

УДК 615.849.2

# Анализ моделей биораспределения $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида для оценки доз внутреннего облучения

©2020. Л.А. Чипига<sup>1,2</sup>, А.В. Водоватов<sup>1\*</sup>, А.Е. Петрова<sup>3</sup>, А.А. Станжевский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

\* e-mail: vodovatoff@gmail.com

Поступила в редакцию 01.12.2019 г.

После доработки 05.01.2020 г.

Принята к публикации 10.03.2020 г.

Известно, что физические свойства радия ( $^{223}\text{Ra}$ ) обуславливают необходимость проводить оценку его распределения с использованием специально разработанных моделей биораспределения. Это вызвано тем, что проведение прямой радиометрии пациентов с использованием альфа-излучателей чрезвычайно затруднительно. Анализируются существующие подходы биораспределения  $^{223}\text{Ra}$  и его лекарственных форм ( $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида) для оценки поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях. Представлен математический аппарат для оценки поглощенных доз в различных органах и тканях организма по результатам моделирования.

Рассматриваются различные модели биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ : две модели Международной комиссии по радиационной защите и модель, основанная на результатах экспериментальной оценки распределения  $^{223}\text{Ra}$  в организме пациента. Показано, что последняя модель имеет хорошую сходимость с результатами прямой радиометрии пациентов.

Существенным недостатком всех моделей является представление всего красного костного мозга и поверхности кости в виде единых камер. При терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы  $^{223}\text{Ra}$  будет специфически накапливаться в метастазах в костной ткани, а не равномерно распределяться по всему скелету. Таким образом, использование любой из рассмотренных моделей приведет как к значительной переоценке поглощенной дозы в здоровой части поверхности кости и красного костного мозга, так и к недооценке поглощенной дозы в метастазах. На текущий момент в моделях биораспределения  $^{223}\text{Ra}$  данная проблема не решена, что требует разработки новых усовершенствованных моделей, учитывающих накопление  $^{223}\text{Ra}$  в здоровой части скелета и в скелетных метастазах.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** радионуклидная терапия;  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорид; рак предстательной железы; модели биораспределения; оценка поглощенных доз; костные метастазы

DOI: 10.17816/phf20403/2713-153X-2020-1-2-54-69

## СОКРАЩЕНИЯ:

РПЖ – рак предстательной железы;

МКРРПЖ – метастазирующий кастрационно-резистентный рак предстательной железы;

РФП – радиофармпрепараты;

МКРЗ – Международная комиссия по радиационной защите;

МТ0 – мягкие ткани с интенсивным обменом веществ;

МТ1 – мягкие ткани со средней интенсивностью обмена веществ;

МТ2 – мягкие ткани с быстрой интенсивностью обмена веществ.

**ВВЕДЕНИЕ**

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающаяся опухоль мочеполовой системы у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации данный вид находится на втором месте после рака легкого, в структуре смертности – на третьем месте. Динамика заболеваемости раком предстательной железы в Российской Федерации представлена на рис. 1 [1].

У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. В 80 лет и старше при морфологическом исследовании ткани предстательной железы у большинства мужчин могут быть выявлены элементы аденокарциномы, но часто такие находки носят характер «латентного рака» и не имеют клинического значения. РПЖ метастазирует лимфогенно (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий) и гематогенно в кости и внутренние органы. Чаще всего метастатические очаги выявляются в костях таза, позвоночнике и ребрах [2]. У большинства пациентов с диссеминированным опухолевым процессом в предстательной железе после гормональной терапии заболевание постепенно прогрессирует в форме метастазирующего кастрационно-резистентного рака предстательной железы (МКРРПЖ). К критериям МКРРПЖ относятся [3]:

- кастрационный уровень тестостерона менее 50 нг/дл, или 1,7 нмоль/л;
- три последовательных повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) с интервалом не менее одной недели, с двумя 50-процентными увеличениями выше надира при уровне ПСА > 2 нг/мл;
- радиологическое прогрессирование: появление двух и более очагов по данным радиоизотопного сканирования скелета или увеличение мягкотканого компонента согласно критериям оценки ответа опухоли на лечение (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST).

В настоящее время существуют следующие эффективные методы лечения МКРРПЖ: блокада выработки андрогенов; химиотерапия препаратами из группы таксанов; иммунотерапия; радионуклидная терапия препаратами радия-223 (<sup>223</sup>Ra) [2, 3].

Использование препаратов <sup>223</sup>Ra направлено на лечение поражений костной системы в рамках паллиативной терапии. У большинства пациентов, страдающих МКРРПЖ, костные метастазы сопровождаются выраженным болевым синдромом, возможным разрушением позвонков, деформирующими патологическими переломами и компрессией спинного мозга.

Для лечения метастазов и снижения боли используются различные терапевтические радиофармпрепараты (РФП): <sup>32</sup>P-ортофосфат, <sup>89</sup>Sr-хлорид и <sup>153</sup>Sm-EDTMP. Высокая поглощенная доза в красном костном мозге ограничивает использование для терапии бета-излучающих радионуклидов. Радиотерапевтические характеристики альфа-излучающих радионуклидов по своей природе являются более выгодными.

В последние годы для лечения МКРРПЖ начинают использоваться препараты на основе <sup>223</sup>Ra. Основываясь на результатах различных клинических испытаний [4–7], можно утверждать, что применение препаратов <sup>223</sup>Ra (альфарадин/ксифоги) существенно увеличивает, по сравнению с бета-излучающими терапевтическими радиофармпрепаратами, общую выживаемость и время до возникновения рецидивов, связанных с повторным появлением метастазов в скелете. Также препараты радия обладают значительно более низкой токсичностью и более выраженными эффектами улучшения качества жизни пациентов [8, 9].

Имея схожие с кальцием характеристики, радий естественным образом воздействует на участки кости, которые подверглись изменениям, вызванным новообразованием или метастазами. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ), губительная для клеток млекопитающих, находящаяся в диапазоне от 1 до 7 [10], и высокая линейная передача энергии альфа-излучения приводят к двунитевым разрывам дезоксирибонуклеиновой кислоты и высокой локализации эффекта в зоне-мишени [11]. Поражение клеток альфа-излучением не зависит от концентрации кислорода в ткани, т. е. клетки в состоянии гипоксии так же чувствительны, как и клетки, насыщенные кислородом [12, 13]. Кроме того, короткий пробег альфа-частиц (в пределах 100 мкм в мягких тканях [14]) снижает дозу, получаемую соседними здоровыми тканями, особенно костным мозгом.

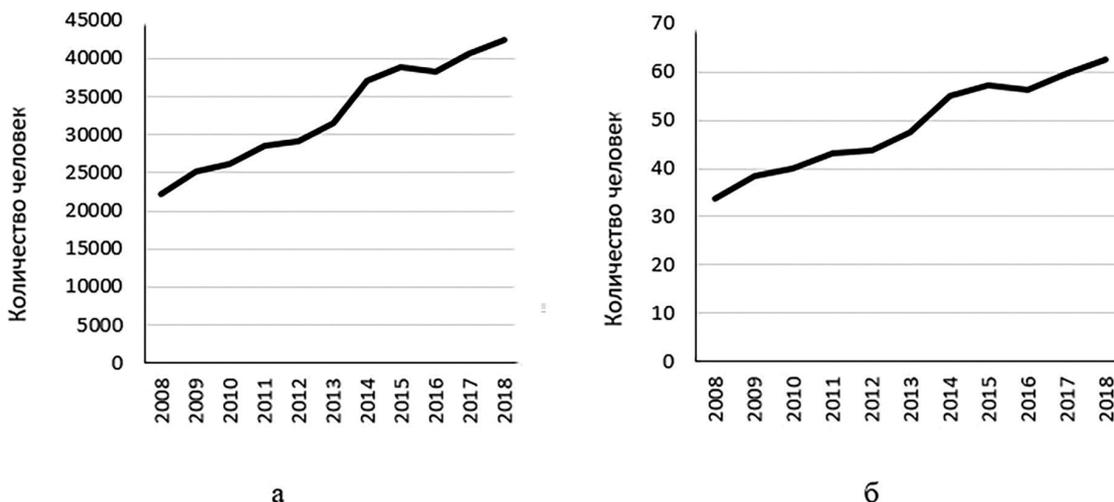


Рис 1. Динамика изменения числа лиц с впервые установленным диагнозом «Рак предстательной железы C61» (а) и заболеваемости раком предстательной железы на 100000 населения (б) в Российской Федерации в 2008 – 2018 гг.  
 Fig. 1. Trends of changes in the number of patients diagnosed with prostate cancer C61 for the first time (a) and morbidity with prostate cancer per 100000 persons (b) in the Russian Federation in 2008–2018.

Радионуклид  $^{223}\text{Ra}$  с физическим периодом полураспада 11,4 дня распадается в шесть этапов до стабильного  $^{207}\text{Pb}$  с испусканием альфа- и бета-частиц. Общее количество испускаемой энергии при распаде  $^{223}\text{Ra}$  составляет 28,2 МэВ, из которых 95,3% приходится на альфа-излучение, 3,6% – на бета-излучение и 1,1% – на рентгеновское и гамма-излучение (табл. 1) [15]. Рентгеновское и гамма-излучение позволяют обнаружить и измерить  $^{223}\text{Ra}$  с использованием радиометров, приборов радиационного контроля и счетчиков колодезного типа. Рентгеновское и гамма-излучение возникают при распаде  $^{223}\text{Ra}$  – 81-84 кэВ (выход 41%) и 269 кэВ (13,6%), 95 кэВ (11,5%), 154 кэВ (5,7%);  $^{219}\text{Rn}$  – 271 кэВ (9,9%) и 402 кэВ (6,5%);  $^{211}\text{Pb}$  – 405 и 427 кэВ (3,8% и 1,4%);  $^{211}\text{Bi}$  – 351 кэВ (13%) [16].

Из табл. 1 следует: низкий выход и низкая энергия рентгеновского и гамма-излучения приводят к тому, что оценивать распределение данного радионуклида в организме по результатам внешней радиометрии (с использованием гамма-камер) чрезвычайно затруднительно. Тем не менее, это необходимо при планировании курса радионуклидной терапии, для информирования пациента о последствиях радионуклидной терапии и прогностической оценки вероятности развития вторичных раков. Целесообразно проводить оценку распределения  $^{223}\text{Ra}$  с использованием специально разработанных моделей биораспределения. Однако существующие модели разработаны для ситуаций техногенного и аварийного облучения, преимущественно для ингаляционного поступления  $^{223}\text{Ra}$  в организм. Разработка и усовершенствование существующих моделей особенно актуальны в связи с началом разработки отечественных препаратов на основе  $^{223}\text{Ra}$  и их доклинических испытаний.

Цель работы: анализ существующих подходов к оценке биораспределения  $^{223}\text{Ra}$  и его лекарственных форм ( $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида) для оценки поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Подходы к оценке биораспределения РФП для оценки органных доз

Процессы распределения РФП в организме описывают с помощью камерных моделей, разработанных с исполь-

зованием доступных данных о физиологических процессах и фармакокинетике препарата. Каждая камера моделирует орган (или часть органа с определенными функциональными особенностями) и форму химической связи радионуклида в организме. Переход РФП из одной камеры в другую моделирует транспортные и метаболические процессы переноса РФП в организме пациента.

В общем случае биокинетику РФП описывают системой из  $n$  линейных дифференциальных уравнений первого порядка, где  $n$  – число камер, связанных между собой постоянными скоростями переноса радиоактивной метки (коэффициентами переноса  $k_{ij}$ , из камеры  $i$  в камеру  $j$ ) [17–19]. Изменения активности в органе/ткани с течением времени обычно описывают с использованием выражения 1:

$$A_s(t) = \sum k_i \times \exp[-(\lambda_i + \lambda_p)] \quad (1),$$

где:  $k_i$  – вклад процесса переноса с данной скоростью  $i$ ;  $\lambda_i$  – постоянная биологического выведения с периодом полувыведения  $T_i$ ,  $\text{с}^{-1}$ ;  $\lambda_p$  – постоянная радиоактивного распада с периодом полураспада  $T_p$ ,  $\text{с}^{-1}$ .

Параметры данного уравнения устанавливаются с помощью прямых измерений, а суммирование от 1 до  $n$  производится по числу видимых и значимых процессов переноса. Для подгонки камерной модели используют экспериментальные данные, полученные при сканировании пациентов через определенные промежутки времени после введения РФП. Определение параметров функции «время – активность» для каждой камеры происходит путем подбора коэффициентов скорости переноса между камерами до тех пор, пока модель не сойдется с данными. Для этого используют специальное программное обеспечение (ПО), например SAAM II [18].

В моделях биораспределения за  $\lambda_i$  принимают долю радиоактивного вещества, которая покидает камеру за единицу времени. Постоянные биологического выведения и радиоактивного распада связаны с периодами полувыведения/распада выражением 2:

Продукты распада  $^{223}\text{Ra}$  с видами распада и энергиями на ядерное превращение (nt) [15, 16]

The products of the decay of  $^{223}\text{Ra}$  with the decay types and energies of nuclear transformation (nt) [15, 16]

Нуклид	Период полураспада	Вид распада	Энергия излучения, МэВ $\text{nt}^{-1}$			
			альфа	электрон	фотон	общая
$^{223}\text{Ra}$	11,4 сут.	Альфа	5,7702	0,0781	0,1413	5,9895
$^{219}\text{Rn}$	3,96 с	Альфа	6,8801	0,0068	0,0586	6,9456
$^{215}\text{Po}$	$1,781 \cdot 10^{-3}$ с	Альфа	7,5261	$<10^{-4}$	0,0002	7,5263
$^{211}\text{Pb}$	36,1 мин	Бета	–	0,4543	0,0644	0,5187
$^{211}\text{Bi}$	2,14 мин	Альфа/Бета	6,6757	0,0100	0,0473	6,7330
$^{207}\text{Tl}(0.997)$	4,77 мин	Бета	–	0,4952	0,0024	0,4975
$^{211}\text{Po}(0.003)$	0,516 с	Альфа	7,5860	0,0002	0,0082	7,5944
$^{207}\text{Pb}$			Стабильный			

Табл. 1.

Tabl. 1.

$$\lambda_i = \frac{\ln 2}{T_i} = \frac{0.693}{T_i}, \text{ c}^{-1} \text{ (2).}$$

Периоды физического полураспада и биологического полувыведения формируют эффективный период полувыведения радионуклида из органа согласно выражению 3:

$$T_{эфф} = \frac{T_p \cdot T_b}{(T_p + T_b)}, \text{ c} \text{ (3),}$$

где  $T_p$  – период полураспада радионуклида,  $T_b$  – биологический период полувыведения,  $c$ .

Количество распадов радионуклида в органе рассчитывают интегрированием функции, описывающей изменение активности со временем в органе  $A(t)$  после введения РФП.

Поглощенная доза в органах и тканях пациента от поступления в организм РФП определяется:

- активностью РФП, введенного пациенту;
- физическими характеристиками радионуклида;
- кинетикой поведения РФП в организме человека.

Оценка поглощенной дозы в отдельном органе-мишени «Г» должна учитывать излучение радионуклида в самом органе и излучение от всех других органов и тканей-источников «S», куда поступает РФП. Согласно данным комиссии по медицинскому внутреннему облучению [17, 20, 21], поглощенная доза внутреннего облучения органа-мишени от органа-источника определяется с использованием выражения 4 как произведение интегрированной по времени активности и значения параметра S:

$$D(r_T) = \tilde{A}(r_S) \cdot S(r_T \leftarrow r_S), \text{ Гр} \text{ (4),}$$

где,  $\tilde{A}$  – интегрированная по времени активность радионуклида в органе-источнике  $r_S$ , Бк·с; S – отношение мощности

поглощенной дозы в органе-мишени  $r_T$  к активности радионуклида в органе-источнике,  $\text{Гр} \cdot (\text{Бк} \cdot \text{с})^{-1}$ . Значение параметра S определяют согласно выражению 5, которое включает в себя энергию испускаемого излучения E, вероятность Y испускания излучения энергии E, фактор поглощения  $\phi$  и массу ткани-мишени M ( $r_T$ ). Коэффициент поглощения энергии в органе-мишени находится в пределах от 0 до 1. Он зависит от формы и размера источника и мишени, расстояния и материала источника и мишени, а также от вида и энергии излучения:

$$S = \frac{E \cdot Y \cdot \phi_{\text{эфф}}}{M(r_T)}, \text{ Гр} \cdot (\text{Бк} \cdot \text{с})^{-1} \text{ (5).}$$

Полную поглощенную дозу в органе-мишени  $D(r_T)$  за время интегрирования TD определяют как сумму вкладов в поглощенную дозу от каждого органа-источника  $r_S$  (7). Поглощенная доза излучения в самом органе-мишени, как правило, вносит максимальный вклад в полную поглощенную дозу органа-мишени.

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} \dot{D}(r_T, t) dt = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_T, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) dt, \text{ мГр} \text{ (6),}$$

где  $\dot{D}(r_T, t)$  – мощность поглощенной дозы, мГр/с;  $T_D$  – период интегрирования, с.

После построения камерной модели и проведения кинетического анализа (оценки числа распадов, происходящих в каждом органе-источнике) вычисляют органные дозы.

Для вычисления дозы внутреннего облучения используют специальное ПО: OLINDA [22], IDAC [23], DOSAGE [24].

Таким образом, основой расчета поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях является выбор надлежащей камерной модели, позволяющей наиболее точно описать распределение (накопление) РФП в организме человека.



Рис. 2. Модель биораспределения  $^{223}\text{Ra}$  в органах и тканях здоровых людей (по [27]). Пунктирными стрелками отмечены незначительные переносы для короткоживущего радионуклида  $^{223}\text{Ra}$

Fig. 2. Model of biodistribution of  $^{223}\text{Ra}$  in organs and tissues of healthy individuals (according to [27]). Dotted lines correspond to the pathways of insignificant transfer of short-lived  $^{223}\text{Ra}$  nuclide. MT0 – soft tissues with rapid turnover; MT1 – soft tissues with intermediate turnover; MT2 – soft tissues with tenacious turnover

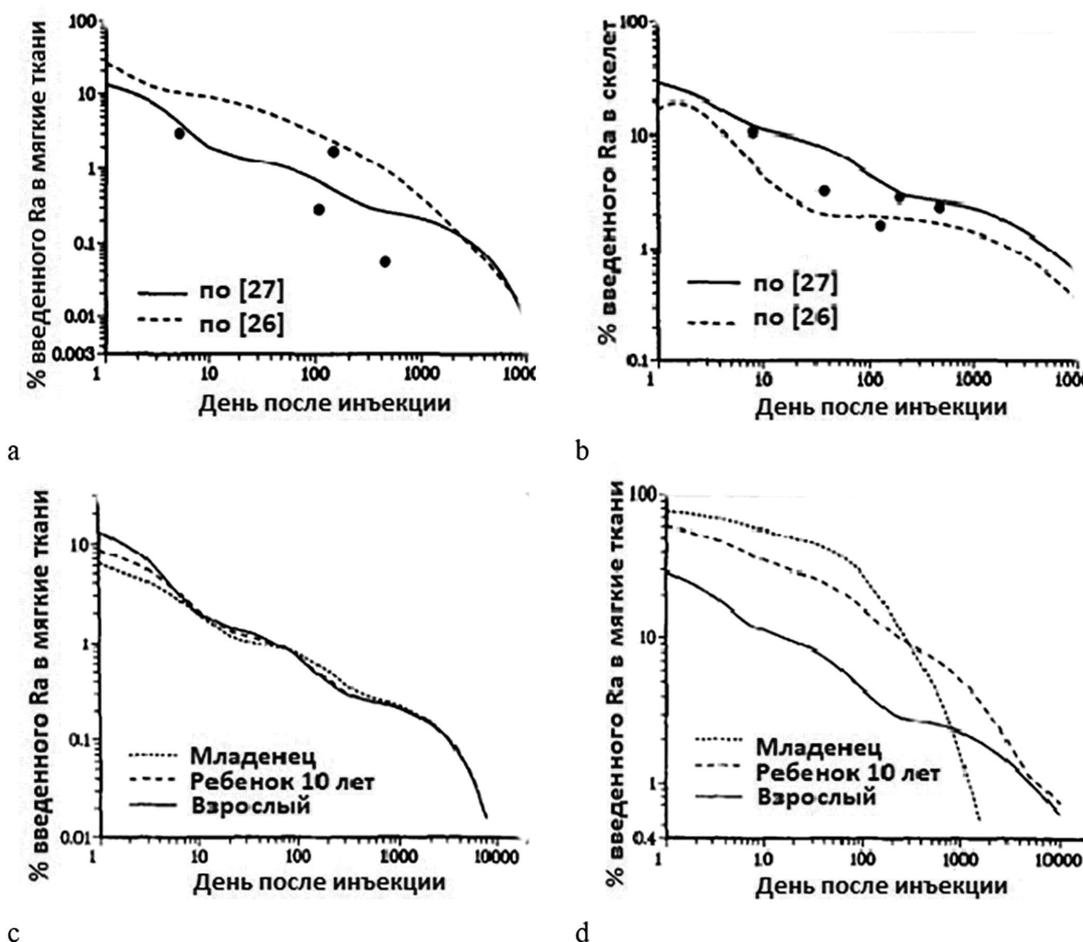


Рис 3. Изменение содержания радия в мягкой и костной тканях со временем: а, б – сравнение моделей биораспределения щелочноземельных металлов (по [26 и 27]) и экспериментальных данных с  $^{226}\text{Ra}$  (по [30]); в, г – сравнение моделей для взрослых, подростков и детей (адаптированы по [27]).

Fig. 3. Changes in concentration of radium in soft and bone tissues with time: a, b – comparison of the models of the biodistribution of the alkaline earth metals (according to [26 and 27]) and experimental data on  $^{226}\text{Ra}$  [30]; c, d – comparison of the models for adults, adolescents and children (adapted from [27]).

### Модели биораспределения $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида

На текущий момент разработано несколько моделей биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида в организме человека, основанных на исследовании здоровых людей или животных. Однако в последнее время появились работы, посвященные изучению биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида у пациентов МКРПЖ с преимущественным накоплением  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида в костной ткани.

Первая модель биораспределения для щелочноземельных металлов, в группу которых входят также Ca, Sr и Ba, была представлена в 1973 году в Публикации МКРЗ 20 [25]. Стандартная модель распределения щелочноземельных металлов представлена уже в 1993 году в Публикации МКРЗ 67 [26]. Специфическая модель распределения  $^{223}\text{Ra}$  у здоровых людей, предложенная R. W. Leggett, et al. [27], представлена на рис. 2.

Плазма крови рассматривается как однородная смешанная «камера», которая содержит весь радий в крови, обменивается им с мягкими тканями и поверхностью кости и выводит его с мочой или через желудочно-кишечный тракт. Мягкие ткани делятся на четыре «камеры»: печень и три «камеры», моделирующие остальные мягкие ткани. Костная ткань разделяется на

кортикальную и трабекулярную. Каждый из этих типов подразделяется на поверхность кости, костную ткань, участвующую в обмене веществ, и костную ткань, не участвующую в обмене веществ. Костная ткань, участвующая в обмене веществ, осуществляет переход радия от поверхности кости и обратно в течение нескольких месяцев. Костная ткань, не участвующая в обмене веществ, удаляет радий только в процессе реструктуризации. В течение нескольких дней часть радия с поверхности кости переходит в костную ткань, участвующую в обмене веществ, остальное возвращается в плазму. Радий, удержанный костной тканью, участвующей в обмене веществ, распределяется между поверхностью кости и костной тканью, не участвующей в обмене веществ.

При определении параметров модели были использованы данные о людях, которые подвергались кратковременному воздействию радия, и данные о биораспределении радия у собак, а также данные по барии, химическому и физиологическому аналогу радия [28 – 38].

В соответствии с этой моделью, 25% радия переходит в костную ткань и около 45% – в мягкие ткани, включая печень. В основном радий выводится через желудочно-кишечный тракт. Большая

часть радия из органов быстро поступает в кровь с биологическим периодом полувыведения 0,1–1 день, однако при этом происходит задержка радия в печени (биологический период полувыведения 50 дней) (рис. 3а). Около 17% радия с поверхности кости быстро переходит в костную ткань, 83% – обратно в плазму крови с биологическим периодом полувыведения 1 день. Биологический период полувыведения для костной ткани, участвующей в обмене веществ, 30 дней, после чего 80% радия переходит обратно в поверхность кости, а 20% переходит в костную ткань, не участвующую в обмене веществ, где сохра-

няется годами (рис. 3б). Однако из-за короткого физического периода полураспада <sup>223</sup>Ra (11,4 дня) эти переходы не вносят значимый вклад в дозу.

Данные, полученные при обследовании людей младших возрастных категорий, показали, что удержание радия у растущих организмов больше, чем у зрелых, особенно в костных тканях (см. рис. 3 с, d). Скорости перехода <sup>223</sup>Ra между плазмой, органами и тканями при стандартной модели биораспределения радия для разных возрастных категорий приведены в табл. 2.

Скорость перехода <sup>223</sup>Ra между плазмой крови, органами и тканями для модели его биораспределения для разных возрастов, д<sup>-1</sup> [26]

Табл. 2.

The transition rate of <sup>223</sup>Ra from blood plasma to organs and tissues and back for the model of its biodistribution for different ages, d<sup>-1</sup> [26]

Tabl. 2.

Отдающая «камера»	Принимающая «камера»	3 мес.	1 год	5 лет	10 лет	15 лет	Взрослые
Плазма крови	Мочевой пузырь	0,202	0,444	0,488	0,355	0,210	0,606
	Восходящая ободочная кишка	7,26	16,0	17,43	12,78	7,55	21,79
	Поверхность трабекулярной кости	10,5	6,30	6,22	9,88	14,45	9,72
	Поверхность кортикальной кости	42,0	25,2	21,78	29,32	37,35	7,78
	Печень	0,117	0,257	0,280	0,205	0,121	0,350
	МТ0	7,56	16,63	18,14	13,31	7,86	22,68
	МТ1	2,33	5,13	5,60	4,11	2,43	7,00
Поверхность кости	МТ2	0,0233	0,0513	0,0560	0,0411	0,0243	0,070
	Плазма крови	0,578	0,578	0,578	0,578	0,578	0,578
Поверхность кортикальной кости	Костная ткань, участвующая в обмене веществ	0,116	0,116	0,116	0,116	0,116	0,116
Костная ткань, участвующая в обмене веществ	Поверхность кости	0,0185	0,0185	0,0185	0,0185	0,0185	0,0185
Костная ткань, участвующая в обмене веществ	Костная ткань, не участвующая в обмене веществ	0,0046	0,0046	0,0046	0,0046	0,0046	0,0046
Костная ткань трабекулярной кости, не участвующая в обмене веществ	Плазма крови	0,00822	0,00288	0,00181	0,00132	0,000959	0,000493
Костная ткань кортикальной кости, не участвующая в обмене веществ	Плазма крови	0,00822	0,00288	0,00153	0,000904	0,000521	0,000821
Печень	Плазма крови	0,0139	0,0139	0,0139	0,0139	0,0139	0,0139
МТ0	Плазма крови	2,52	5,54	6,05	4,44	2,62	7,56
МТ1	Плазма крови	0,693	0,693	0,693	0,693	0,693	0,693
МТ2	Плазма крови	0,00038	0,00038	0,00038	0,00038	0,00038	0,00038

В модели МКРЗ [24, 25] биораспределение дочерних продуктов распада радия учитывается независимо от материнского радионуклида. Предполагается, что радон (Rn) из мягких тканей и с поверхности кости переходит в плазму крови с биологическим периодом полувыведения, равным 10 мин, а затем быстро выделяется. Для костной ткани этот процесс происходит медленнее, с периодом полувыведения 0,46–1,9 дня. В результате распада  $^{223}\text{Ra}$  образуется радионуклид радон ( $^{219}\text{Rn}$ ) с коротким периодом полураспада, равным 4 с. Поэтому почти весь  $^{219}\text{Rn}$ , образующийся в костной ткани, остается с материнским нуклидом  $^{223}\text{Ra}$ .

Следующий продукт распада – это полоний ( $^{215}\text{Po}$ ) с очень коротким периодом полураспада  $< 0,01$  с. Он распадается в месте образования. Продуктом распада  $^{215}\text{Po}$  является свинец ( $^{211}\text{Pb}$ ) с периодом полураспада, равным 36,1 мин, с биораспределением, сходным с радием, но с накоплением главным образом в печени и почках. Конечные радионуклиды цепочки распада  $^{223}\text{Ra}$  – это висмут ( $^{211}\text{Bi}$ ), таллий ( $^{207}\text{Tl}$ ) и полоний ( $^{211}\text{Po}$ ). Они имеют период полураспада менее 5 мин, поэтому влияют на биораспределение радионуклидов в организме незначительно.

В 2017 году вышла Публикация МКРЗ 137 [39], в которой представлена обновленная модель биораспределения радия (рис. 4). В ранней версии модели печень была представлена в виде одной «камеры», почки не выделены в отдельную «камеру», а входили в мочевыводящую систему (см. рис. 2). В обновленной модели почки и печень выделены в отдельные «камеры» и моделируются как две «подкамеры» с быстрым и

медленным обменом радия. С этим связаны небольшие изменения в параметрах модели при переходах радия из плазмы крови в мягкие ткани и печень и обратно (табл. 3).

Кинетический анализ кривых выведения радионуклидов кальция (Ca), стронция (Sr), бария (Ba) или радия из плазмы у здоровых людей при внутривенном введении показал, что эти элементы быстро покидают плазму крови. Их концентрация в плазме крови приходит в равновесие с мягкими тканями. Суммарная скорость перехода из плазмы, равная  $70 \text{ д}^{-1}$ , соответствует кривым выведения радия и бария из плазмы крови через 1–2 ч после инъекции [27]. Быстрое выведение из плазмы не учитывается в этой модели. Мягкие ткани задерживают значительную часть радия в первые дни и недели после его попадания в кровь [29, 40].

Через 18 дней после однократного поступления удержание радия в мягких тканях примерно на 58% выше, чем во всем организме. Потом концентрация стабильно снижается: до 33% на 100-й день и 6% на 1000-й день. Эти оценки основывались на предположениях модели щелочноземельных металлов, представленной в Публикации МКРЗ 67 [25], и являются завышенными. Однако результаты измерений, полученные на людях, которым  $^{223}\text{Ra}$  вводили внутривенно, показали, что около четверти вводимого радия удерживается в мягких тканях через 24 ч. У собак мягкие ткани удерживают около 62% радия через 1 ч, 29% через 1 день и 12% через 7 дней [32]. Печень и почки содержат в среднем около трети от общего радия в мягких тканях через 7–1190 дней после внутривенного введения [41].

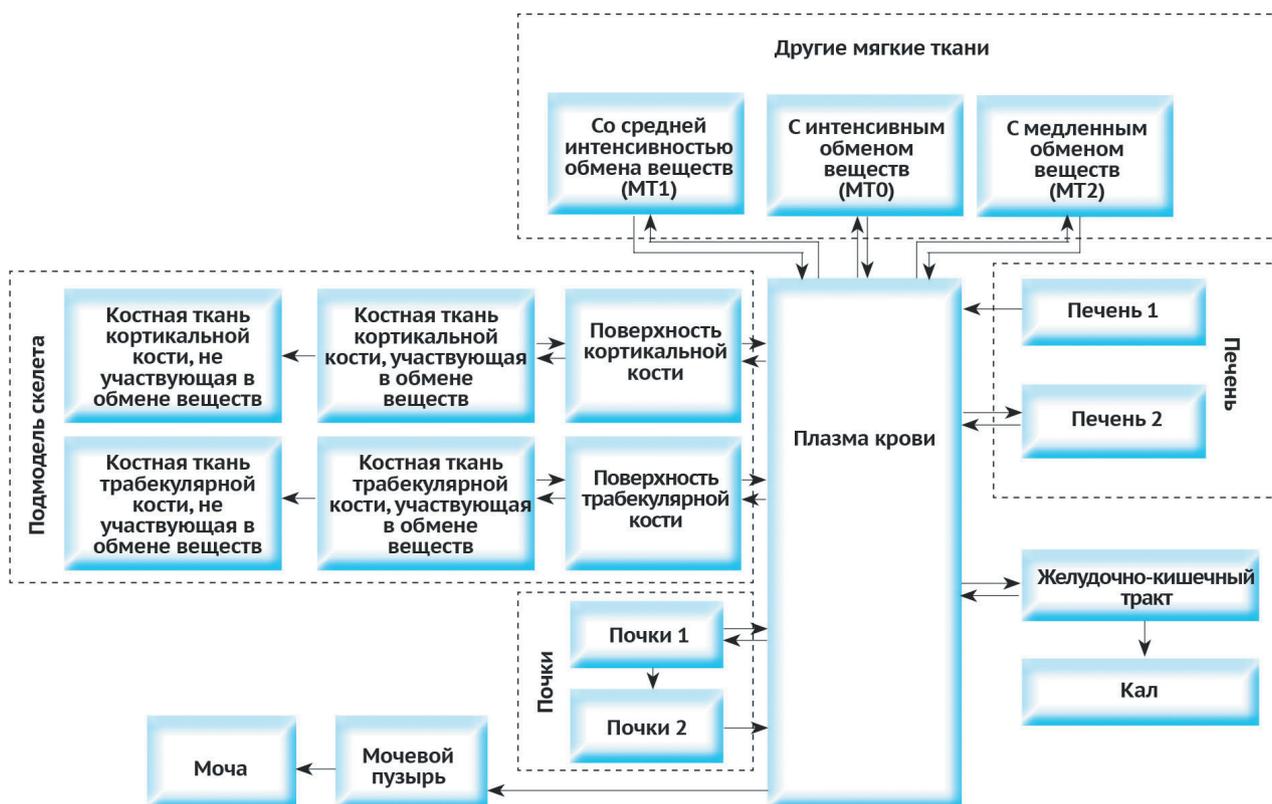


Рис. 4. Модель биораспределения  $^{223}\text{Ra}$  в органах и тканях здоровых людей (по [39])  
 Fig. 4. Model of biodistribution of  $^{223}\text{Ra}$  in organs and tissues of healthy individuals [39]

В обновленной модели захват радия в камере МТ0 производится мягкими тканями с интенсивным обменом веществ и определяется как остаток после определения фракций захвата радия другими «камерами». Фракции захвата составляют 0,25 для костной ткани, 0,05 для МТ1 и 0,001 для МТ2, 0,06 для печени, 0,02 для почек и 0,32 для путей выведения радия, оставляя 0,299 для МТ0. Производная скорость переноса из глазмы в МТ0 составляет  $0,299 \times 70 \text{ д}^{-1} = 20,93 \text{ д}^{-1}$ . Скорость переноса из МТ0 в плазму соответствует трети скорости перехода из глазмы в МТ0 и равна  $6,98 \text{ д}^{-1}$ .

Печень состоит из «подкамер» печень 1 и печень 2 с быстрым и медленным обменом соответственно. Радий переходит из глазмы в печень 1 и удаляется из нее с периодом полувыведения 1 день, после чего 99,7% возвращается в плазму и 0,3% переходит в печень 2.

Почки делятся на «подкамеры» почка 1 и почка 2 с быстрым и медленным обменом соответственно. Радий переходит из глазмы в почку 1 и удаляется из почки 1 с периодом полувыведения 8 ч, после чего 99,7% возвращается обратно в плазму и 0,3% переходит в почку 2. Период полувыведения радия из печени 2 и почки 2 в плазму составляет 1 год. Период полувыведения из МТ2 в плазму равен 5 годам, аналогично моделям для Са, Sr и Ва. Предполагается, что 0,1% радия, выходящего из глазмы, попадает в МТ2. Полученная скорость переноса из глазмы в МТ2 равна  $0,001 \times 70 \text{ д}^{-1} = 0,07 \text{ д}^{-1}$ , а от МТ2 до плазмы –  $\ln(2)/5 \text{ г} = 0,00038 \text{ д}^{-1}$ .

Данные исследований, проводимых на людях и животных, показали, что скорость выведения щелочноземельных металлов

из костной ткани в течение первых нескольких месяцев после поступления увеличивается на порядок от элемента к элементу  $\text{Sr} < \text{Ba} < \text{Ra}$ . Однако принято использовать общие параметры, описывающие биокинетика этих элементов в костной ткани: фракция захвата в костной ткани = 0,25; фракция захвата в трабекулярной кости в 1,25 раза выше, чем в кортикальной кости; период полувыведения с поверхности кости – 1 день, 5/6 переносится в плазму и 1/6 в костную ткань, участвующую в обмене веществ; скорость выведения из костной ткани, не участвующей в обмене веществ, трабекулярной и кортикальной кости = 18 и  $3 \text{ г}^{-1}$  соответственно. Скорости перехода радия для костной ткани: из глазмы к поверхности трабекулярной кости –  $(1,25/2,25) \times 0,25 \times 70 \text{ д}^{-1} = 9,72 \text{ д}^{-1}$ ; из глазмы к поверхности кортикальной кости –  $(1/2,25) \times 0,25 \times 70 \text{ д}^{-1} = 7,78 \text{ д}^{-1}$ ; с поверхности трабекулярной или кортикальной кости в соответствующую костную ткань, участвующую в обмене веществ, –  $(1/6) \times \ln(2)/1 \text{ д} = 0,116 \text{ д}^{-1}$ , с поверхности трабекулярной или кортикальной кости в плазму –  $(5/6) \times \ln(2)/1 \text{ д} = 0,578 \text{ д}^{-1}$ . Скорости перехода из костной ткани обратно в плазму крови очень низкие и незначительные для короткоживущего  $^{223}\text{Ra}$  (см. табл. 3). Фракции переходов между «камерами» костной ткани, установленные в модели, хорошо согласуются с результатами измерения *in vitro* [42, 43].

D. Newton, et al. [38], Cd. Maletsces, et al. [44] показали, что 32% радия из глазмы крови переходит в желудочно-кишечный тракт. Соотношение содержания радия в моче и кале составляет 1:36. Скорость перехода радия из плазмы в мочу составляет  $0,606 \text{ д}^{-1}$ , а из плазмы в восходящую ободочную кишку –  $21,8 \text{ д}^{-1}$ . Все скорости перехода обновленной модели биораспределения радия приведены в табл. 3.

Скорость перехода  $^{223}\text{Ra}$  из одной «камеры» в другую для модели его биораспределения (по [39])  
The transition rate of  $^{223}\text{Ra}$  from one “camera” to another for the model of its biodistribution (according to [39])

Табл. 3.  
Tabl. 3.

Отдающая «камера»	Принимающая «камера»	Скорость перехода, $\text{д}^{-1}$
Плазма крови	Мочевой пузырь	0,606
Плазма крови	Правая ободочная кишка	21,79
Плазма крови	Поверхность трабекулярной кости	9,72
Плазма крови	Поверхность кортикальной кости	7,78
Плазма крови	МТ0	20,93
Плазма крови	МТ1	3,5
Плазма крови	МТ2	0,07
Плазма крови	Печень 1	4,2
Плазма крови	Почки 1	1,4
Поверхность трабекулярной кости	Плазма крови	0,578
Поверхность трабекулярной кости	Костная ткань трабекулярной кости, участвующая в обмене веществ	0,116
Поверхность кортикальной кости	Плазма крови	0,578
Поверхность кортикальной кости	Костная ткань кортикальной кости, участвующая в обмене веществ	0,116
МТ0	Плазма крови	6,98
МТ1	Плазма крови	0,693
МТ2	Плазма крови	0,00038

Продолжение на следующей странице

Продолжение таблицы

Печень 1	Плазма крови	0,691
Печень 1	Печень 2	0,00208
Печень 2	Плазма крови	0,0019
Почки 1	Плазма крови	2,073
Почки 1	Почки 2	0,00624
Почки 2	Плазма крови	0,0019
Костная ткань трабекулярной кости, участвующая в обмене веществ	Поверхность трабекулярной кости	0,0185
Костная ткань трабекулярной кости, участвующая в обмене веществ	Костная ткань трабекулярной кости, не участвующая в обмене веществ	0,0046
Костная ткань кортикальной кости, участвующая в обмене веществ	Поверхность кортикальной кости	0,0185
Костная ткань кортикальной кости, участвующая в обмене веществ	Костная ткань кортикальной кости, не участвующая в обмене веществ	0,0046
Костная ткань кортикальной кости, не участвующая в обмене веществ	Плазма крови	0,0000821
Костная ткань трабекулярной кости, не участвующая в обмене веществ	Плазма крови	0,000493

В 2019 году J. Tarpogge, et al. [45] предложил модель для больных МКРПЖ. Модель получена на основании первой фазы клинических испытаний, посвященных исследованию биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида, в которой пациентам дважды было проведено введение 110 кБк/кг массы тела с периодичностью в 6 недель [46]. Для оценки активности в плазме крови в разные промежутки времени отбирали кровь в течение 6 суток для анализа *in vitro*. Активность в костной ткани, тонком кишечнике, верхнем и нижнем отделах толстого кишечника определяли с помощью количественной визуализации на гамма-камере. Камерную модель моделировали с помощью программного обеспечения SAAM II v2.3.3 [18].

Модель состоит из центральной «камеры» «Плазма крови», подмодели костной ткани и подмодели желудочно-кишечного тракта с выведением  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида с калом (рис. 5). Остальная часть тела была добавлена в виде «камеры» для моделирования других органов и тканей, не включенных в модель. Мочевыводящая система была исключена из модели в связи с незначительным выведением  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида с мочой ( $2\pm 2\%$  за 48 ч).

При разработке модели использовали три подмодели, состоящие из одной, двух и трех «камер» костной ткани (поверхность кости, костная ткань, участвующая в обмене веществ, и костная ткань, не участвующая в обмене веществ), и две подмодели желудочно-кишечного тракта с одной или тремя «подкамерами» (тонкий кишечник, верхний отдел толстого кишечника и нижний отдел толстого кишечника). При формировании окончательной структуры модели для костной ткани и желудочно-кишечного тракта были выбраны оптимальные подмодели. Скорости перехода для остальной части тела были определены путем подгонки после определения параметров модели для остальных камер. При определении параметров использовались данные удержания радия в отдельных органах, усредненные для выборок пациентов. Удержание  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида всем телом определяли по сумме всех «камер» в модели.

По результатам оценки активности  $^{223}\text{Ra}$  в органах и тканях пациентов с  $^{223}\text{Ra}$ -дихлоридом определено, что  $^{223}\text{Ra}$  быстро вымывается из крови. Через 24 ч остается около 1% РФП [46]. Динамика накопления  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида во всем теле, скелете и кишечнике, полученная с помощью гамма-камеры, представлена на рис. 6. Большая часть введенного  $^{223}\text{Ra}$  (>50%) быстро накапливается в костной ткани, что наблюдается уже при первом сканировании через 4 ч после введения.  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорид, быстро переходит в тонкий кишечник (накопление 40% от введенного  $^{223}\text{Ra}$  через 4 ч) и к 72 ч полностью выходит из него. Максимальное накопление  $^{223}\text{Ra}$  в верхнем отделе толстого кишечника наблюдается через 24 ч (45%) и снижается до 4% через 1 неделю. Максимальное накопление в нижнем отделе толстого кишечника (17%) наблюдается через 24–72 ч и снижается до 6% через 1 неделю.

При определении оптимальной подмодели скелета было установлено, что подмодель с одной «камерой» недооценивает удержание  $^{223}\text{Ra}$  в костной ткани по истечении первых суток после инъекции и прогнозирует более быстрое вымывание  $^{223}\text{Ra}$  из скелета, чем наблюдается у пациентов (см. рис. 6а). Подход с двумя «камерами» (см. рис. 6б) лучше согласуется с экспериментальными данными. Добавление третьей «камеры» не улучшило сходимость модели. В качестве оптимальной подмодели костной ткани была выбрана модель, не учитывающая структуры, которые не участвуют в обмене веществ. Подмодель желудочно-кишечного тракта с тремя отдельными «камерами», моделирующими тонкий кишечник, верхний и нижний отделы толстого кишечника, наилучшим образом описывает экспериментальные данные для всех пациентов.

Полученная модель хорошо описывает удержание  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида в плазме крови и его выведение с калом у отдельных пациентов. Это указывает на то, что сложность модели достаточна для описания биораспределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида в организме человека. Параметры модели приведены в табл. 4.

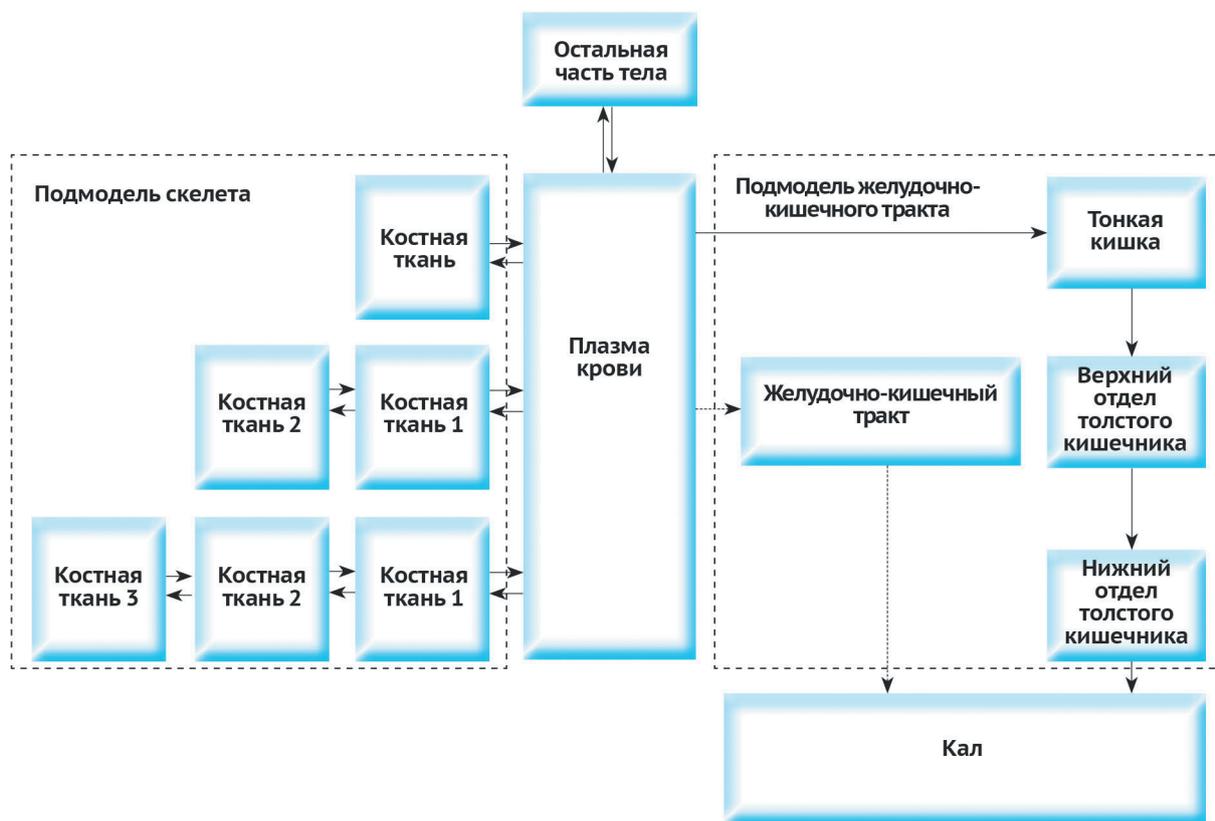
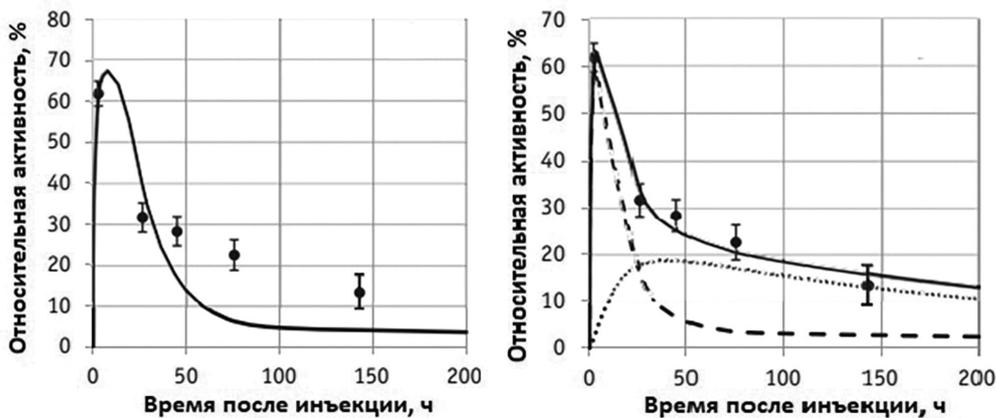


Рис. 5. Модель биораспределения Ra-дихлорида для больных, страдающих мКРРПЖ. Жирными линиями выделены «камеры» оптимальной модели. Адаптировано (по [45])  
 Fig. 5. Model of the biodistribution of radium dichloride for the castration-resistant prostate cancer. Thick lines correspond to the chambers for the optimal model. Adopted from [45]



а

б

Рис. 6. Изменение содержания <sup>223</sup>Ra-дихлорида в костной ткани со временем: а – подмодель с одной «камерой»; б – подмодель с двумя «камерами». Сплошной линией показано прогнозируемое изменение содержания <sup>223</sup>Ra-дихлорида по модели (рис. 5); точками обозначены экспериментальные данные; пунктирными и точечными линиями показано прогнозируемое изменение содержания <sup>223</sup>Ra-дихлорида в 1-й и 2-й «камерах», соответственно. Адаптировано по [45]

Fig. 6. Changes in the concentration of <sup>223</sup>Ra dichloride in the bone tissue with time: a – submodel with one chamber; б – submodel with two chambers. Solid lines correspond to the projected changes in the concentration of <sup>223</sup>Ra-dichloride according to model (see figure 5); dots correspond to the experimental data; dashed and dotted lines correspond to the projected changes in the concentration of <sup>223</sup>Ra-dichloride in the first and second chambers, respectively. Adopted from [45]

Скорости перехода  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида между «камерами» для модели биораспределения у больных мКРРПЖ [45]  
 The transition rate of  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride between “chambers” for a model of biodistribution in patients with MCRPC [45]

Табл. 4.  
 Tabl. 4.

Отдающая «камера»	Принимающая «камера»	Скорость перехода, ч <sup>-1</sup>
Плазма крови	Костная ткань 1	3
Костная ткань 1	Плазма крови	0,16
Костная ткань 1	Костная ткань 2	0,025
Костная ткань 2	Костная ткань 1	0,008
Плазма крови	Тонкий кишечник	1,5
Тонкий кишечник	Верхний отдел толстого кишечника	0,14
Верхний отдел толстого кишечника	Нижний отдел толстого кишечника	0,035
Нижний отдел толстого кишечника	Кал	0,047
Плазма крови	Оставшаяся часть тела	26
Оставшаяся часть тела	Плазма крови	5,1

Сравнение удержания  $^{223}\text{Ra}$  в костной ткани, прогнозируемого моделью J. Tarogge, et al. [45] (рис. 7) и моделью МКРЗ для здоровых людей, показало, что модель для больных мКРРПЖ прогнозирует больший захват  $^{223}\text{Ra}$  в скелете и его значительное вымывание в течение первых 50 ч после поступления. Модель J. Tarogge et al. [45] для больных мКРРПЖ прогнозирует быстрый захват  $^{223}\text{Ra}$  костной тканью – 50% за первые 4 часа после инъекции. Более высокое начальное поглощение по сравнению с моделью МКРЗ является важным отличием биораспределения в организме пациентов, проходящих лечение с использованием  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида. Две и три «камеры» для описания скелета, которые описывают поверхность кости и кост-

ную ткань, рассмотрены в обеих моделях. Первая «камера» характеризуется очень быстрым захватом  $^{223}\text{Ra}$  и дальнейшим переходом во вторую и третью «камеры», которые отличаются очень низкой скоростью вымывания. Разные скорости переходов этих «камер» означают, что  $^{223}\text{Ra}$  распределяется в разных костных структурах.

Механизм действия  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида у пациентов, страдающих мКРРПЖ, еще недостаточно изучен. В настоящее время имеется ограниченный набор клинических данных. Доклинические исследования на мышах показали, что радий встраивается в костный матрикс. Это поднимает вопросы о применимости рассмотренных моделей для определения доз в красном костном мозге без учета точного распределения  $^{223}\text{Ra}$  в кости. Предложенные модели предполагают равномерное распределение  $^{223}\text{Ra}$  в скелете и переоценивают поглощенную дозу в красном костном мозге. R. R. Hobbs, et al. [13], представили результаты работы, в которой смоделирована костная ткань с полостями, локализованная на поверхностях или в слоях трабекулярной кости. Результаты, полученные с использованием данной модели, существенно отличаются от расчетов, основанных на стандартной фракции удержания. S. J. Chittenden, et al. [46] предположили, что, вследствие короткого пробега альфа-частиц, основной вклад в поглощенную дозу в красном костном мозге вносит  $^{223}\text{Ra}$ , циркулирующий в крови, а  $^{223}\text{Ra}$  в поверхности кости – существенно меньший. Также предполагается, что поглощенная доза в красном костном мозге от альфа-частиц в костном матриксе ниже, чем от альфа-частиц на поверхности кости. Однако вопрос о влиянии локализации  $^{223}\text{Ra}$  на дозу для красного костного мозга еще не до конца изучен.

Показано, что количество введенного  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида (50–110 кБк/кг массы тела) не влияет на его биораспределение в организме [27, 45, 46].

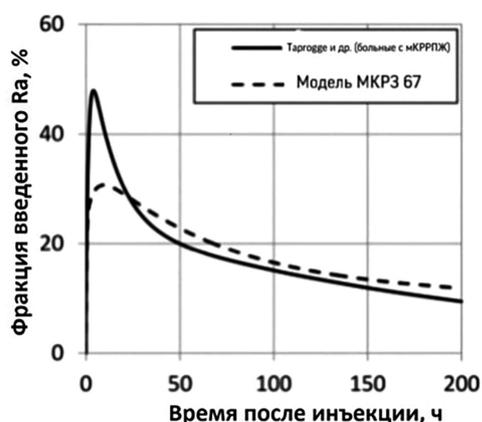


Рис. 7. Сравнение изменения содержания  $^{223}\text{Ra}$  в костной ткани со временем для двух моделей: сплошная линия – модель для больных мКРРПЖ (см. рис. 5); пунктирная линия – модель МКРЗ для здоровых людей (см. рис. 1 и 2)

Fig. 7. Comparison of the changes in the concentration of  $^{223}\text{Ra}$  in bone tissue with time for two models: solid line – model for the prostate cancer (see figure 5); dashed line – ICRP model for healthy individuals (see figures 1 and 2)

## ВЫВОДЫ

Изучение и моделирование биораспределения альфа-излучающих радионуклидов/радиофармпрепаратов в организме пациентов на текущий момент являются одним из основных направлений в радионуклидной терапии. Точная модель биораспределения радионуклидов необходима для адекватной оценки поглощенных доз как в органе-мишени, так и в остальных радиочувствительных органах и тканях.

В первую очередь, оценка поглощенных доз в органе-мишени необходима для планирования курса радионуклидной терапии. Практически все опубликованные данные о результатах применения  $^{223}\text{Ra}$  не включают в себя детализацию планов лечения (оценку необходимой поглощенной дозы в костных метастазах). В них представлены сведения о поглощенных дозах, полученные ретроспективно, по результатам радиометрии пациентов, которым уже был введен  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорид. Поглощенные дозы у различных пациентов отличаются на порядок [45]. Данный подход приемлем для проведения первой фазы клинических испытаний, но для внедрения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида в клиническую практику необходимы более точные оценки.

Сравнение диапазонов поглощенных доз в органах-мишенях (поверхность кости и красный костный мозг) между традиционно применявшимися бета-излучающими РФП ( $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ) и препаратами  $^{223}\text{Ra}$  показывает, что поглощенные дозы в данных органах при применении препаратов, содержащих  $^{223}\text{Ra}$ , до 10–15 раз выше по сравнению с бета-излучателями. Так, поглощенная доза в поверхности кости для бета-излучателей находится в диапазоне 2,6–7,6 Гр, а для препаратов  $^{223}\text{Ra}$  – 17,3–303,0 Гр [47]. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости тщательного подхода к планированию курса лечения для альфа-излучателей.

Также оценка поглощенных доз необходима для выполнения требований отечественных и зарубежных регулирующих документов в области радиационной безопасности в медицине [48, 49]. Так, согласно Федеральному закону № 3 [50], Нормам радиационной безопасности 99/2009, Основным санитарным правилам обеспечения радиационной безопасности 99/2010

и др., все пациенты должны быть проинформированы о предстоящей или уже полученной дозе облучения и о возможных последствиях данного облучения для здоровья. Данное требование в лучевой диагностике выполняется посредством расчета эффективных доз и радиационных рисков развития стохастических и наследственных эффектов. В лучевой и радионуклидной терапии оценка эффективной дозы невозможна в связи с тем, что данная величина используется для оценки последствий облучения в малых (до 200 мГр) дозах [51]. Вместо эффективных доз пациентам должны быть предоставлены величины поглощенных доз в основных радиочувствительных органах и тканях, а также рассчитанные на их основе радиационные риски [52]. Ретроспективная оценка поглощенных доз при радионуклидной терапии по результатам прямой радиометрии пациентов служит основой для контроля качества планирования курса лечения [53, 54, 55].

Рассмотренные в данной работе модели распределения  $^{223}\text{Ra}$ -дихлорида обладают одним существенным недостатком: весь красный костный мозг и поверхность кости представлены в виде единых камер. При терапии МКРПЖ радий будет специфически накапливаться в метастазах костной ткани, а не равномерно распределяться по всему скелету. Метастазы, как правило, занимают лишь ограниченный объем скелета. Таким образом, использование любой из рассмотренных моделей приведет как к значительной переоценке поглощенной дозы в здоровой части поверхности кости и красного костного мозга, так и к недооценке поглощенной дозы в метастазах. На текущий момент данная проблема еще не решена, что требует разработки новых усовершенствованных моделей. Данные модели должны быть основаны на модели J. Tarpogge, et al. [45], в которой скелет представлен в виде двух «камер»: поверхность кости и костная ткань, участвующая в обмене веществ. Данная модель обладает наилучшей сходимостью с экспериментальными данными. Однако необходима ее доработка с дополнением подмодели скелета двумя аналогичными «камерами» (поверхность кости и костная ткань, участвующая в обмене веществ) для симуляции костных метастаз. Это позволит адекватно учитывать крайне неравномерное распределение  $^{223}\text{Ra}$  и его тропность к метастатическим очагам.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприна, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприна, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
- Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы / под редакцией Д. А. Носова, Н. А. Воробьева, О. А. Гладкова [и др.] – DOI 10.18027/2224-5057-2016-4s2-343-352 // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 2. – С. 343-352.
- Рак предстательной железы / Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_325156](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325156) (дата обращения: 10.02.2020). – Текст : электронный.
- Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: A randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *The Lancet Oncology*. 2007; 8 (7): 587–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
- Kerr C. (223)Ra targets skeletal metastases and spares normal tissue. *The Lancet Oncology*. 2002; 3 (8): 453. DOI: 10.1016/S1470-2045(02)00835-5.
- Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Cancer*. 2012; 48 (5): 678–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.023.

7. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*. 2013; 63: 189–97. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.008.
8. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: Results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15 (7): 738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
9. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (5): 868–74. DOI: 10.1093/annonc/mdw065.
10. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alphanuclide emitters for targeted radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010; 51 (2): 311–28. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/51/2/311>.
11. Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature*. 1977; 266 (5603): 653–5. DOI: 10.1038/266653a0.
12. Hall E, Giaccia A. *Radiobiology for the radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
13. Hobbs RF, Song H, Watchman CJ, et al. A bone marrow toxicity model for Ra-223 alpha emitter radiopharmaceutical therapy. *Physics in Medicine and Biology*. 2012; 57 (10): 3207–22. DOI: 10.1088/0031-9155/57/10/3207.
14. Dauer LT, Mayer D. Applications of systematic error bounds to detection limits for practical counting. *Health Physics*. 1993; 65 (1): 89–91. DOI: 10.1097/00004032-199307000-00011.
15. ICRP Publication 107. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. *Annals of the ICRP*. 2008; 38 (3): 96. DOI: 10.1016/j.icrp.2008.10.004.
16. Dauer LT, Williamson MJ, 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; 106 (4): 494–504. DOI: 10.1097/hp.0b013e3182a82b37.
17. Loevinger R, Loevinger R, Budinger TF, et al. *MIRD Primer for absorbed dose calculations*. Revised Edition. New York. The Society of Nuclear Medicine. 1991.
18. Barrett PH, Bell BM, Cobelli C, et al. SAAM II: simulation, analysis, and modeling software for tracer and pharmacokinetic studies. *Metabolism*. 1998; 47 (4): 484–92. DOI: 10.1016/S0026-0495(98)90064-6.
19. ICRP Publication 128. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Annals of the ICRP*. 2015; 44 (2). DOI: 10.1177/2f0146645314558019.
20. Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students. In: Bailey DL, Humm JL, Todd-Pokropek A, VanAswegen A, editors. Vienna: IAEA; 2014.
21. Bolch WE, Eckerman EF, Sgouros G, et al. MIRD Pamphlet No. 21. A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry – standardization of nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009; 50 (3): 477–84. DOI: 10.2967/jnumed.108.056036.
22. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: The second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005; 46 (6): 1023–27.
23. 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 (3): 299–305. DOI: 10.1093/rpd/nct337.
24. 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; 40 (2): 207–12. DOI: 10.1007/s00259-012-2265-y.
25. ICRP, 1973. Alkaline Earth Metabolism in Adult Man. ICRP Publication 20. Pergamon Press, Oxford.
26. 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; 233 (3–4).
27. Leggett RW. A generic age-specific biokinetic model for calciumlike elements. *Radiation Protection Dosimetry*. 1992; 41 (2–4): 183–98. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a081254.
28. Harrison GE. Whole body retention of the alkaline earths in adult man. *Health Physics*. 1981; 40 (1): 95–9.
29. Schlenker RA, Keane T, Holtzman RB. The retention of Ra-226 in human soft tissue and bone; implications for the ICRP 20 alkaline earth model. *Health Physics*. 1982; 42 (5): 671–93. DOI: 10.1097/00004032-198205000-00010.
30. Parks NJ, Keane AT. Consideration of age-dependent radium retention in people on the basis of the beagle model. *Health Physics*. 1983; 44 (1): 103–12. DOI: 10.1097/00004032-198306001-00008.
31. Keane AT. 1987. Long-term loss of radium in 63 subjects exposed at ages 6 to 46. In: Age-related factors in radionuclide metabolism and dosimetry. Gerber GB, Metivier H, Smith H, editors. Proceedings of a workshop in Angers. Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers; 1986.
32. Lloyd RD, Mays CW, Taylor GN, et al. Radium-224 retention, distribution, and dosimetry in beagles. *Radiation Research*. 1982; 92 (2): 280–95. DOI: 10.2307/3576005.
33. Lloyd RD, Bruenger FW, Jones CW, et al. Retention in mature beagles injected at 5 years of age. *Radiation Research*. 1982; 94 (1): 210–216. DOI: 10.2307/3575876.
34. Lloyd RD, Bruenger FW, Mays CW, et al. Skeletal radon-to-radium ratios in neonatal, juvenile and mature beagles and in adult St. Bernards. *Health Physics*. 1983; 44 (1): 61–63.

35. Lloyd RD, Jones CW, Bruenger FW, et al. Radium retention and dosimetry in juvenile beagles. *Radiation Research*. 1983; 94 (2): 295-304. DOI: 10.2307/3575964.
36. Lloyd RD, Taylor GN, Jones CW, et al. Radium retention and dosimetry in the St. Bernard. *Radiation Research*. 1983; 95 (1): 150-7. DOI: 10.2307/3576080.
37. Parks NJ, Pool RR, Williams JR, et al. Age and dosage-level dependence of radium retention in beagles. *Radiation Research*. 1978; 75 (3): 617-32. DOI: 10.2307/3574848.
38. Newton D, Harrison GE, Kang C, et al. Metabolism of injected barium in six healthy men. *Health Physics*. 1991; 61(2): 191-201. DOI: 10.1097/00004032-199108000-00002.
39. ICRP, 2018. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. *Annals of the ICRP*. 46 (3-4). DOI: 10.1177/0146645317734963.
40. Radium-226: Concentration and distribution in human bone. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*. 1988; 8 (3): 224-5.
41. Atherton DR, Stover BJ, Mays C. Soft tissue retention of Ra-226 in the beagle. *Health Physics*. 1965; 11 (2): 101-8. DOI: 10.1097/00004032-196502000-00004.
42. Stark G. Studies on synthetic hydroxyapatite crystals with regard to metabolism of calcium, strontium, barium and radium in bone. The discrimination against calcium. *Biophysik*. 1968; 5 (1): 42-54. DOI: 10.1007/bf01388131.
43. Neuman WF. Blood-bone exchange. In: *Bone biodynamics*, Frost HM, editor. Boston, Little, Brown and Co.; 1964.
44. Maletskos CJ, Keane AT, Telles NC, et al. Retention and absorption of Ra-224 and Th-234 and some dosimetric considerations of Ra-224 in human beings. In: *Delayed effects of bone-seeking radionuclides*. Mays CW, Jee WSS, Lloyd RD, Stover BJ, Dougherty JH, Taylor GN, editors. Salt Lake City, UT, University of Utah Press; 1969.
45. Taprogge J, Murray I, Gear J, et al. 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; 105 (4): 1-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.07.022.
46. Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, 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; 56 (9): 1304-9. DOI: 10.2967/jnumed.115.157123.
47. Arsela P, Sara ER, Federica B, et al. Radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Efficacy and safety in clinical practice. *Oncology Letters*. 2019; 17 (2): 1467-76. DOI: 10.3892/ol.2018.9785.
48. International Atomic Energy Agency. *Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. GSR Part 3*. Vienna: IAEA; 2015.
49. International Atomic Energy Agency. *Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation. Specific Safety Guide № SSG-46*. Vienna: IAEA; 2018.
50. О радиационной безопасности населения. Федеральный закон №3-ФЗ : Принят Государственной Думой 5 декабря 1995 года.
51. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации Международной Комиссии по Радиационной защите от 2007 г. Пер. с англ. / под общей редакцией М. Ф. Киселева, Н. К. Шандалы. – Москва: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. – 312 с.
52. Контроль эффективных доз облучения пациентов при медицинских рентгенологических исследованиях. Методические указания МУ 2.6.1.2944-11. – Москва: Роспотребнадзор, 2011. – 40 с.
53. International Commission on Radiological Protection. *Radiological Protection in Ion Beam Radiotherapy*. ICRP Publication 127. *Annals of the ICRP*. 2014; 43 (4): 5-113. DOI: 10.1177/0146645314559144.
54. 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. DOI: 10.1016/j.icrp.2009.12.001.
55. Loreti G, Delis H, Healy B, et al. IAEA education and training activities in medical physics. *Medical physics international Journal*. 2015; 3 (2): 81-86. DOI: 10.1016/j.ejimp.2014.07.164.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чипига Лариса Александровна**, канд. техн. наук, научный сотрудник лаборатории РГМО Научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: larisa.chipiga@gmail.com

**Водоватов Александр Валерьевич**, канд. биол. наук, заведующий лабораторией РГМО Научно-исследовательского института радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vodovatoff@gmail.com

**Петрова Анна Евгеньевна**, студентка 5-го курса Международного государственного экологического института имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь; e-mail: anyapetrova2797@gmail.com

**Станжевский Андрей Алексеевич**, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: stanzhevsky@gmail.com

## ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Larisa A. Chipiga**, Ph.D. in Engineering Sciences, Researcher at the laboratory of radiation hygiene of medical organizations, 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; Researcher, A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia; e-mail: larisa.chipiga@gmail.com

**Alexander V. Vodovатов**, Ph.D. in Biological Sciences, Head of radiation hygiene of medical organizations, 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; e-mail: vodovatoff@gmail.com

**Anna E. Petrova**, student, International Sakharov Environmental Institute of Belarussian State University, Minsk, Republic of Belarus; e-mail: anyapetrova2797@gmail.com

**Andrey A. Stanzhevsky**, Doctor of Medicine (MD), Deputy Director for research, A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia; e-mail: stanzhevsky@gmail.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

# Evaluation of the $^{223}\text{Ra}$ -dichloride biodistribution models for the assessment of doses from internal exposure

©2020. L.A. Chipiga<sup>1,2</sup>, A.V. Vodovatov<sup>1</sup>, A.E. Petrova<sup>3</sup>, A.A. Stanzhevsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Saint Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup> International Sakharov Environmental Institute of Belarussian State University, Minsk, Republic of Belarus

\* e-mail: irh@niirg.ru

Received December 01, 2019;

Revised January 05, 2020;

Accepted March 10, 2020

Prostate cancer is the most common men urogenital tumor. For most patients with the disseminated neoplastic process in the prostate following hormonal therapy, the disease gradually progresses in the form of castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The use of  $^{223}\text{Ra}$  agents is aimed at the treatment of bone lesions as part of palliative therapy. Physical properties of  $^{223}\text{Ra}$  significantly complicate the require direct radiometry for patients with alpha emitters. Hence, the distribution of  $^{223}\text{Ra}$  in the body should be evaluated based on the dedicated biodistribution models. The aim of this study was to review and analyze the existing approaches to the evaluation of the biodistribution of  $^{223}\text{Ra}$  and its pharmaceutical forms ( $^{223}\text{Ra}$ -dichloride) for the further assessment of absorbed doses in radiosensitive organs and tissues. The study includes the mathematical models for the estimation of the absorbed doses in various organs and tissues of the body. A review of three different  $^{223}\text{Ra}$  biodistribution models is presented: two ICRP models for occupational exposure and a model based on the results of an experimental assessment of  $^{223}\text{Ra}$  distribution in patients with mCRPC. It was indicated that the latter model is in precision with the results of direct radiometry of patients. A significant drawback of all models is the simulation of the red bone marrow and bone surface as single chambers. During the radionuclide therapy  $^{223}\text{Ra}$  will specifically accumulate in bone metastases instead of being evenly distributed in the skeleton. Hence, the use of any of the reviewed models will lead both to a significant overestimation of the absorbed dose in a healthy part of the bone surface and red bone marrow, and to an underestimation of the absorbed dose in bone metastases. Currently this problem has not been solved. It requires the development of new improved models that consider the accumulation of  $^{223}\text{Ra}$  in a healthy part of the skeleton and in skeletal metastases.

**KEYWORDS:** radionuclide therapy;  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride; prostate cancer; biodistribution models; evaluation of absorbed doses; bone metastases