды курса лечения, пациенты объединялись в группы по эпизодам терапии. В 1-ю группу вошли пациенты с первым введением препарата в рамках курса РНТ, во 2-ю – пациенты, которым выполнялось второе введение РФЛП, в 3-ю группу вошли пациенты, которым выполнялось 3 и более 3 введений РФЛП (остальные введения). Разделение по группам пациентов на основании числа введений представлено в таблице 2. Между группами пациентов, сформированных по числу введений РФЛП, производилась проверка на наличие статистически значимых различий в выведении.

Разделение пациентов по группам

Таблица 2

[Table 2]

Separation of patients into groups]

1 введение [1 injection]	2 введение [2 injection]	Остальные введения [other injections]
1-1	1-2	1-3
2-1	2-2	1-4
3-1	4-2	1-5
4-1	5-2	2-3
5-1	6-2	2-4
6-1		2-5
		4-3
		4-4
		5-3

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения Statistica 12. Проверка распределений данных внутри группы на нормальность проводилась с использованием теста Колмогорова – Смирнова (с поправкой на значимость Лиллефорса). Взаимосвязь между различными показателями оценивали с использованием метода ранговой корреляции Спирмена. Сравнение выборок данных проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием критериев Краскелла – Уоллиса и медианного теста. При подтверждении различий между выборками в дальнейшем проводилось попарное сравнение выборок с использованием теста Манна – Уитни. Для всех тестов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты определения удельной активности ^{225}Ac в пробах мочи для пациентов, проходивших ПНТ с ^{225}Ac -DOTA-TATE, представлены на рисунке 1. Результаты демонстрируют, что максимальные значения удельных активностей в моче пациентов наблюдались в первые 4 ч после введения препарата. Объем выведенной мочи за первые 4 ч варьировал от 300 до 840 мл при медианном значении 530 мл.

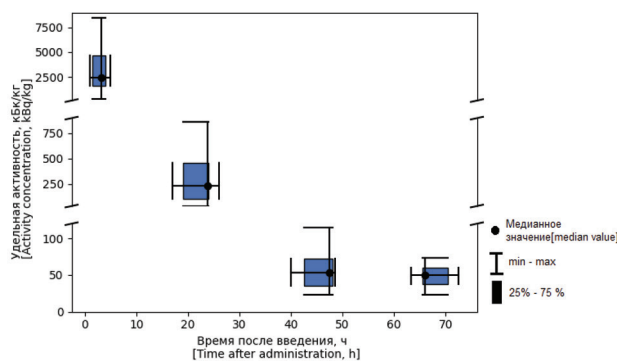


Рис. 1. Удельная активность ^{225}Ac в моче пациентов после прохождения радионуклидной терапии с ^{225}Ac -DOTA-TATE [Fig. 1. Activity concentration of ^{225}Ac in the urine of patients after radionuclide therapy with ^{225}Ac -DOTA-TATE]

Полученные данные о выведении активности ^{225}Ac после введения ^{225}Ac -DOTA-TATE за первые 4 ч, 1, 2 и 3 сут, определенные двумя методами, представлены в таблице 3. Сравнение результатов о выведении активности ^{225}Ac из организма пациентов, полученных методом радиометрии проб мочи и сцинтиграфии пациентов, представлено на рисунке 2 и в таблице 4.

Выводимая активность ^{225}Ac по результатам радиометрии проб и сцинтиграфии пациентов после ПНТ с ^{225}Ac -DOTA-TATE

Таблица 3

[Table 3]

Excreted activity of ^{225}Ac according to the results of radiometry of samples and scintigraphy of patients after radionuclide therapy with ^{225}Ac -DOTA-TATE]

Пациент-номер введения [Patient-injection number]	Сцинтиграфия [Scintigraphy]				Пробы мочи [Samples]			
	4 ч [4 hours]	1 сут [1 day]	2 сут [2 day]	3 сут [3 day]	4 ч [4 hours]	1 сут [1 day]	2 сут [2 day]	3 сут [3 day]
Активность, кБк [Activity, kBq]								
1-1	1375	2038	д/о	8	1182	2344	80	77
1-2	1682	2476	4	22	2188	3522	66	111
1-3	1393	1602	230	140	868	1418	72	51
1-4	1414	2144	78	28	977	1219	82	34
1-5	1507	2247	65	29	1631	2100	147	д/о
2-1	1733	2345	15	22	1767	2176	72	107
2-2	1945	2524	22	37	1834	2260	73	48
2-3	2125	2582	49	17	1489	1788	86	79
2-4	2265	2984	73	31	2878	3066	73	д/о
2-5	2572	3239	41	38	3292	3533	73	д/о
3-1	958	1407	166	28	599	1149	196	101

Пациент-номер введения [Patient-injection number]	Сцинтиграфия [Scintigraphy]				Пробы мочи [Samples]			
	4 ч [4 hours]	1 сут [1 day]	2 сут [2 day]	3 сут [3 day]	4 ч [4 hours]	1 сут [1 day]	2 сут [2 day]	3 сут [3 day]
	Активность, кБк [Activity, kBq]							
4-1	2259	2981	51	46	1692	1972	49	д/о
4-2	2272	2978	52	55	1605	1743	60	д/о
4-3	1854	2436	85	42	2025	2229	95	98
5-1	1428	1930	62	17	1099	1573	50	д/о
5-2	1203	1500	99	45	1220	1391	95	75

д/о – данные отсутствуют [д/о – no data].

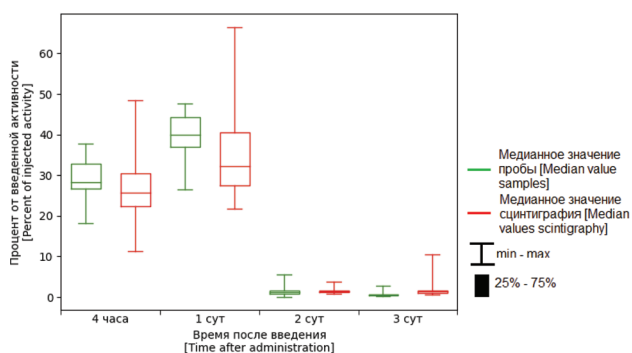


Рис. 2. Сравнение выборок значений выводимой активности ^{225}Ac , полученных методом отбора проб мочи и методом сцинтиграфии пациентов после введения им ^{225}Ac -DOTA-TATE [Fig. 2. Comparison of samples of ^{225}Ac excreted activity values obtained by sampling and scintigraphy of patients after injection of ^{225}Ac -DOTA-TATE]

Таблица 4

Результаты сравнения выборок значений выводимой активности ^{225}Ac , полученных методом отбора проб мочи и методом сцинтиграфии пациентов после введения им ^{225}Ac -DOTA-TATE. Сравнение двух выборок проводилось с использованием теста Манна – Уитни

[Table 4

Results of comparison of samples of ^{225}Ac excreted activity values obtained by sampling and scintigraphy of patients after administration of ^{225}Ac -DOTA-TATE. The comparison was made using the Mann – Whitney test]

Время после введения РФЛП [Time after injection]	P-критерий* [P-value]
4 ч [4 hours]	0,18
1 сут [1 day]	0,06
2 сут [2 day]	0,16
3 сут [3 day]	0,0007

* – критерий значимости различий [criterion of significance].

Определение активности ^{225}Ac в биологических отходах пациентов после РНТ с ^{225}Ac -DOTA-TATE показало, что максимальные активности выводились в первые 4 ч после введения РФЛП. Результаты, представленные в таблице 3 и на рисунке 2, показывают, что большая часть активности, выводимой за 1-е сутки, выводится в первые 4 ч (в среднем

75% выводится в первые 4 ч, оставшиеся 25% – за остальные 20 ч). На 2-е и 3-и сутки выводились незначительные активности ^{225}Ac -DOTA-TATE (менее 5% от выведенной за 1-е сутки). Полученные в настоящей работе значения выведенной активности за 1-е, 2-е и 3-и сутки могут быть занижены за счет методики их оценки, которая основана на удельной активности, определенной в конце суток, и принятого за эталон суточного объема мочи (1,5 л для женщин), она не учитывает промежуточные значения удельной активности радионуклида в моче и возможность повышенной частоты мочеиспускания, связанной с внутривенными капельницами. Это наиболее значимо для 1-х и 2-х суток, когда удельная активность ^{225}Ac в моче значительно варьирует в течение суток (см. рис. 1).

Как следует из таблицы 4, статистически значимые различия между двумя методами определения активности ^{225}Ac наблюдались только для 3-х суток после введения препарата, что объясняется низкими уровнями остаточной активности в очагах и, как следствие, возможной высокой погрешностью при описании результатов сцинтиграфии. Отсутствие различий между методами позволяет использовать методы непрямой радиометрии для оценки выведения радионуклидов из организма пациентов, что позволяет существенно упростить проведение последующих экспериментальных работ. Дальнейшие работы авторов будут посвящены совершенствованию методов описания результатов сцинтиграфических изображений.

Результаты сравнения значений выведенной активности ^{225}Ac между выборками пациентов с повторными эпизодами терапии (первым, вторым или третьим введением РФЛП) из таблицы 2 для препаратов ^{225}Ac -DOTA-TATE представлены в таблице 5.

Как показано в таблице 5, отсутствие статистически значимых различий в выведении ^{225}Ac между выборками пациентов с повторными курсами терапии (первым, вторым или третьим введением РФЛП) позволяет в дальнейшем не учитывать данный показатель при оценке результатов экспериментальных работ.

К сожалению, провести сравнение с другими опубликованными экспериментальными данными не представляется возможным в связи с тем, что такие данные по выведению ^{225}Ac -DOTA-TATE отсутствуют. Однако в работах, посвященных изучению биораспределения РФЛП ^{177}Lu -DOTA-TATE, показано, что за первые 4 ч выводится от 29% до 42%, за первые сутки выведение варьирует от 38% до 85%, за первые 48 ч – от 65% до 90% [12–14].

Таблица 5
Результаты сравнения значений активности ^{225}Ac между выборками пациентов из таблицы 2 для препаратов ^{225}Ac -DOTA-TATE. Сравнение проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием критериев Краскелла – Уоллиса и медианного теста

[Table 5
Results of comparison of ^{225}Ac activity values between patient groups from Table 2. The comparison was made using the Kruskal – Wallis criteria and the Median test]

Время после введения [Time after injection]	P-критерий [P-value]
4 ч [4 hours]	0,759
1 сут [1 day]	0,551
2 сут [2 day]	0,477
3 сут [3 day]	0,256

* – критерий значимости различий [criterion of significance].

В исследованиях отмечается высокая вариабельность значений выведения РФЛП из организма пациентов, связанная с индивидуальными особенностями пациентов. В данном исследовании представлены первые результаты оценки выводимой активности ^{225}Ac после РНТ с ^{225}Ac -DOTA-TATE, которые соотносятся с данными для препарата ^{177}Lu -DOTA-TATE.

Заключение

В данном исследовании представлены первые данные о выведении активности ^{225}Ac для пациентов, проходящих радионуклидную терапию с ^{225}Ac -DOTA-TATE. Значения активности были определены методами прямой радиометрии проб мочи и радиометрии пациентов с помощью получения планарных сцинтиграфических сканирований всего тела пациентов в различные временные точки: 4 ч после введения препарата, 1-е, 2-е и 3-и сутки после введения. Результаты работы показали, что при РНТ с ^{225}Ac -DOTA-TATE максимальное выведение активности было зафиксировано за первые 4 ч после введения препарата.

Статистически значимые различия между активностями ^{225}Ac , определенными методами прямой и непрямой радиометрии, наблюдались только на 3-и сутки после введения препарата. Также отсутствовали статистически значимые различия в выведении ^{225}Ac между выборками пациентов с различными курсами терапии (первым, вторым или третьим введением РФЛП). Следующие работы авторов будут направлены на увеличение выборок пациентов и на совершенствование методики оценки активности по результатам анализа сцинтиграфических изображений.

Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Чипига Л.А. – сбор исходного материала, обработка экспериментальных данных, подготовка драфта публикации.

Водоватов А.В. – рецензирование, работа с текстом публикации, подготовка финального варианта публикации для отправки в журнал.

Мосунов А.А. – сбор исходного материала, обработка экспериментальных данных, подготовка драфта публикации, оформление статьи по требованиям журнала.

Сапрыкин К.А. – проведение гамма-спектрометрии отобранных биологических проб пациентов.

Громов А.В. – проведение гамма-спектрометрии отобранных биологических проб пациентов.

Васильев С.К. – проведение гамма-спектрометрии отобранных биологических проб пациентов.

Петрякова А.В. – обработка результатов исследования, работа над черновиком публикации.

Важенина Д.А. – введение препарата пациентам, отбор биологических проб, проведение сканирования пациентов на ОФЭКТ, помощь в обработке результатов, редактирование драфта публикации.

Одинцова М.В. – введение препарата пациентам, отбор биологических проб, проведение сканирования пациентов на ОФЭКТ, помощь в обработке результатов, редактирование драфта публикации.

Номоконова Валерия Борисовна – введение препарата пациентам, отбор биологических проб, проведение сканирования пациентов на ОФЭКТ, помощь в обработке результатов, редактирование драфта публикации.

Станжевский А.А. – работа с текстом статьи, анализ и интерпретация результатов.

Майстренко Д.Н. – работа с текстом статьи, анализ и интерпретация результатов.

Благодарности

Авторы выражают свою благодарность рецензентам за внимательный разбор работы и помощь в интерпретации результатов.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об источнике финансирования

Работа выполнена в рамках НИР «Разработка и научное обоснование комплекса мер по обеспечению радиационной защиты в ядерной медицине».

Литература

1. Wambersie A. ICRU report 62, prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50) // ICRU News. 1999.
2. Майстренко Д.Н., Станжевский А.А., Важенина Д.А., и др. Радиолигандная терапия препаратами на основе радионуклида ^{225}Ac : опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова // Лучевая диагностика и терапия. 2022. Т. 13, № 4. С. 86-94. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-86-94>.
3. Rubira L, Deshayes E, Santoro L, Kotzki PO. ^{225}Ac -Labeled Somatostatin Analogs in the Management of Neuroendocrine Tumors: From Radiochemistry to Clinic // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15, № 4. P. 1051.
4. Occupational intakes of radionuclides: Part 4. ICRP Publication 141. Ann ICRP/ 2019. 48(2-3).
5. Occupational intakes of radionuclides: part 3. ICRP publication 137. Ann ICRP/ 2017. 46(3-4).
6. Чипига Л.А., Водоватов А.В., Петрякова А.В., и др. Обоснование дифференцированного подхода к обращению с биологическими отходами пациентов в подразделениях ядерной медицины // Радиационная гигиена. 2022. Т. 15, № 4. С. 34-44. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-4-34-44>.

7. Чипига Л.А., Водоватов А.В., Звонова И.А., и др. Обращение с биологическими отходами пациентов после проведения радионуклидной терапии // Радиационная гигиена. 2022. Т. 15, № 2. С. 19-30. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-2-19-30>.
8. Петрова А.Е., Чипига Л.А., Водоватов А.В., и др. Оценка поглощенных доз в органах пациентов от высвобожденного радионуклида-метки при проведении радионуклидной терапии с ^{225}Ac // Радиационная гигиена. 2022. Т. 15 №1. С. 120-131. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-1-120-131>.
9. Benabdallah N, Scheve W, Dunn N, Silvestros D, Schelker P, Abou D, et al. Practical considerations for quantitative clinical SPECT/CT imaging of alpha particle emitting radioisotopes // Theranostics. 2021. Vol. 11 №20. P. 9721.
10. Лопаткин Н.А. Урология: Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.
11. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Stegger L. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in ^{177}Lu -PSMA-targeted therapies // EJNMMI research. 2018. Vol. 8. С. 1-11.
12. Чипига Л.А., Звонова И.А., Водоватов А.В., и др. Совершенствование подхода к определению радиологических критериев выписки пациентов после радионуклидной терапии // Радиационная гигиена. 2023. Т. 16, № 2. С. 19-31. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2023-16-2-19-31>.
13. Wehrmann C, Stefan S, Zachert C, Müller D. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu DOTA-TATE and ^{177}Lu DOTA-NOC // Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals. 2007. Vol. 22 №3. P. 406-416.
14. Levart D, Kalogianni E, Corcoran B, Mulholland N. Radiation precautions for inpatient and outpatient ^{177}Lu -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours // EJNMMI physics. 2019. Vol. 6 №1. P. 1-12.

Поступила: 23.07.2023 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 Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. **Адрес для переписки:** 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 8; E-mail: larisa.chipiga@gmail.com

ORCID 0000-0001-9153-3061 SPIN 3920-7798

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

ORCID 0000-0002-5191-7535

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

Сапрыкин Кирилл Александрович – старший научный сотрудник, заведующий лабораторией дозиметрии природных источников Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

ORCID 0000-0003-2387-7051 SPIN 1950-9242

Громов Алексей Валерьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией аварийного реагирования Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

ORCID 0000-0003-2149-0822 SPIN 7536-0928

Васильев Сергей Константинович – кандидат физико-математических наук, ведущий инженер-исследователь лаборатории внешнего облучения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ведущий научный сотрудник, АО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина»; Санкт-Петербург, Россия

ORCID 0000-0002-3510-2336

Петрякова Анастасия Валерьевна – исполняющая обязанности младшего научного сотрудника лаборатории радиационной гигиены медицинских организаций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; инженер по радиационной безопасности Городской больницы № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Россия

ORCID 0000-0003-2663-9091

Важенина Дарья Андреевна – доктор медицинских наук, врач-радиолог лаборатории изотопных методов исследования, главный научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия

ORCID 0000-0002-6236-709X SPIN 2411-6704

Одинцова Мария Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением №1 (дневной стационар) с группой радионуклидной терапии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия
ORCID 0000-0003-1795-6933

Номоконова Валерия Борисовна – врач-онколог радиотерапевтического отделения №1 (дневной стационар) с группой радионуклидной терапии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия
ORCID 0000-0001-5336-8341 SPIN 3614-6669

Станжевский Андрей Алексеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия
ORCID 0000-0002-1630-0564 SPIN 4025-4260

Майстренко Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, директор Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия
ORCID 0000-0001-8174-7461 SPIN 70 7363-4840

Для цитирования: Чипига Л.А., Водоватов А.В., Мосунов А.А., Сапрыкин К.А., Громов А.В., Васильев С.К., Петрякова А.В., Важенина Д.А., Одинцова М.В., Номоконова В.Б., Станжевский А.А., Майстренко Д.Н. Предварительная оценка выведения ^{225}Ac у пациентов, проходящих радионуклидную терапию с ^{225}Ac -DOTA-TATE // Радиационная гигиена. 2023. Т. 16, № 3. С. 46-55. DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-3-46-55

Preliminary assessment of ^{225}Ac excretion in patients undergoing radionuclide therapy with ^{225}Ac -DOTA-TATE

Larisa A. Chipiga^{1,2,3}, Aleksandr V. Vodovатов^{1,4}, Artem A. Mosunov⁵, Kirill A. Saprykin¹, Alexey V. Gromov¹, Sergey K. Vasiliev^{1,6}, Anastasia V. Petryakova^{1,7}, Daria A. Vazhenina², Maria V. Odintsova², Valeria B. Nomokonova², Andrey A. Stanzhevsky², Dmitry N. Maistrenko²

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

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

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

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

⁵Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

⁶Leading Researcher Radium Institute named after V.G. Khlopin JOINT-STOCK COMPANY, Saint-Petersburg, Russia

⁷The City Hospital No 40 of the Kurortny District, Saint-Petersburg, Russia

The aim of this study was to evaluate the activity of ^{225}Ac in urine of patients undergoing radionuclide therapy with ^{225}Ac -DOTA-TATE. Activity concentration was determined in the urine samples collected within 72 hours after injection of ^{225}Ac -DOTA-TATE, using the ORTEC semiconductor gamma spectrometer, model TSP-DX-100T-PAC-PKG-1. Calculation of excreted activities was additionally performed based on scintigraphy scans of patients receiving ^{225}Ac -DOTA-TATE. Scans were conducted 5 times for each patient: immediately after injection, at 4 hours, and on the 1st, 2nd, and 3rd days after injection of the radiopharmaceutical. Absolute activity values and fractions of the injected activity were calculated based on the specific activity values. The results of the calculated activity concentration values demonstrate that maximum excretion was observed within the four hours after ^{225}Ac -DOTA-TATE injection. Significant differences between the two methods of determining ^{225}Ac activity were observed only on the third day after radiopharmaceutical injection, which allows for the simplification of future experimental work by using indirect radioactivity measurement

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

methods for activity calculations. There were no significant differences between patient groups with different number of ^{225}Ac -DOTA-TATE injection, which allows for the exclusion of this parameter in the evaluation of experimental results. The results of this study represent the first published experimental data on the determination of actinium excretion in patients.

Key words: radionuclide therapy, ^{225}Ac -DOTA-TATE, biological breeding.

Information about the personal contribution of the authors to the work on the article

Chipiga L.A. – collection of source material, processing of experimental data, preparation of draft publication.

Vodovatov A.V. – reviewing, working with the text of the publication, preparing the final version of the publication for submission to the journal.

Mosunov A.A. – collection of source material, processing of experimental data, preparation of draft publication.

Saprykin K.A. – gamma spectrometry of selected biological samples of patients.

Gromov A.V. – gamma spectrometry of selected biological samples of patients.

Vasiliev S.K. – gamma spectrometry of selected biological samples of patients.

Petryakova A.V. – processing of research results, work on a draft of the publication.

Vazhenina D.A. – radiopharmaceutical injection to patients, biological sampling, SPECT scanning of patients, assistance in processing the results, editing the publication draft.

Odintsova M.V. – radiopharmaceutical injection to patients, biological sampling, SPECT scanning of patients, assistance in processing the results, editing the publication draft.

Nomokonova V.B. – radiopharmaceutical injection to patients, biological sampling, SPECT scanning of patients, assistance in processing the results, editing the publication draft.

Stanzhevsky A.A. – work with the text of the article, analysis and interpretation of the results.

Maystrenko D.N. – work with the text of the article, analysis and interpretation of the results.

Acknowledgments

The authors would like to thank reviewers for a thoughtful analysis of the study and assistance in interpreting the results.

Information about the conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Information about the source of funding

The work was performed as part of the research project "Development and scientific substantiation of a set of measures to ensure radiation protection in nuclear medicine."

References

1. Wambersie A. ICRU report 62, prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). *ICRU News*, 1999.
2. Maystrenko DN, Stanzhevsky AA, Vazhenina DA, Odintsova MV, Popov SA, Nomokonova VB, et al. Radioligand therapy with drugs based on radionuclide ^{225}Ac : experience of A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies. *Lučevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022;13(4): 86-94. (In Russian) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-86-94>.
3. Rubira L, Deshayes E, Santoro L, Kotzki PO. ^{225}Ac -Labeled Somatostatin Analogs in the Management of Neuroendocrine Tumors: From Radiochemistry to Clinic. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1051.
4. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 4. ICRP Publication 141. *Annals of the ICRP*. 2019. 48(2-3).
5. Occupational Intakes of Radionuclides: part 3. ICRP publication 137. *Annals of the ICRP*. 2017. 46(3-4).
6. Chipiga LA, Vodovatov AV, Petryakova AV, Zvonova IA, Stanzhevsky AA, Maistrenko DN, et al. Justification of differential approach to management of patient biological waste in nuclear medicine departments. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2022;15(4): 34-44. (In Russian) <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-4-34-44>.
7. Chipiga LA, Vodovatov AV, Zvonova IA, Stanzhevsky AA, Petryakova AV, Anokina EE, et al. Management of biological waste of patients after radionuclide therapy. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2022;15(2): 19-30. (In Russian) <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-2-19-30>.
8. Petrova AE, Chipiga LA, Vodovatov AV, Stanzhevsky AA, Maystrenko DN, Lumpov AA, et al. Estimation of absorbed doses in patients' organs from the released radionuclide-label during radionuclide therapy with ^{225}Ac . *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2022;15(1): 120-131. (In Russian) <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-1-120-131>.
9. Benabdallah N, Scheve W, Dunn N, Silvestros D, Schelker P, Abou D, et al. Practical considerations for quantitative clinical SPECT/CT imaging of alpha particle emitting radioisotopes. *Theranostics*. 2021;11(20):9721.
10. Lopatkin NA. *Urology: National Guide. Short edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 608 p.
11. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenck SM, Stegger L. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in ^{177}Lu -PSMA-targeted therapies. *EJNMMI research*. 2018;8:1-11.
12. Chipiga LA, Zvonova IA, Vodovatov AV, Petryakova AV, Stanzhevsky AA, Vazhenina DA, et al. Improvement of the approach to definition of patient release criteria after radionuclide therapy. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2023;16(2): 19-31. (In Russian) <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2023-16-2-19-31>.
13. Wehrmann C, Stefan S, Zachert C, Müller D. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu DOTA-TATE and ^{177}Lu DOTA-NOC. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2007;22(3): 406-416.
14. Levart D, Kalogianni E, Corcoran B, Mulholland N. Radiation precautions for inpatient and outpatient ^{177}Lu -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *EJNMMI physics*. 2019;6(1): 1-12.

Received: July 23, 2023

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 of the Ministry of Health of the Russian Federation; docent, Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Mira str., 8, Saint-Petersburg, 197101, Russia; E-mail: larisa.chipiga@gmail.com)

ORCID 0000-0001-9153-3061 SPIN 3920-7798

Aleksandr V. Vodovatov – Ph.D., Head of Laboratory, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; docent, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5191-7535>

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

Kirill A. Saprykin – Senior Researcher Head of the Laboratory for Dosimetry of Natural Sources 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

ORCID 0000-0003-2387-7051 SPIN 1950-9242

Alexey V. Gromov – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, head of emergency response laboratory Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saint-Petersburg, Russia

ORCID 0000-0003-2149-0822 SPIN 7536-0928

Sergey K. Vasiliev – Leading Engineer-researcher of external exposure laboratory Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Ph.D. Leading Researcher Radium Institute named after V.G. Khlopin JOINT-STOCK COMPANY; Saint-Petersburg, Russia

ORCID 0000-0002-3510-2336

Anastasia V. Petryakova – acting junior researcher, Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; radiation safety engineer, Saint-Petersburg City Hospital No. 40, Saint-Petersburg, Russia

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2663-9091>

Daria A. Vazhenina – Dr. of Sci (Med.), Radiologist Laboratory of Isotope Research Methods, Chief Researcher A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

ORCID 0000-0002-6236-709X SPIN 2411-6704

Maria V. Odintsova – Cand. of Sci. (Med.), Head of radiotherapy department №1 (day hospital) with the radionuclide therapy group Russian Scientific Center for A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

ORCID 0000-0003-1795-6933

Valeria B. Nomokonova – oncologist of the radiotherapy department №1 (day hospital) with the radionuclide therapy group A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

ORCID 0000-0001-5336-8341 SPIN 3614-6669

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

ORCID 0000-0002-1630-0564 SPIN 4025-4260

Dmitry N. Maystrenko – Dr. of Sci (Med.), Head of A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

ORCID 0000-0001-8174-7461 SPIN 70 7363-4840

For citation: Chipiga L.A., Vodovatov A.V., Mosunov A.A., Saprykin K.A., Gromov A.V., Vasiliev S.K., Petryakova A.V., Vazhenina D.A., Odintsova M.V., Nomokonova V.B., Stanzhevsky A.A., Maistrenko D.N. Preliminary assessment of ²²⁵Ac excretion in patients undergoing radionuclide therapy with ²²⁵Ac-DOTA-TATE. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2023. Vol. 16, No. 3. P. 46-55. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2023-16-3-46-55