

Формулы Фармации. 2021. Т. 3, № 3. С. 48–61

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Научная статья

УДК 615.849.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf81118>

# Предварительная оценка доз облучения пациентов при проведении диагностических радионуклидных исследований с моноклональными антителами, меченными $^{89}\text{Zr}$

©2021. Л. А. Чипига<sup>1, 2, 3</sup>, А. Е. Петрова<sup>1</sup>, А. А. Мосунов<sup>4</sup>, Л. Н. Наурзбаева<sup>4</sup>, С. М. Кушнарченко<sup>4</sup>, Д. Д. Лаврешов<sup>4</sup>, А. В. Водоватов<sup>1, 5</sup>, А. А. Станжевский<sup>2</sup>, Д. Н. Майстренко<sup>2</sup>

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

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

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

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

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

Автор, ответственный за переписку:

Лариса Александровна Чипига, [chipiga.larisa@gmail.com](mailto:chipiga.larisa@gmail.com)

**АННОТАЦИЯ.** В связи с постоянно возрастающим использованием моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ , в клинической практике актуальным является изучение их фармакокинетики с определением на основании полученных данных поглощенных доз в опухолевых очагах, а также интактных органах и тканях и эффективных доз пациентов. В настоящее время существует ограниченное число работ, в которых приводятся дозы пациентов при проведении диагностических процедур с использованием моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ . В связи с этим целью данной работы являлась оценка, на основе опубликованных данных, биораспределения различных моноклональных антител (рамуцирумаб, трастузумаб, атезолизумаб), меченных  $^{89}\text{Zr}$ , с последующим расчетом поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях и эффективных доз пациентов.

На основе анализа экспериментальных данных о биораспределении моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ , для диагностики онкологических заболеваний, взятых из доступных источников и собственных оценок, был сделан вывод о противоречивости результатов определения поглощенных доз в органах и тканях и эффективных доз. Поглощенные дозы в органах, по данным разных источников, варьируют на порядок в рамках одного органа и достигают 440 мГр за процедуру. Эффективная доза варьирует от 3 до 112 мЗв за процедуру. Это может быть связано с различием в дизайне исследований, методах радиометрии и оценки доз. Сравнение с дозами, вычисленными на основе общей модели биораспределения моноклональных антител, демонстрирует возможность применения этой модели для грубой оценки доз внутреннего облучения пациентов. Однако для более точной оценки дозы для конкретного РФЛП необходима стандартизация подходов к определению внутренних доз облучения с использованием наиболее эффективных методологических решений и программных продуктов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:**  $^{89}\text{Zr}$ , моноклональные антитела, радиофармпрепараты, поглощенные дозы в органах, эффективная доза, рамуцирумаб, трастузумаб, атезолизумаб

## СОКРАЩЕНИЯ:

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография;

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты;

$T_{1/2}$  – период полураспада;

МКРЗ – Международная комиссия по радиологической защите;

КТ – компьютерная томография.

## ВВЕДЕНИЕ

Раннее выявление и дифференциальная диагностика опухолей, а также точная оценка их распространенности и своевременное определение эффективности лечебных мероприятий являлись одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии и лучевой визуализации [1]. В последние годы решение проблемы своевременной диагностики онкологических заболеваний в значительной степени связывают с развитием технологий ядерной медицины. Прежде всего с ПЭТ, позволяющей количественно оценивать состояние перфузии, метаболизма и рецепторного статуса различных органов и тканей, а также определять и своевременно выявлять функционально-морфологические нарушения, лежащие в основе развития опухолевого процесса [1, 2].

При этом развитие ПЭТ в настоящее время не столько связано с совершенствованием оборудования и программного обеспечения, сколько с синтезом и внедрением в практику новых, высокоэффективных радиофармацевтических лекарственных препаратов [3]. В последние годы большой интерес вызывает использование для ПЭТ-диагностики агентов полипептидной природы, меченных радионуклидами металлов и галогенов. В качестве антигенсвязывающей молекулы-предшественника РФЛП могут быть использованы одноцепочечные моноклональные антитела и их фрагменты [4, 5].

Моноклональные антитела представляют собой иммуноглобулины с определенной специфичностью, полученные из клеточной линии одного клона. Их биологическая активность характеризуется способностью специфично связываться с лигандом (известным под названием антиген) и может зависеть от иммунной эффекторной функции, такой как антитело-зависимая клеточная цитотоксичность и комплемент-зависимая цитотоксичность [5]. РФЛП на основе моноклональных антител могут успешно использоваться у пациентов с химиорезистентными распространенными формами онкологических заболеваний, в том числе в тех случаях, когда опухолевые очаги не чувствительны к воздействию неконъюгированных лекарственных антител [5, 6].

При выборе радионуклида для создания РФЛП на основе моноклональных антител и их фрагментов для достижения оптимального соотношения опухоль/фон на получаемых изображениях следует учитывать время полувыведения белка из организма человека и период полураспада изотопа [5, 7]. Так, интактные моноклональные антитела имеют достаточно продолжительное время удержания в организме человека (обычно несколько дней) вследствие медленного клиренса (скорости очищения плазмы крови). Поэтому при использовании РФЛП на основе моноклональных антител оптимального качества изображения можно добиться только в том случае, если проводить исследования через достаточно длительное время после введения в организм. Это исключает использование радионуклидов – эмиттеров позитронов с относительно коротким периодом полураспада, таких как  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2}=68$  минут) и  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2}=110$  минут) [5, 8].

Оптимальными для моноклональных антител, применяемых при радионуклидной диагностике он-

кологических заболеваний методом ПЭТ, являются радионуклиды с относительно длительным периодом физического полураспада. Прежде всего –  $^{89}\text{Zr}$  [9, 10]. Длительный период полураспада этого радионуклида ( $T_{1/2}=78,4$  часа) позволяет осуществлять транспортировку меченных им РФЛП на достаточно большие расстояния от места производства. Короткий пробег позитронов, образующихся при распаде  $^{89}\text{Zr}$ , в среде обеспечивает высокое пространственное разрешение получаемых ПЭТ-изображений. При этом  $^{89}\text{Zr}$  может эффективно использоваться на диагностическом этапе тераностической процедуры, образуя тераностическую пару с терапевтическим радионуклидом  $^{177}\text{Lu}$  [6].

В связи с постоянно возрастающим использованием моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ , в клинической практике актуальным является изучение их фармакокинетики с определением на основании полученных данных поглощенных доз в опухолевых очагах, а также интактных органах и тканях, и эффективных доз пациентов [11]. В настоящее время существует ограниченное число работ, в которых приводятся дозы пациентов при проведении диагностических процедур с использованием моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$  [6, 11, 12]. В работе Zhukovsky и др. [12] представлены расчеты доз интактных моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ , на основе данных и биокинетики моноклональных антител с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  из Публикации 128 МКРЗ [13]. При этом учитывалось, что распределение и скорости перехода между органами определяются моноклональным антителом и не зависят от радионуклида-метки. Использованная в работе Zhukovsky и др. камерная модель является обобщенной моделью распределения моноклональных антител и не учитывает специфики отдельных антител. Остальные работы основаны на ограниченных собственных данных авторов о биораспределении конкретных антител, полученных в ходе проведенных экспериментальных работ [6, 11].

Целью данной работы являлась оценка на основе опубликованных данных биораспределения различных моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ , с последующим расчетом поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях и эффективных доз пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки поглощенных в органах и тканях доз при введении пациентам РФЛП на основе  $^{89}\text{Zr}$  был произведен обзор публикаций с использованием системы PubMed Central, по ключевым словам «positron emission tomography», «nuclear medicine», « $^{89}\text{Zr}$ », «ramucirumab», «trastuzumab», «atezolizumab», «biodistribution», «absorbed dose», «effective dose». Для каждого источника оценивались следующие параметры: дизайн исследования, методика сбора и регистрации данных, результаты накопления РФЛП в очаге мишени и других органах и тканях. Основные характеристики методик сбора данных в отобранных исследованиях представлены в таблице 1.

Во всех исследованиях РФЛП вводились мышам через хвостовую вену, опухоли локализовались подкожно [11, 14–16], кроме работы Bensch F. и др. [17], в которой  $^{89}\text{Zr}$ -атезолизумаб вводился пациентам внутривенно. Первоначальная визуализация проводилась

с использованием ПЭТ путем статического сбора данных в заранее определенные моменты времени после инъекции без поправки на ослабление или рассеяние. Характеристики обследованных в работах опухолей представлены в таблице 2.

Данные во всех работах с животными были представлены в виде процента введенной активности на грамм

каждого органа (%ID/g), который рассчитывался путем деления концентрации активности в органе (МБк/г), полученной из накопления активности РФЛП в области интереса на ПЭТ-изображении, на общую введенную активность (МБк) [18, 19, 20].

В работе Bensch F. и др. [17] данные распределения были представлены как среднее стандартизованное

Характеристика экспериментальных выборок животных/пациентов

Табл. 1.

Characteristics of the experimental samples of animals/patients

Table 1.

РФЛП [Radiopharmaceutical]	Источник [Source]	Объект исследования [Object of study]	Дозировка РФЛП [Dosage of radiopharmaceutical]	Активность радионуклида в РФЛП [Radionuclide activity in a radiopharmaceutical]	Способ регистрации [Registration method]
<sup>89</sup> Zr-DF-рамудирумаб [ <sup>89</sup> Zr-DF-ramucirumab]	Li и др., 2019 [14]	Самцы голых бестимусных мышей (возрастом 4-5 недель; n=14 Envigo; Cambridge shire, UK) [Male athymic nude mouse (4-5 weeks in age; n=14; Envigo; Cambridge shire, UK)]	5–10 МБк на мышшь [MBq/mice]	432,9±114,7 МБк/мг [MBq/mg]	микроПЭТ/КТ (Siemens Medical Solutions USA, Inc.) [Inveon Micro-PET/CT scanner (Siemens Medical Solutions USA, Inc.)]
<sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab]	Holland и др., 2010 [15]	Самки бестимусных nu/nu мышей (NCRNU-M; 20–22 гр; возрастом 6–8 недель; n=32; Taconic Farms Inc.) [Female athymic nu/nu mice (NCRNU-M; 20–22 g; 6–8 weeks old; n=32; Taconic Farms Inc.)]	0,55–0,74 МБк на мышшь [MBq/mice]	195–497 МБк/мг [MBq/mg]	микроПЭТ Focus 120 [microPET Focus 120 rodent scanner (Concorde Microsystems)]
<sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб (случайный) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab (random)]			2,30±0,04 МБк на мышшь [MBq/mice]	279,10±28,11 МБк/мг [MBq/mg]	
<sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб (β-Gal) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab (β-Gal)]			2,2±0,02 МБк на мышшь [MBq/mice]	243,30±31,92 МБк/мг [MBq/mg]	
<sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб (endoS2) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab (endoS2)]	Kristensen и др., 2019 [16]	Самки NMRI голых мышей (возрастом 7 недель; n=44; Taconic, Denmark) [Female NMRI nude mice (7 weeks old; n=44; Taconic, Denmark)]	1,60±0,06 МБк на мышшь [MBq/mice]	178,11±16,38 МБк/мг [MBq/mg]	ПЭТ/КТ (Siemens, Germany) [Inveon Multimodality PET/CT scanner (Siemens, Germany)]
<sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб (endoS2-R) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab (endoS2-R)]			2,2±0,1 МБк на мышшь [MBq/mice]	169,40±54,48 МБк/мг [MBq/mg]	
<sup>89</sup> Zr-атезолизумаб [ <sup>89</sup> Zr-atezolizumab]	Bensch F. и др., 2018 [17]	Люди (n=22) [Humans (n=22)]	37 МБк на человека [MBq per human]	-*	64-х или 40-срезовые ПЭТ/КТ (Siemens) [Biograph mCT 64-slice PET/CT camera or a Biograph mCT 40-slice PET/CT camera (Siemens)]
<sup>89</sup> Zr-атезолизумаб [ <sup>89</sup> Zr-atezolizumab]	Moroz A. и др., 2018 [11]	Самцы иммунокомпетентных неповрежденных C57Bl/6J мышей и самцы бестимусных nu/nu мышей с ослабленным иммунитетом (возрастом 3–5 недель; n=8; Charles River) [Male immunocompetent intact C57Bl/6J mice and male immunocompromised athymic nu/nu mice (3–5 weeks old; n=8; Charles River)]	40–250 мкКи на мышшь [μCi per mice]	1,53 мкКи /мкг для B16 F10 и 2,17 мкКи /мкг для H1975 [μCi/μg]	ПЭТ/КТ (Inveon, Siemens Healthcare, Malvern, PA) [Small animal PET/CT scanner (Inveon, Siemens Healthcare, Malvern, PA)]

\*данные в источнике отсутствуют

\*data is absent

накопление в объеме интереса на ПЭТ-изображении, которое рассчитывалось как отношение концентрации активности в органе или ткани к введенной активности, отнесенной к массе тела [21]. Для определения абсолютной активности в органах и тканях использовали данные о массе животных с сайта производителя [22] и данные о массе человека [23].

Накопленная активность в органах определялась как интеграл от активности радионуклида по времени путем построения кривых накопления и выведения РФЛП в программном обеспечении (ПО) Origin Pro 2020 (OriginLab Corporation, Northhampton, MA, USA [24]).

Для преобразования накопленной активности в органах животных к накопленной активности в органах человека использовали метод Спарк и Идогана [18, 25].

Для оценки поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях человека использовали специализированное ПО IDAC-Dose 2 [26].

Дополнительно была проведена оценка эффективных доз на основании взвешивающих коэффициентов из Публикации МКРЗ 60 [27] и Публикации МКРЗ 103 [28]. Расчет эффективных доз проводился на единицу

вводимой активности (1 МБк) и отдельно за процедуру (70 МБк) [19, 29].

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка накопленных в органах активностей <sup>89</sup>Zr и оценка поглощенных доз в радиочувствительных органах и тканях представлены в таблице 3 и таблице 4 соответственно.

Наибольшие дозы были получены по данным доклинических исследований с препаратом <sup>89</sup>Zr-трастузумаб в работе Holland J. P. и др., выполненной в 2010 году [15]. Они оказались в среднем в 4-5 раз выше доз, полученных для того же препарата в работе Kristensen L. K. и др. в 2019 [16]. Наибольшие дозы в обоих работах определялись в сердце и печени. Также высокие относительно других радиочувствительных органов дозы отмечались в сердце и печени для препарата <sup>89</sup>Zr-рамуцирумаб по данным работы Li и др. [14].

Данные при клиническом исследовании препарата <sup>89</sup>Zr-атезолизумаб, опубликованном Bensch F. и др. [17], для всех радиочувствительных органов оказались в среднем на порядок ниже величин, полученных по данным доклинических исследований

Характеристика опухолей  
Characteristics of tumors

Табл. 2.  
Table 2.

РФЛП [Radiopharmaceutical]	Источник [Source]	Опухоль [Tumor]	Тип опухоли [Type of tumor]
<sup>89</sup> Zr-DF-рамуцирумаб [ <sup>89</sup> Zr-DF-ramucirumab]	Li и др., 2019 [14]	PC-3 LNCAP LAPC-4	Три линии клеток рака предстательной железы [Three prostate cancer cell lines]
<sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab]	Holland и др. 2010 [15]	BT-474	Линия клеток рака молочной железы [Breast cancer cell line]
<sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб (случайный) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab (random)]	Kristensen и др., 2019 [16]	SK-OV-3	Линия клеток рака яичников [Ovarian cancer cell line]
<sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб (β-Gal) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab (β-Gal)]			
<sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб (endoS2) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab (endoS2)]			
<sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб (endoS2-R) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab (endoS2-R)]	Bensch F. и др, 2018 [17]	NSCLC (Non-small-cell lung carcinoma)	Немелкоклеточный рак легкого [Non-small-cell lung carcinoma]
<sup>89</sup> Zr-атезолизумаб [ <sup>89</sup> Zr-atezolizumab]		TNBC (Triple Negative Breast Cancer)	Тройной негативный рак молочной железы [Triple Negative Breast Cancer]
<sup>89</sup> Zr-атезолизумаб [ <sup>89</sup> Zr-atezolizumab]	Moroz A. и др., 2018[11]	H1975	Модель немелкоклеточного рака легкого человека [Human Non-Small Cell Lung Cancer Model]
		B16-F10	Модель мышиной меланомы [Mice melanoma model]

в работе Moroz A. и др. [11]. При этом наибольшие дозы зафиксированы в печени, селезенке и почках.

Li и др. [14] были проведены исследования на модели голых мышей, несущих подкожный ксенотрансплантат различных клеток PrCa линии (PC-3, LNCAP и LAPC-4). Наибольшие поглощенные дозы по этим данным были получены для линии рака предстательной железы LNCAP (в среднем – выше на 30%), а наименьшие – для LAPC-4

(в среднем ниже на 25%). В дальнейшем, при сравнении использовали дозы, полученные для линии рака предстательной железы LNCAP.

В работе Kristensen L. K. и др. [16] было проведено сравнение доз для немеченого трастузумаба, DFO-трастузумаба (случайный), DFO-трастузумаба ( $\beta$ -Gal) и DFO-трастузумаба (endoS2). Наименьшие поглощенные дозы были получены для DFO-трастузумаба ( $\beta$ -Gal) (в среднем ниже на 5%). Наибольшие

Накопленная активность в органах при введении моноклонального антитела меченого  $^{89}\text{Zr}$

Табл. 3.

Accumulated activity of  $^{89}\text{Zr}$ -labeled monoclonal antibodies

Table 3.

Орган [Organ]	$^{89}\text{Zr}$ -рамуцирумаб [ $^{89}\text{Zr}$ -ramucirumab]			$^{89}\text{Zr}$ -трастузумаб [ $^{89}\text{Zr}$ -rastuzumab]					$^{89}\text{Zr}$ -атеволизумаб [ $^{89}\text{Zr}$ -atezolizumab]		
	Li и др., 2019, опухоль PC-3 [14] [PC-3 tumor]	Li и др., 2019, опухоль LNCAP [14] [LNCAP tumor]	Li и др., 2019, опухоль LAPC-3 [14] [LAPC-3 tumor]	Kristensen L. K. и др., 2019, случ. [16] [random]	Kristensen L. K. и др., 2019, $\beta$ -Gal [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2 [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2-R [16]	Holland J. P. и др., 2010 [15]	Bensch F. и др., 2018, NSCLC и TNBC [17]	Moroz A. и др., 2018, опухоль B15F10 [11] [tumor B15F10]	Moroz A. и др., 2018, опухоль H1975 [11] [tumor H1975]
	Интегральная активность, МБк*ч [Integral activity, MBq*h]										
Сердце [Heart]	1,67	1,81	1,52	3,53	3,91	7,90	2,36	17,84	·*	·*	·*
Селезенка [Spleen]	0,47	0,79	0,42	·*	·*	·*	·*	10,35	5,38	1,78	0,51
Печень [Liver]	5,97	4,42	4,75	2,12	7,70	9,40	7,07	17,23	27,78	4,83	1,45
Почки [Kidneys]	0,26	0,30	0,29	0,70	0,49	0,71	0,72	6,33	4,05	0,52	0,30
Мышцы [Muscle]	23,83	39,56	18,10	0,62	0,73	0,94	0,58	8,08	64,83	11,29	5,21
Легкие [Lungs]	·*	·*	·*	·*	·*	·*	·*	54,08	4,02	·*	·*
Тонкая кишка [Small Intestine]	·*	·*	·*	·*	·*	·*	·*	·*	10,73	2,03	0,74
Красный костный мозг [Red marrow]	·*	·*	·*	·*	·*	·*	·*	·*	13,06	·*	·*
Мозг [Brain]	·*	·*	·*	·*	·*	·*	·*	·*	1,00	·*	·*
Кости [Bone]	·*	·*	·*	·*	·*	·*	·*	23,25	23,36	·*	·*
Плазма [Blood]	·*	·*	·*	·*	·*	·*	·*	7,93	·*	·*	·*

\*данные в источнике отсутствуют

\*data is absent

Поглощенные дозы в органах и тканях, нормированные на 1 МБк введенной активности, после введения моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$

Табл. 4.

Absorbed doses in organs and tissues, normalized to 1 MBq of injected activity, after administration of  $^{89}\text{Zr}$ -labeled monoclonal antibodies

Table 4.

Орган [Organ]	$^{89}\text{Zr}$ -Ramucirumab			$^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab					$^{89}\text{Zr}$ -atezolizumab		
	Li и др., 2019, PC-3 [14]	Li и др., 2019, LNCAP [14]	Li и др., 2019, LAPC-3 [14]	Kristensen L. K. и др., 2019, random [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, $\beta$ -Gal [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2 [16]	Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2-R [16]	Holland J. P. и др., 2010 [15]	Bensch F. и др., 2018 [17]	Moroz A. и др., 2018, B15F10 [11]	Moroz A. и др., 2018, H1975 [11]
	Absorbed dose in $10^{-2}$ x mGy/MBq										
Надпочечники [Adrenals]	0,28	0,29	0,23	0,14	0,29	0,38	0,27	1,89	1,76	0,12	0,09
Мозг [Brain]	0,02	0,03	0,01	0	0	0,01	0	0,19	0,34	0	0

Молочная железа [Breast]	0,10	0,12	0,08	0,06	0,10	0,17	0,08	0,97	0,43	0,02	0,02
Бронхиолы [Bronchioles]	0,17	0,20	0,13	0,11	0,17	0,28	0,13	5,97	1,07	0,04	0,03
Толстый кишечник [Colon wall]	0,11	0,16	0,09	0,03	0,05	0,07	0,05	0,40	0,72	0,05	0,04
Дыхательная система [ET region]	0,06	0,10	0,05	0,01	0,01	0,02	0,01	0,35	0,43	0,01	0,01
Стенка желчного пузыря [Gallbladder wall]	0,40	0,34	0,31	0,16	0,46	0,58	0,42	1,63	2,09	0,14	0,09
Стенка сердца [Heart wall]	0,56	0,61	0,49	0,96	1,12	2,18	0,70	6,57	0,77	0,04	0,03
Почки [Kidneys]	0,25	0,29	0,22	0,24	0,27	0,38	0,32	2,62	2,18	0,18	0,13
Нисходящая ободочная кишка [Left colon wall]	0,10	0,14	0,08	0,02	0,04	0,06	0,04	0,44	0,73	0,05	0,04
Печень [Liver]	0,53	0,45	0,43	0,21	0,65	0,82	0,59	2,32	2,60	0,17	0,11
Лёгкие [Lung]	0,17	0,21	0,14	0,14	0,20	0,34	0,14	5,32	0,97	0,04	0,03
Лимфатические узлы [Lymphatic nodes]	0,13	0,18	0,11	0,06	0,10	0,16	0,08	1,02	0,73	0,04	0,04
Мышцы [Muscle]	0,19	0,30	0,15	0,02	0,03	0,05	0,03	0,40	0,70	0,04	0,04
Пищевод [Oesophagus]	0,20	0,23	0,16	0,18	0,24	0,43	0,17	2,29	0,84	0,04	0,03
Слизистая оболочка полости рта [Oral mucosa]	0,06	0,10	0,05	0,01	0,02	0,03	0,01	0,35	0,39	0,01	0,01
Яичники [Ovaries]	0,06	0,10	0,05	0,01	0,01	0,01	0,01	0,11	0,35	0,02	0,02
Поджелудочная железа [Pancreas]	0,20	0,21	0,17	0,09	0,21	0,28	0,19	1,11	1,47	0,11	0,08
Предстательная железа [Prostate]	0,05	0,09	0,04	0	0,01	0,01	0,01	0,07	0,23	0,01	0,01
Стенки сигмовидной и прямой кишки [Recto-sigmoid colon wall]	0,10	0,16	0,07	0,01	0,01	0,01	0,01	0,18	0,56	0,03	0,03
Красный костный мозг [Red (active) bone marrow]	0,13	0,18	0,11	0,04	0,07	0,11	0,06	1,01	1,19	0,04	0,03
Слепая кишка и восходящая ободочная кишка [Right colon wall]	0,13	0,17	0,10	0,04	0,08	0,10	0,07	0,45	0,78	0,05	0,04
Слюнные железы [Salivary glands]	0,06	0,10	0,05	0,01	0,01	0,02	0,01	0,30	0,36	0,01	0,01
Кожа [Skin]	0,06	0,09	0,05	0,01	0,02	0,03	0,02	0,25	0,33	0,01	0,01
Стенка тонкой кишки [Small intestine wall]	0,11	0,15	0,09	0,03	0,05	0,08	0,05	0,47	1,28	0,09	0,07
Селезенка [Spleen]	0,35	0,54	0,31	0,07	0,10	0,17	0,09	6,32	3,34	0,27	0,25
Стенка желудка [Stomach wall]	0,19	0,21	0,16	0,11	0,20	0,29	0,16	1,55	1,17	0,08	0,06
Яички [Testes]	0,04	0,07	0,03	0	0	0	0	0,04	0,14	0,01	0,01
Тимус [Thymus]	0,12	0,16	0,10	0,11	0,13	0,24	0,09	1,75	0,56	0,02	0,02
Щитовидная железа [Thyroid]	0,10	0,14	0,08	0,03	0,04	0,07	0,03	0,85	0,49	0,02	0,02
Мочеточники [Ureters]	0,12	0,17	0,10	0,04	0,06	0,08	0,06	0,46	0,96	0,06	0,05
Стенка мочевого пузыря [Urinary bladder wall]	0,09	0,15	0,07	0,01	0,01	0,01	0,01	0,16	0,53	0,03	0,03
Матка/шейка матки [Uterus/cervix]	0,06	0,09	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,08	0,35	0,02	0,02

– для DFO-трастузумаба (endoS2) (в среднем выше на 24%), которые и были использованы далее в работе при сравнении.

Исследования Moroz и др. [11] проводились для интактных самцов мышей на модели немелкоклеточного рака легкого человека H1975 и модели мышинной меланомы B15-F10. При этом выяснили, что дозы, полученные для модели B15-F10, оказались в сред-

нем на 7% выше, по сравнению с дозами для модели H1975, и были использованы далее в работе при сравнении.

На основании полученных доз в органах и тканях были посчитаны эффективные дозы с использованием взвешивающих коэффициентов из Публикации МКРЗ 60 [27] и Публикации МКРЗ 103 [28] (Табл. 5).

Эффективные дозы, согласно Публикации МКРЗ 60 [27] и Публикации МКРЗ 103 [28]  
Effective doses according to ICRP Publication 60 [27] and ICRP Publication 103 [28]

Табл. 5.

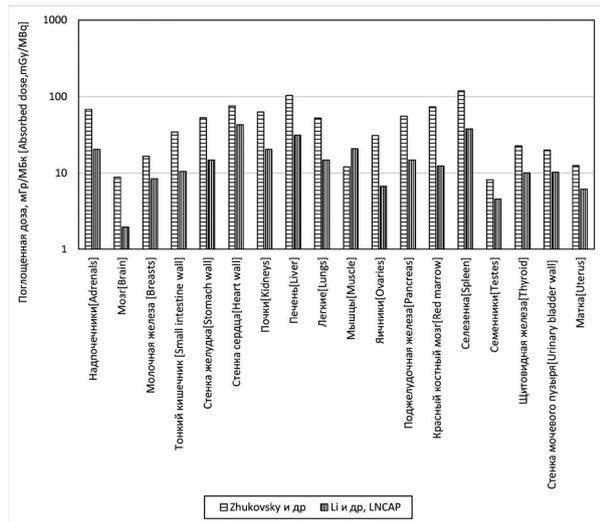
Table 5.

	Эффективные дозы [Effective dose]			
	Публикация МКРЗ 60 1 МБк [Publication ICRP 60 1 MBq]	Публикация МКРЗ 103 1 МБк [Publication ICRP 103 1MBq]	Публикация МКРЗ 60 за процедуру (70 МБк) [CRP publication 60 per examination (70 MBq)]	Публикация МКРЗ 103 за процедуру (70 МБк) [CRP publication 103 per examination (70 MBq)]
Li и др., 2019, PC-3 [14] <sup>89</sup> Zr-DF-рамуцирумаб [ <sup>89</sup> Zr-DF-ramucirumab]	0,14	0,15	10,02	10,75
Li и др., 2019, LNCAP [14] <sup>89</sup> Zr-DF-рамуцирумаб [ <sup>89</sup> Zr-DF-ramucirumab]	0,18	0,19	12,34	13,09
Li и др., 2019, LAPC-3 [14] <sup>89</sup> Zr- DF-рамуцирумаб [ <sup>89</sup> Zr-DF-ramucirumab]	0,12	0,13	8,22	8,85
Kristensen L. K. и др., 2019, random [16] <sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб (случайный) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab (random)]	0,07	0,08	4,77	5,79
Kristensen L. K. и др., 2019, β-Gal [16] <sup>89</sup> Zr-DFO-трастузумаб (β-Gal) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-tras- tuzumab (β-Gal)]	0,12	0,14	8,54	9,82
Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2 [16] <sup>89</sup> Zr- DFO-трастузумаб (en- doS2) [ <sup>89</sup> Zr-DFO-tras- tuzumab (endoS2)]	0,18	0,22	12,80	15,23
Kristensen L. K. и др., 2019, endoS2-R [16] <sup>89</sup> Zr- DFO-трастузумаб (en- doS2-R) [ <sup>89</sup> Zr -DFO-tras- tuzumab (endoS2-R)]	0,10	0,11	7,03	7,94
Holland J. P. и др., 2010 [15] <sup>89</sup> Zr- DFO-трастузумаб [ <sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab]	1,43	1,60	99,96	111,76
Bensch F. и др., 2018 [17] <sup>89</sup> Zr-атезолизумаб [ <sup>89</sup> Zr-atezolizumab]	0,86	0,90	59,95	63,30
Moroz A. и др., 2018, B15F10 [11] <sup>89</sup> Zr-атезолизумаб [ <sup>89</sup> Zr-atezolizumab]	0,05	0,05	3,31	3,51
Moroz A. и др., 2018, H1975 [11] <sup>89</sup> Zr-атезолизумаб [ <sup>89</sup> Zr-atezolizumab]	0,04	0,04	2,58	2,75

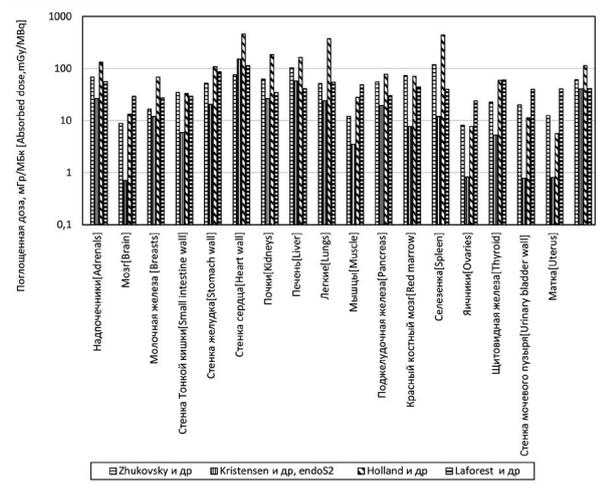
**ОБСУЖДЕНИЕ**

Согласно проводимым клиническим исследованиям моноклональных антител, меченных <sup>89</sup>Zr, пациентам вводят активность в диапазоне от 45 до 88 МБк [17, 29]. В настоящей работе, на основании проведенных расчетов, были оценены дозы пациентов за диагностическую процедуру с учетом введения 70 МБк (рис. 1–3). Результаты показали, что дозы в радиочувствительных органах и тканях варьируют от 0,7 мГр (яички по данным из работы Mogoз и др. [11]) до 440 мГр (селезенка по данным из работы Holland J. P. и др. [15]).

Полученные в работе поглощенные дозы для разных моноклональных антител, меченных <sup>89</sup>Zr, были сопоставлены с дозами, полученными в других работах.



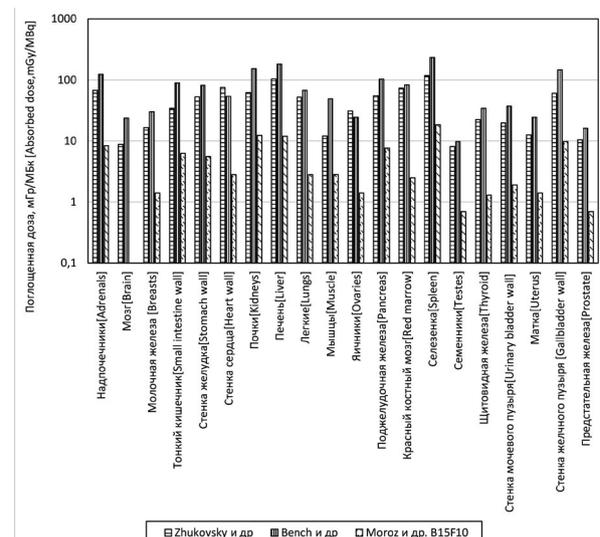
**Рис. 1. Поглощенные дозы в органах и тканях пациентов при проведении диагностического исследования с <sup>89</sup>Zr-рамуцирумабом (70 МБк), полученные в разных работах**  
**Fig. 1. Absorbed doses in organs and tissues of patients during a diagnostic examination with <sup>89</sup>Zr-ramucirumab (70 MBq), obtained in different studies**



**Рис. 2. Поглощенные дозы в органах и тканях пациентов при проведении диагностического исследования с <sup>89</sup>Zr-трастазумабом (70 МБк), полученные в разных работах**  
**Fig. 2. Absorbed doses in organs and tissues of patients during a diagnostic examination with <sup>89</sup>Zr-trastuzumab (70 MBq), obtained in different studies**

Сравнение поглощенных доз, полученных в настоящей работе для <sup>89</sup>Zr-рамуцирумаба, с дозами из работы Zhukovsky и др. [12] представлены на рисунке 1. Полученные в настоящей работе дозы, основанные на биораспределении этого препарата у мышей [14], для всех радиочувствительных органов и тканей, кроме мышц, оказались ниже, иногда – до 90%. Обратный результат был получен при сравнении этих же доз с поглощенными дозами, представленными в работе Meuer и др. [30] для мышей с раком молочной железы. Они оказались на 90–95% выше. Этот факт может объясняться разными моделями опухолей, исследованных в двух работах (модель рака предстательной железы и рака молочной железы), а также разными методиками радиометрии.

Поглощенные дозы от <sup>89</sup>Zr-трастазумаба, полученные в настоящей работе на основании данных биораспределения у мышей с линиями клеток рака яичников и рака молочной железы [15, 16], были сопоставлены с дозами из работы Zhukovsky и др. [12] для общей модели антител, а также с дозами, полученными в работе Lanforest и др. [29] для женщин с HER2-положительным раком молочной железы (рис. 2). Поглощенные дозы в работах Zhukovsky и др. и Lanforest и др. оказались для большинства органов выше на 30–100% по сравнению с дозами, полученными в настоящей работе на основании данных биораспределения <sup>89</sup>Zr-трастазумаба из работы Kristensen и др. [16]. Данные различия могут быть связаны с тем, что в работе Lanforest и др. оценка поглощенных доз проводилась для женщин с HER2-положительным раком молочной железы, в то время как в работе Kristensen и др. [16] – для мышей с раком яичников, и соответственно, разными камерами накопления и скоростями перехода. Еще большие дозы для таких органов, как надпочечники, молочная железа, поджелудочная железа, красный костный мозг, желудок, селезенка, тимус, легкие, желчный пузырь и сердце



**Рис. 3. Поглощенные дозы в органах и тканях пациентов при проведении диагностического исследования с <sup>89</sup>Zr-атезолизумабом (70 МБк), полученные в разных работах**  
**Fig. 3. Absorbed doses in organs and tissues of patients during a diagnostic examination with <sup>89</sup>Zr-atezolizumab (70 MBq), obtained in different studies**

были определены в настоящей работе на основании данных о биораспределении  $^{89}\text{Zr}$ -трастазумаба из работы Holland и др. [15]. При этом расхождения доз в сердце и селезенке было более чем в пять раз, а в легких отмечалось превышение в десять раз. Столь высокие расхождения могут быть связаны с различием в чувствительности и точности методик проведения радиометрии для оценки биораспределения РФЛП с ксенотрансплантатами опухоли.

Поглощенные дозы в органах и тканях, полученные в настоящей работе для  $^{89}\text{Zr}$ -атезолизумаба по данным биораспределения из работы Mогоz и др. [11] для интактных самцов мышей на модели немелкоклеточного рака легкого человека (рис. 3), оказались почти для всех органов в два раза ниже по сравнению с дозами, определенными по общей модели для моноклональных антител из работы Zhukovsky и др. [12]. Необходимо отметить, что еще большие дозы (в 4-5 раз выше) были определены по данным биораспределения  $^{89}\text{Zr}$ -атезолизумаба из клинического исследования, основанного на 25 пациентах с метастатическим раком мочевого пузыря, немелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы, представленного в работе Bensch и др. [17].

Эффективные дозы, полученные на основании Публикации 103 МКРЗ, оказались до 10% выше доз, полученных на основании Публикации 60 МКРЗ. Оценка эффективных доз пациентов при введении моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ , на основании разных источников, демонстрирует разброс до порядка. Наибольшее значение дозы – 1,6 мЗв при введении 1 МБк – было определено на основании данных биораспределения  $^{89}\text{Zr}$ -трастазумаба из работы Holland J. P. и др. [15]. Наименьшее значение дозы – 0,4 мЗв – определено по данным биораспределения  $^{89}\text{Zr}$ -атезолизумаба из работы Mогоz и др. [11]. Эффективные дозы, полученные за процедуру (70 МБк), на основании этих данных, варьируют от 3 мЗв до 112 мЗв для разных моноклональных антител: 8–11 мЗв для  $^{89}\text{Zr}$ -рамуцирумаба; 8–112 мЗв для  $^{89}\text{Zr}$ -трастазумаба; 3–63 мЗв для  $^{89}\text{Zr}$ -атезолизумаба. При этом эффективная доза за процедуру, определенная на основании органных доз из работы Zhukovsky и др. [12] с использованием общей модели биораспределения моноклональных антител, оказалась 42 мЗв, что входит в определенный в настоящей работе диапазон эффективных доз для обследованных моноклональных антител, определенный на основании экспериментальных данных, однако может приводить к завышению дозы до пяти раз для  $^{89}\text{Zr}$ -рамуцирумаба.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гранов А. М. Позитронная эмиссионная томография: руководство для врачей / под редакцией А. М. Гранова и Л. А. Тютина. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. – 368 с.
2. Гранов А. М. Разработка и внедрение в клиническую практику новых туморотропных радиофармпрепаратов – важнейший аспект использования достижений ядерной медицины в онкологической клинике / А. М. Гранов, Л. А. Тютин, А. А. Станжевский [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – № 4. – С. 11–21.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе на основании данных доклинических и клинических исследований были определены поглощенные дозы в органах и тканях и эффективные дозы у пациентов при использовании меченных  $^{89}\text{Zr}$  моноклональных антител к различным опухолевым антигенам. Проведено сравнение с дозами, определенными на основании общей модели биораспределения моноклональных антител.

На основе анализа доступных источников и собственных оценок доз можно сделать вывод о противоречивости результатов определения поглощенных в органах и тканях и эффективных доз у пациентов при использовании для диагностики онкологических заболеваний моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ . При этом поглощенные дозы, по данным разных источников, варьируют в пределах порядка в рамках одного органа и достигают 440 мГр за процедуру. Эффективная доза варьируется от 3 до 112 мЗв за процедуру. Это может быть связано с различием в дизайне исследований, методах радиометрии и оценки доз. Погрешность (вплоть до порядка) при оценке доз внутреннего облучения пациентов при проведении диагностических исследований с применением моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ .

Также необходимо отметить крайне ограниченные данные клинических исследований о биораспределении моноклональных антител у пациентов. В связи с этим оценки доз, проведенные в настоящей работе, в основном, основаны на биораспределении у мышей с моделями различных опухолей. Значения доз, определенные с применением общей модели биораспределения моноклональных антител, в основном, находятся в рамках доз, определенных для обследованного в настоящей работе набора моноклональных антител, что демонстрирует возможность использования данной модели для грубой оценки доз внутреннего облучения пациентов. Для более точной и специфической оценки доз пациентов при введении моноклональных антител, меченных  $^{89}\text{Zr}$ , необходима стандартизация подходов к определению внутренних доз облучения с использованием наиболее эффективных методологических решений и программных продуктов, а также проведение дальнейших исследований в данном направлении, в том числе в условиях клинического применения диагностических РФЛП на основе моноклональных антител.

3. Positron emission tomography / eds. Granov A., Tyutin L., Schwarz Th. Heidelberg: Springer; 2013. 384 p.

4. Vallabhajosula S. Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. Berlin; New York: Springer-Verlag; 2009. 371 p.

5. Heskamp S., Raavé R., Boerman O., et al.  $^{89}\text{Zr}$ -Immuno-Positron Emission Tomography in Oncology: State-of-the-Art  $^{89}\text{Zr}$  Radiochemistry. Bioconj. Chem. 2017;28(9):2211-2223. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00325>.

6. Чернов В. И. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы / В. И. Чернов, О. Д. Брагина, И. Г. Синишкин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 1. – С. 24–30.
7. Kendi A. T., Moncayo V. M., Nye J. A., et al. Radionuclide Therapies in Molecular Imaging and Precision Medicine // *PET Clin.* 2017. Vol. 12, no. 1. P. 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2016.08.006>.
8. Dijkers E. C., Kosterink J. G., Rademaker A. P., et al. Development and Characterization of Clinical-Grade  $^{89}\text{Zr}$ -Trastuzumab for HER2/neu ImmunoPET Imaging // *J Nucl Med.* 2009. Vol. 50, no. 6. P. 974–981. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060392>.
9. Verel I., Visser G. W. M., Boellaard R., et al.  $^{89}\text{Zr}$  immuno-PET: comprehensive procedures for the production of  $^{89}\text{Zr}$  labeled monoclonal antibodies // *J Nucl Med.* 2003. Vol. 44, no. 8. P. 1271–1281.
10. Brandt M., Cardinale J., Aulsebrook M. L., et al. An Overview of PET Radiochemistry, Part 2: Radiometals // *J. Nucl. Med.* 2018. Vol. 10. P. 1500–1506. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.190801>.
11. Moroz A. A., Chia-Yin L., Wang Y., et al. Preclinical Assessment of  $^{89}\text{Zr}$ -atezolizumab Identifies A Requirement For Carrier Added Formulations Not Observed With  $^{89}\text{Zr}$ -C4 // *Bioconj Chem.* 2018. Vol. 29, no. 10. P. 3476–3482. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00632>.
12. Zhukovsky M. V., Zakaly H. M. H. dose coefficients for monoclonal antibodies and antibody fragments labeled by zirconium-89 // *Rad. Applic.* 2018. Vol. 3, no. 2. P. 152–158. <https://doi.org/10.21175/RadJ.2018.03.026>.
13. ICRP Publication 128. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances // *Ann ICRP.* 2015. Vol. 44, 2 Suppl. P. 7–321. <https://doi.org/10.1177/0146645314558019>.
14. Li M., Dawei J., Todd E., et al. Immuno-PET imaging of VEGFR-2 expression in prostate cancer with  $^{89}\text{Zr}$ -labeled ramucirumab // *J Cancer Res.* 2019. Vol. 9, no. 9. P. 2037–2046.
15. Holland J. P., Caldas-Lopes E., Divilov V., et al. Measuring the Pharmacodynamic Effects of a Novel Hsp90 Inhibitor on HER2/neu Expression in Mice Using  $^{89}\text{Zr}$ -DFO-Trastuzumab // *PLoS ONE.* 2010. Vol. 5, no. 1. P. e8859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008859>.
16. Kristensen L. K., Christensen C., Jensen M. M., et al. Site-specifically labeled  $^{89}\text{Zr}$ -DFO-trastuzumab improves immuno-reactivity and tumor uptake for immuno-PET in a subcutaneous HER2-positive xenograft mouse model // *Theranostics.* 2019. Vol. 9, no. 15. P. 4409–4420. <https://doi.org/10.7150/thno.32883>.
17. Bensch F., van der Veen E. L., Lub-de Hooge M. N., et al.  $^{89}\text{Zr}$ -atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer // *Nature Medicine.* 2018. Vol. 24, no. 12. P. 1852–1858. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0255-8>.
18. Shanehazzadeh S., Lahooti A., Shirmardi S. P., et al. Comparison of estimated human effective dose of  $^{67}\text{Ga}$ - and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled bombesin based on distribution data in mice // *J Radioanal Nucl Chem.* 2015, Vol. 305. P. 513–520. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-3995-7>.
19. Shanehazzadeh S., Lahooti A., Yousefnia H., et al. Comparison of estimated human dose of  $^{68}\text{Ga}$ -MAA with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA based on rat data // *Ann Nucl Med.* 2015. Vol. 29, no. 8. P. 745. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-0997-z>.
20. Shanehazzadeh S., Yousefnia H., Jalilian A. R., et al. Estimated human absorbed dose for  $^{68}\text{Ga}$ -ECC based on mice data: comparison with  $^{67}\text{Ga}$ -ECC // *Ann Nucl Med.* 2015. Vol. 29, no. 6. P. 475–481. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-0967-5>.
21. Standardized uptake value. Wikipedia. 2021. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Standardized\\_uptake\\_value](https://en.wikipedia.org/wiki/Standardized_uptake_value).
22. NCr nude. TACONIC. 2021. URL: <https://www.taconic.com/mouse-model/ncr-nude>.
23. ICRP Publication 110. Adult Reference Computational Phantoms // *Ann. ICRP.* 2009. Vol. 39, no. 2.
24. Trial version of Origin/Origin Pro. OriginLab. 2021. URL: <https://www.originlab.com/demodownload.aspx>.
25. Erbslöh-Möller B., Dumas A., Roth D., et al. Furosemide- $^{131}\text{I}$ -hippuran renography after angiotensin-converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension // *Am J Med.* 1991. Vol. 90, no. 1. P. 23–29. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90502-o](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90502-o).
26. Andersson M., Johansson L., Eckerman K., et al. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms // *EJNMMI Research.* 2017. Vol. 7, no. 1. P. 88. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0339-3>.
27. ICRP Publication 60. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // *Ann ICRP.* 1991. Vol. 21, no. 1–3.
28. ICRP Publication 103. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (Users Edition) // *Ann ICRP.* 2007. Vol. 37, no. 2–4.
29. Laforest R., Lapi S. E., Oyama R., et al. [ $^{89}\text{Zr}$ ] Trastuzumab: Evaluation of Radiation Dosimetry, Safety, and Optimal Imaging Parameters in Women with HER2-Positive Breast Cancer // *Mol Imaging Biol.* 2016. Vol. 18, no. 6. P. 952–959. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0951-z>.
30. Meyer J. P., Edwards K. J., Kozlowski P., et al. Selective Imaging of VEGFR-1 and VEGFR-2 Using  $^{89}\text{Zr}$ -Labeled Single-Chain VEGF Mutants // *J Nucl Med.* 2016. Vol. 57, no. 11. P. 1811–1816. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173237>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лариса Александровна Чипига** – канд. техн. наук, научный сотрудник лаборатории РГМО Научно-исследовательского института радиационной гигиены им. профессора П. В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, [larisa.chipiga@gmail.com](mailto:larisa.chipiga@gmail.com)

**Анна Евгеньевна Петрова** – младший научный сотрудник Научно-исследовательского института радиационной гигиены им. профессора П. В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия, [anupetrova2797@gmail.com](mailto:anupetrova2797@gmail.com)

**Артем Алексеевич Мосунов** – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, [zawq2000@gmail.com](mailto:zawq2000@gmail.com)

**Лаура Талгатовна Наурзбаева** – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, [naurzbaeva.laura@gmail.com](mailto:naurzbaeva.laura@gmail.com)

**Станислав Михайлович Кушнаренко** – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, [arichikaaris@mail.ru](mailto:arichikaaris@mail.ru)

**Дмитрий Денисович Лаврешов** – студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, [ldd99@mail.ru](mailto:ldd99@mail.ru)

**Александр Валерьевич Водоватов** – канд. биол. наук, заведующий лабораторией РГМО Научно-исследовательского института радиационной гигиены им. профессора П. В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры гигиены Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия, [vodovatofff@gmail.com](mailto:vodovatofff@gmail.com)

**Андрей Алексеевич Станжевский** – д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, [stanzhevsky@gmail.com](mailto:stanzhevsky@gmail.com)

**Дмитрий Николаевич Майстренко** – д-р мед. наук, директор по научной работе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, [info@rrcrst.ru](mailto:info@rrcrst.ru)

**Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.**

Статья поступила в редакцию 25.09.2021 г., одобрена после рецензирования 30.09.2021 г., принята к публикации 18.10.2021 г.

# Preliminary evaluation of patient radiation doses during radionuclide diagnostic with monoclonal antibodies labeled with $^{89}\text{Zr}$

©2021. L. A. Chipiga<sup>1,2,3</sup>, A. E. Petrova<sup>1</sup>, A. A. Mosunov<sup>4</sup>, L. N. Naurzbayeva<sup>4</sup>, S. M. Kushnarenko<sup>4</sup>, D. D. Lavreshov<sup>4</sup>, A. V. Vodovatov<sup>1,5</sup>, A. A. Stanzhevskiy<sup>2</sup>, D. N. Maystrenko<sup>2</sup>

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

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

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

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

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

Corresponding author: L. A. Chipiga, chipiga.larisa@gmail.com

**ABSTRACT.** In connection with the constantly increasing use of monoclonal antibodies labeled with  $^{89}\text{Zr}$ , in clinical practice, it is urgent to study their pharmacokinetics with the determination, based on the data obtained, of absorbed doses in tumor foci, as well as intact organs and tissues, and effective doses of patients. To date, there are a limited number of studies that provide patient doses for diagnostic examinations using  $^{89}\text{Zr}$ -labeled monoclonal antibodies. In this regard, the purpose of this work was to assess the biodistribution of various monoclonal antibodies (ramucirumab, trastuzumab, atezolizumab) labeled with  $^{89}\text{Zr}$ , based on published data, with subsequent calculation of absorbed doses in radiosensitive organs and tissues and effective doses of patients.

Based on the analysis of experimental data on the biodistribution of monoclonal antibodies labeled with  $^{89}\text{Zr}$  for the diagnosis of oncological diseases from the available literature sources and our own assessments, it has been concluded that the results of the determination of absorbed in organs and tissues and effective doses are inconsistent. The absorbed doses in organs, according to different literature sources, vary up to an order of magnitude within one organ and reach 440 mGy per examination, the effective dose varies from 3 to 112 mSv per examination. This may be due to differences in study design, radiometry and dose assessment methods. Comparison with doses obtained on the basis of a general model of biodistribution of monoclonal antibodies demonstrates the possibility of using this model for a rough estimate of internal doses of patients. However, for a more accurate assessment, it is necessary to standardize approaches to the determination of internal radiation doses using the most effective methodological solutions and software products.

**KEYWORDS:**  $^{89}\text{Zr}$ , monoclonal antibodies, radiopharmaceuticals, absorbed doses in organs, effective dose, ramucirumab, trastuzumab, atezolizumab

## REFERENCES

1. Granov A. M., Tyutin L. A., eds. Positron emission tomography: guideline for doctors. Saint Petersburg: Foliant; 2008. 368 p. (In Russ.).
2. Granov A. M., Tyutin L. A., Stanzhevskiy A. A., et al. Development and introduction into the clinical practice of new tumorotropic radiopharmaceuticals – a key aspect of the use of nuclear medicine in oncology. *Luhevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2012;(4):11–21. (In Russ.).
3. Granov A., Tyutin L., Schwarz Th., eds. Positron emission tomography. Heidelberg: Springer; 2013. 384 p.
4. Vallabhajosula S. Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. Berlin; New York: Springer-Verlag; 2009. 371 p.
5. Heskamp S., Raavé R., Boerman O., et al.  $^{89}\text{Zr}$ -Immuno-Positron Emission Tomography in Oncology: State-of-the-Art  $^{89}\text{Zr}$  Radiochemistry. *Bioconjug. Chem*. 2017;28(9):2211–2223. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00325>.
6. Chernov V. I., Bragina O. D., Sinilkin I. G., et al. Radioimmunotherapy: Current state of the problem. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2016;62(1):24–30. (In Russ.).
7. Kendi A. T., Moncayo V. M., Nye J. A., et al. Radionuclide Therapies in Molecular Imaging and Precision Medicine. *PET Clin*. 2017;12(1):93–103. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2016.08.006>.
8. Dijkers E. C., Kosterink J. G., Rademaker A. P., et al. Development and Characterization of Clinical-Grade

- <sup>89</sup>Zr-Trastuzumab for HER2/neu ImmunoPET Imaging. *J Nucl Med.* 2009;50(6):974–981. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060392>.
9. Verel I., Visser G. W. M., Boellaard R., et al. <sup>89</sup>Zr immuno-PET: comprehensive procedures for the production of <sup>89</sup>Zr labeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1271–1281.
  10. Brandt M., Cardinale J., Aulsebrook M. L., et al. An Overview of PET Radiochemistry, Part 2: Radiometals. *J. Nucl. Med.* 2018;10:1500–1506. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.190801>.
  11. Moroz A. A., Chia-Yin L., Wang Y., et al. Preclinical Assessment of <sup>89</sup>Zr-atezolizumab Identifies A Requirement For Carrier Added Formulations Not Observed With <sup>89</sup>Zr-C4. *Bioconjug Chem.* 2018;29(10):3476–3482. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00632>.
  12. Zhukovsky M. V., Zakaly H. M. H. dose coefficients for monoclonal antibodies and antibody fragments labeled by zirconium-89. *Rad. Applic.* 2018;3(2):152–158. <https://doi.org/10.21175 RadJ.2018.03.026>.
  13. ICRP Publication 128. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP.* 2015;44(2 Suppl):7–321. <https://doi.org/10.1177/0146645314558019>.
  14. Li M., Dawei J., Todd E., et al. Immuno-PET imaging of VEGFR-2 expression in prostate cancer with <sup>89</sup>Zr-labeled ramucirumab. *J Cancer Res.* 2019;9(9):2037–2046.
  15. Holland J. P., Caldas-Lopes E., Divilov V., et al. Measuring the Pharmacodynamic Effects of a Novel Hsp90 Inhibitor on HER2/neu Expression in Mice Using <sup>89</sup>Zr-DFO-Trastuzumab. *PLoS ONE.* 2010; 5(1):e8859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008859>.
  16. Kristensen L. K., Christensen C., Jensen M. M., et al. Site-specifically labeled <sup>89</sup>Zr-DFO-trastuzumab improves immuno-reactivity and tumor uptake for immuno-PET in a subcutaneous HER2-positive xenograft mouse model. *Theranostics.* 2019; 9(15):4409–4420. <https://doi.org/10.7150/thno.32883>.
  17. Bensch F., van der Veen E. L., Lub-de Hooge M. N., et al. <sup>89</sup>Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nature Medicine.* 2018;24(12):1852–1858. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0255-8>.
  18. Shanehsazzadeh S., Lahooti A., Shirmardi S. P., et al. Comparison of estimated human effective dose of <sup>67</sup>Ga-and <sup>99m</sup>Tc-labeled bombesin based on distribution data in mice. *J Radioanal Nucl Chem.* 2015;305:513–520. <https://doi.org/10.1007/s10967-015-3995-7>.
  19. Shanehsazzadeh S., Lahooti A., Yousefnia H., et al. Comparison of estimated human dose of <sup>68</sup>Ga-MAA with <sup>99m</sup>Tc-MAA based on rat data. *Ann Nucl Med.* 2015;29(8):745. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-0997-z>.
  20. Shanehsazzadeh S., Yousefnia H., Jalilian A. R., et al. Estimated human absorbed dose for <sup>68</sup>Ga-ECC based on mice data: comparison with <sup>67</sup>Ga-ECC. *Ann Nucl Med.* 2015;29(6): 475–481. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-0967-5>.
  21. Standardized uptake value. Wikipedia. 2021. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Standardized\\_uptake\\_value](https://en.wikipedia.org/wiki/Standardized_uptake_value).
  22. NCr nude. TACONIC. 2021. URL: <https://www.taconic.com/mouse-model/ncr-nude>.
  23. ICRP Publication 110. Adult Reference Computational Phantoms. *Ann. ICRP.* 2009;39(2).
  24. Trial version of Origin/Origin Pro. OriginLab. 2021. URL: <https://www.originlab.com/demodownload.aspx>.
  25. Erbslöh-Möller B., Dumas A., Roth D., et al. Furosemide-<sup>131</sup>I-hippuran renography after angiotensin-converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension. *Am J Med.* 1991;90(1):23–29. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90502-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90502-0).
  26. Andersson M., Johansson L., Eckerman K., et al. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *EJNMMI Research.* 2017;7(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0339-3>.
  27. ICRP Publication 60. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP.* 1991;21(1–3).
  28. ICRP Publication 103. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (Users Edition). *Ann ICRP.* 2007;37(2–4).
  29. Laforest R., Lapi S. E., Oyama R., et al. [<sup>89</sup>Zr] Trastuzumab: Evaluation of Radiation Dosimetry, Safety, and Optimal Imaging Parameters in Women with HER2-Positive Breast Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2016;18(6):952–959. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0951-z>.
  30. Meyer J. P., Edwards K. J., Kozlowski P., et al. Selective Imaging of VEGFR-1 and VEGFR-2 Using <sup>89</sup>Zr-Labeled Single-Chain VEGF Mutants. *J Nucl Med.* 2016;57(11): 1811–1816. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173237>.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Larisa A. Chipiga** – Ph. D. in Engineering Sciences, Researcher at the laboratory of radiation hygiene of medical organizations, Professor P. V. Ramzaev Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene 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; Associate Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, [larisa.chipiga@gmail.com](mailto:larisa.chipiga@gmail.com)

**Anna E. Petrova** – junior research fellow, Professor P. V. Ramzaev Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Saint Petersburg, Russia, [anypetrova2797@gmail](mailto:anypetrova2797@gmail)

**Artem A. Mosunov** – student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, [zawq2000@gmail.com](mailto:zawq2000@gmail.com)

**Laura T. Naurzbaeva** – student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, [naurzbaeva.laura@gmail.com](mailto:naurzbaeva.laura@gmail.com)

**Stanislaus M. Kushnarenko** – student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, [arichikaaris@mail.ru](mailto:arichikaaris@mail.ru)

**Dmitry D. Lavreshov** – student, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, [ldd99@mail.ru](mailto:ldd99@mail.ru)

**Alexander V. Vodovатов** – Ph. D. in Biological Sciences, Head of radiation hygiene of medical organizations, Professor P. V. Ramzaev Saint Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Hygiene, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, [vodovatofff@gmail.com](mailto:vodovatofff@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, [stanzhevsky@gmail.com](mailto:stanzhevsky@gmail.com)

**Dmitry N. Maistrenko** – Doctor of Medicine (MD), Director A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia, [dn\\_maystrenko@rrcrst.ru](mailto:dn_maystrenko@rrcrst.ru)

**The authors declare no conflicts of interests.**

The article was submitted September 25, 2021; approved after reviewing September 30, 2021; accepted for publication October 18, 2021.