

А.С. Крылов<sup>1</sup>, Б.Я. Наркевич<sup>1,2</sup>, А.Д. Рыжков<sup>1,3</sup>, В.В. Крылов<sup>4</sup>, Т.М. Гелиашвили<sup>1</sup>, А.И. Пронин<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва

<sup>2</sup>Ассоциация медицинских физиков России, Москва

<sup>3</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва

<sup>4</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава РФ, Обнинск

Контактное лицо: Борис Ярославович Наркевич, e-mail: narvik@yandex.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Разработка методики оценки эффективности радионуклидной терапии костных метастазов на основе дозиметрического и клинико-лабораторных критериев.

**Материал и методы:** Проведен сравнительный анализ функциональных возможностей различных критериев оценки долгосрочной и краткосрочной эффективности радионуклидной терапии костных метастазов. В качестве одного из критериев рассмотрены очаговые поглощенные дозы внутреннего облучения, для определения которых предложен упрощенный способ их расчета на основе количественных данных ОФЭКТ/КТ-сканирования рентгеновского фантома и реального пациента, которому введен  $\beta$ - $\gamma$ -излучающий терапевтический радиофармпрепарат.

**Результаты:** На клиническом примере радионуклидной терапии с <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617 больного с 4-ой стадией рака предстательной железы получены дозовые оценки внутреннего облучения очагов  $\beta$ -частицами. Расчеты проведены для костных метастазов 7 локализаций в динамике для каждой из 5 фракций курса радионуклидной терапии. Показано, что суммарные очаговые дозы за 5 фракций внутреннего облучения варьируют от 70,6 до 116,8 Гр для разных очагов, что соответствует литературным данным, полученным более точными методами дозиметрии внутреннего облучения. Полученные дозиметрические данные сопоставлены с оценками эффективности по метаболическим, гематологическим, гормональным и биохимическим показателям, а также по опухолевому маркеру ПСА.

**Заключение:** Основным критерием для оценки противоопухолевой эффективности радионуклидной терапии является метаболическая активность костных очагов, тогда как данные по накопленным очаговым дозам внутреннего  $\beta$ -облучения имеют вспомогательный характер. Гематологические показатели должны быть критериями оценки радиотоксичности и использоваться для корректировки курса радионуклидной терапии.

**Ключевые слова:** радионуклидная терапия,  $\beta$ - $\gamma$ -излучающие радиофармпрепараты, костные метастазы, внутреннее облучение, эффективность терапии, критерии оценки, дозиметрические показатели, клинико-лабораторные показатели

**Для цитирования:** Крылов А.С., Наркевич Б.Я., Рыжков А.Д., Крылов В.В., Гелиашвили Т.М., Пронин А.И. Оценка эффективности радионуклидной терапии костных метастазов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 3. С. 57–65. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-57-65

A.S. Krylov<sup>1</sup>, B.Ya. Narkevich<sup>1,2</sup>, A.D. Ryzhkov<sup>1,3</sup>, V.V. Krylov<sup>4</sup>, T.M. Geliashvili<sup>1</sup>, A.I. Pronin<sup>1</sup>

## The Efficacy of Radionuclide Therapy for Bone Metastasis

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>4</sup> A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center, Obninsk, Russia

Contact persons: Boris Yaroslavovich Narkevich, e-mail: narvik@yandex.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** Development of a methodology for evaluating the effectiveness of radionuclide therapy for bone metastases based on dosimetric and clinical and laboratory criteria.

**Material and methods:** A comparative analysis of the functionality of various criteria for assessing the long-term and short-term effectiveness of radionuclide therapy of bone metastases was carried out. Focal absorbed doses of internal exposure are considered as one of the criteria, for the determination of which a simplified method for their calculation is proposed based on quantitative data from SPECT/CT scanning of an X-ray phantom and a real patient who has been injected with a  $\beta$ - $\gamma$ -emitting therapeutic radiopharmaceutical.

**Results:** On a clinical example of radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in a patient with stage 4 prostate cancer, dose estimates of internal irradiation of foci with  $\beta$ -particles were obtained. Calculations were made for bone metastases of 7 localizations in dynamics for each of the 5 fractions of the course of radionuclide therapy. It is shown that the total focal doses for 5 fractions of internal exposure vary from 70.6 to 116.8 Gy for different foci, which corresponds to the literature data obtained by more accurate methods of dosimetry of internal exposure. The obtained dosimetric data were compared with efficacy estimates based on metabolic, hematological, hormonal and biochemical parameters, as well as on the tumor marker PSA.

**Conclusion:** The main criterion for assessing the antitumor efficacy of radionuclide therapy is the metabolic activity of bone foci, while data on the accumulated focal doses of internal  $\beta$ -irradiation are of an auxiliary nature. Hematological indicators should be the criteria for assessing radiotoxicity and used to adjust the course of radionuclide therapy.

**Keywords:** *radionuclide therapy,  $\beta$ - $\gamma$ -emitting radiopharmaceuticals, bone metastases, internal irradiation, therapy effectiveness, evaluation criteria, dosimetric parameters, clinical and laboratory parameters*

**For citation:** Krylov AS, Narkevich BYa, Ryzhkov AD, Krylov VV, Geliashvili TM, Pronin AI. The Efficacy of Radionuclide Therapy for Bone Metastasis. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2023;68(3):57–65. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-3-57-65

## Введение

В настоящее время радионуклидная терапия становится одним из основных методов лечения онкологических больных с запущенными стадиями опухолевого процесса. На международных конгрессах и конференциях по ядерной медицине наибольшее число сообщений относится к работам по синтезу, доклиническим и клиническим испытаниям новых терапевтических радиофармпрепаратов. По литературным данным, (см., например, [1]), на 2021 г. известно о результатах 655 уже проведенных и пока еще выполняемых клинических испытаний радиофармпрепаратов для радионуклидной терапии, причем к клиническому применению разрешены уже 27 терапевтических радиофармпрепаратов.

По сравнению с другими видами традиционного лекарственного лечения, радионуклидная терапия обладает несомненным методологическим преимуществом, которое обусловлено возможностью выполнения одного из основных принципов персонализированной медицины, состоящем в индивидуализированном подходе к процедурам как планирования лечения, так и оценки эффективности такого лечения. В радионуклидной терапии он реализуется путем проведения предварительного индивидуального планирования на основе расчета величины вводимой пациенту значения активности радиофармпрепарата, а также выполнения именно количественного оценивания эффективности лечения непосредственно сразу по завершению очередной фракции и всего курса радионуклидной терапии в целом для каждого конкретного пациента.

Если терапевтический радиофармпрепарат обладает сравнительно высоким радиационным выходом гамма-излучения от радионуклида-метки, то здесь проявляется еще одно методологическое преимущество радионуклидной терапии по сравнению с конвенциональной лекарственной терапией. Это преимущество состоит в возможности количественной визуализации пространственно-временного распределения радиофармпрепарата в организме больного на основе использования давно известного метода радионуклидной диагностики – планарной скинтиграфии и (или) сравнительно недавно появившегося метода ОФЭКТ/КТ. Если радионуклид является позитронно-излучающим, то для той же цели используют методы ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ. В свою очередь, такая визуализация позволяет с достаточно высокой точностью определить не только форму и конституцию патологического очага, но и накопленную в его тканях активность терапевтического радиофармпрепарата, и тем самым обеспечить возможность определения дозы внутреннего облучения этих тканей, которая и связана с выраженностью лечебного эффекта.

Как и любая процедура радиационного воздействия на организм человека с диагностической и (или) терапевтической целью, радионуклидная терапия требует определенного дозиметрического сопровождения. К нему относятся следующие задачи:

1. Дозиметрическое планирование уровня внутреннего облучения от введенного в организм пациента радиофармпрепарата. На практике такое планирование сводится к радиобиологически и клинически обоснованному выбору активности терапевтического радиофармпрепарата, обеспечивающей канцерцидный эффект при полном отсутствии или при минимально возможных лучевых осложнениях.
2. Дозиметрический контроль пребывания пациента в отделении радионуклидной терапии и выписки из него, обеспечивающий выполнение всех установленных нормативов обеспечения радиационной безопасности самого пациента, персонала, отдельных лиц из населения и окружающей среды.
3. Обоснование выбора одного или нескольких критериев оценки клинической эффективности проведенного курса радионуклидной терапии, в том числе с использованием адаптированных к этой задаче дозиметрических критериев.

В методологическом плане проблема определения эффективности радионуклидной терапии требует одновременного решения нескольких задач: а) выбор основного критерия для оценки противоопухолевой эффективности радионуклидной терапии; б) выбор основного критерия для оценки радиотоксичности и своевременной корректировки проводимого курса фракционированного лечения; в) разработка приемлемой для клинической практики, но достаточно точной методики дозиметрического сопровождения каждой фракции курса радионуклидной терапии.

Цель исследования – сравнительный анализ различных критериев оценки противоопухолевых эффектов и критериев оценки радиотоксичности при радионуклидной терапии больных с костными метастазами; разработка дозиметрического сопровождения процедуры практического использования отобранных критериев оценки эффективности; реализация данной процедуры на клиническом примере радионуклидной терапии с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 больного с 4-ой стадией рака предстательной железы.

## Материал и методы

В многочисленных публикациях, посвященных клиническим аспектам радионуклидной терапии больных с различными локализациями первичного опухолевого очага, выбор того или иного критерия оценки эффективности лечения, как правило, не обосновывается, а обычно определяется техническими и организационными возможностями авторов, после чего используется просто по умолчанию. При этом критерии противоопухолевого ответа и критерии проявления радиотоксичности отдельно не рассматриваются, хотя в некоторых работах приводятся отдельные оценки поглощенных доз внутреннего облучения как для опухолевых очагов, так и для наиболее радиочувствительных органов и тканей организма пациента.

### Методы оценки эффективности радионуклидной терапии

Анализ литературных данных показывает, что критерии эффективности радионуклидной терапии следует одновременно классифицировать по нескольким основаниям. Они, прежде всего, должны быть разделены на два больших класса – критерии противоопухолевой эффективности и критерии радиотоксичности. Критерии первого класса определяют степень локального контроля (канцерцидного эффекта) опухолевых очагов, а второго класса – наличие и степень клинической и лабораторной выраженности лучевых осложнений. В свою очередь, каждый из этих классов разделяется на подклассы долгосрочных, то есть проявляющихся в то или иное время после завершения курса фракционированной радионуклидной терапии, и краткосрочных критериев, которые позволяют оценить результативность лечения после каждой фракции и непосредственно после всего курса радионуклидной терапии. При этом такие оценки формируются как локально для каждого визуализированного очага, так и системно для организма больного в целом. Такая классификация приведена в табл. 1 и табл. 2, где указаны уже более конкретные критерии оценки эффективности.

Все долгосрочные критерии обоих классов могут быть реализованы только через значительный интервал времени после окончания всего курса радионуклидной терапии и требуют для обеспечения своей достоверности накопления данных наблюдения достаточной статистической мощности. Определенным исключением является критерий времени до повторного прогрессирования основного заболевания, поскольку его можно использовать для оценки эффективности лечения конкретного пациента, но только после положительного ответа на лечебное воздействие или после стабилизации опухолевого процесса. Критерий качества жизни жестко связан с болевым порогом, сильно варьирующим у разных больных, в связи с чем данный критерий, в отличие от остальных долгосрочных критериев, страдает определенным субъективизмом. Отсроченные лучевые осложнения, как правило, не имеют четкого клинического проявления и потому могут быть выявлены только с низкой достоверностью. Что касается критерия радиационно-индуцированных злокачественных опухолей и лейкозов, то у больных с костными метастазами существует лишь небольшой шанс дожить до их возникновения из-за большого латентного периода (5–10 лет).

Таблица 1

#### Критерии противоопухолевой эффективности Criteria for antitumor efficacy

Долгосрочные	Краткосрочные	
	Локальные	Системные
Общая выживаемость	Количество очагов	Опухолевые маркеры
Безрецидивная выживаемость	Дозиметрические оценки (?)	Обезболивающий эффект (шкалы Watkins, аналоговая визуальная)
Время до прогрессирования (продолжительность полной ремиссии)	Изменения плотности очагов (по данным КТ)	Биохимические показатели
Качество жизни (шкалы ECOG, Карновского)	Критерии RECIST 1.1.	Гематологические показатели
Прогностические критерии (шкалы IPSS, IPSS-R)	Метаболический ответ	Гормональные показатели
		Цитогенетические показатели

Таблица 2

#### Критерии радиотоксичности Criteria for radiotoxicity

Долгосрочные	Краткосрочные	
	Локальные	Системные
Отсроченные лучевые осложнения (апоптоз, ускорение старения)	Ранние органные лучевые осложнения (почки, сердце)	Биохимические показатели (нефротоксичность)
Радиационно-индуцированные опухоли и лейкозы	Ранние тканевые лучевые осложнения (некроз, воспаление, повреждения капилляров)	Гематологические показатели (миелотоксичность, кардиотоксичность)
	Дозиметрические оценки (?)	Опухолевые маркеры

Таким образом, все приведенные в табл. 1 и 2 долгосрочные критерии не позволяют непосредственно управлять фракционированием и дозированием курса радионуклидной терапии, в связи с чем их следует считать полезными только с радиационно-эпидемиологической точки зрения, но практически бесполезными с клинической точки зрения.

При рассмотрении краткосрочных системных критериев обоих классов, то есть критериев как противоопухолевой эффективности, так и радиотоксичности, следует отметить, что все они относятся к клинко-лабораторным показателям за исключением обезболивающего эффекта. Разные авторы используют, как правило, отдельно биохимические, гематологические, гормональные и маркерные показатели (шкала NCI CTCAE v5.0) без какого-либо априорного подтверждения их достаточности для достоверного отражения ответа организма больного на радионуклидную терапию. В меньшей степени это относится к опухолевым маркерам. Практически отсутствуют работы, где для оценки эффективности данного метода лечения использовалось бы одновременно несколько системных критериев. Анализ литературных источников показывает, что для радионуклидной терапии с остеотропными радиофармпрепаратами наиболее критическим проявлением радиотоксичности является миелотоксичность, и именно из-за критического ухудшения гематологических показателей чаще всего приходится прерывать курс фракционированной радионуклидной терапии. В качестве цитогенетических показателей используются радиационно-индуцированные хромосомные аберрации лимфоцитов периферической крови, но этот тест технически достаточно сложен и скорее является методом ретроспективной биологической дозиметрии, чем критерием противоопухолевой эффективности лечения. Обезболивающий эффект сильно влияет на качество жизни, но для решения задачи оценки именно противоопухолевой эффективности он является не основным, а вспомогательным критерием.

Таким образом, все рассмотренные краткосрочные системные критерии отражают лишь общую реакцию организма пациента на проводимое лечение, то есть позволяют в принципе оценивать обе компоненты эффективности радионуклидной терапии, но обособленно от оценки локальных изменений. При этом для уверенного управления курсом фракционированной радионуклидной терапии по системным показателям необходимо предварительно сформировать для каждого из них шкалу пороговых значений, позволяющую принимать объективно обоснованные решения по изменению режима фракционирования и (или) дозирования радиофармпрепарата.

Наиболее очевидным краткосрочным локальным критерием противоопухолевой эффективности является

изменение количества метастазов, выявленных методами планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ. Однако, вследствие ограниченного пространственного разрешения этих методов визуализации, количество выявленных очагов заведомо будет меньше их реального числа. Дозиметрические оценки в радионуклидной терапии по сравнению с конвенциональной лучевой терапией имеют ряд специфических особенностей, которые будут рассмотрены отдельно ниже, чтобы убрать знак вопроса в табл. 1 и 2. Изменения физической плотности тканей опухолевых очагов, оцениваемые по единицам Хаунсфилда при КТ, будут отсутствовать для остеобластических метастазов, а при остеолитических метастазах будут заметны только при условии наличия значительных репаративных процессов, происходящих под воздействием излучения накопившегося в очаге радиофармпрепарата. Рентгенологические критерии RECIST 1.1 являются наиболее часто используемым в клинической онкологии критерием противоопухолевой эффективности любого консервативного лечения, но для костных метастазов эта система критериев неприменима вследствие того, что они относятся к так называемым неизмеряемым новообразованиям; измеряемой является только мягкотканная компонента остеолитических очагов.

Наиболее адаптированным к радионуклидной терапии костных метастазов следует считать критерий метаболического ответа, предложенный ранее для оценки локального ответа на лечение лимфолифферативных заболеваний по следующей шкале [2]:

1. Полный метаболический ответ (полное отсутствие метаболически активных новообразований).
2. Частичный метаболический ответ (снижение более чем на 30 % показателя накопления радиофармпрепарата опухоль/тканевой фон для наиболее активных очагов до и после лечения с визуально уменьшенным накоплением радиофармпрепарата по сравнению с исходным его уровнем и остаточной массой опухолевого очага любого размера).
3. Стабилизация заболевания (отсутствие достоверных изменений накопления радиофармпрепарата по сравнению с его исходным уровнем, либо не достигающего уровня ни частичного метаболического ответа, ни прогрессирования опухолевого процесса).
4. Метаболическое прогрессирование (увеличение более чем на 30 % показателя накопления опухоль/фон или появление новых опухолевых очагов).

Аналогичная шкала PERCIST 1.0 была разработана позднее для оценки противоопухолевого эффекта на основе метаболических данных, получаемых методом ПЭТ/КТ, где вместо отношения уровней накопления радиофармпрепарата опухоль/тканевой фон используется стандартизованный показатель накопления *SUV*. Теперь чаще стали использовать более точный показатель *SUL*, в котором для нормировки используется не общая масса тела пациента, а его мышечная (тощая) масса. В PERCIST 1.0 оценка ответа опухоли выражается в процентном изменении пикового *SUL* для наиболее активного новообразования [3]. При использовании метода ОФЭКТ/КТ для визуализации пространственного распределения  $\beta$ - $\gamma$ -излучающего терапевтического радиофармпрепарата в ходе фракционированной радионуклидной терапии целесообразно использовать тот же показатель *SUV*, что и при ПЭТ/КТ.

Относительно краткосрочных локальных критериев радиотоксичности в табл. 2 следует отметить, что в конвенциональной лучевой терапии ранние постлучевые осложнения оцениваются по общепринятой системе QUANTEC, содержащей значения толерантных доз

внешнего фотонного облучения различных органов и тканей [4]. Фактически QUANTEC представляет собой согласованное на международном уровне обобщение итоговых клинических данных по схеме доза  $\rightarrow$  облученный объем – вероятность осложнений в нормальных тканях по 16 органам. Подобная система для радионуклидной терапии метастазов отсутствует вообще, имеются только разрозненные наблюдения по ранним локальным лучевым осложнениям в некоторых органах (почки, слюнные и околоушные железы, сердце) в зависимости от введенной в организм пациента активности терапевтического радиофармпрепарата. Пока еще не установлены общепринятые значения толерантных органных доз внутреннего облучения не только для наиболее часто используемого в ядерной медицине  $\text{Na}^{131}\text{I}$ , но и для всех остеоотропных терапевтических радиофармпрепаратов.

### Дозиметрическое сопровождение оценки эффективности радионуклидной терапии

В табл. 1 и 2 в качестве одного из локальных краткосрочных факторов указан критерий оценки эффективности радионуклидной терапии по дозиметрическим показателям внутреннего облучения. Рассмотрим его специфические особенности по сравнению с конвенциональной лучевой терапией закрытыми источниками  $\gamma$ - и тормозного излучения (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение очаговой дозиметрии в конвенциональной лучевой терапии и радионуклидной терапии  
Comparison of focal dosimetry in conventional radiotherapy and radionuclide therapy

Конвенциональная лучевая терапия	Радионуклидная терапия
Мощность поглощенной дозы постоянна и одинакова для всех фракций облучения	Мощность очаговой поглощенной дозы монотонно падает со временем в пределах каждой фракции
Можно регулировать курсовую дозу и дозы на фракцию	Мощность дозы на фракцию регулировать нельзя, можно только изменять число фракций и начальную очаговую мощность дозы путем регулирования вводимой активности
Можно регулировать пространственное распределение дозы путем использования многолепесткового коллиматора и технологии доставки дозы	Нельзя регулировать пространственное распределение дозы в опухолевых очагах. Оно зависит только от типа радиофармпрепарата и от вида и состояния накапливающих его тканей
Практически все клетки опухолевого очага облучаются с одинаковой мощностью дозы	Опухолевые клетки облучаются неравномерно во времени из-за распада радионуклида и неоднородно по пространству очага из-за вариаций опухолевого кровотока
Накапливаемые очаговые дозы рассчитываются при дозиметрическом планировании и могут быть проконтролированы путем измерений (фантомы, <i>in vivo</i> дозиметрия, порталная визуализация)	Накопленные дозы могут быть рассчитаны только после завершения очередной фракции и курса в целом по данным ОФЭКТ/КТ. Измерить очаговую дозу в принципе нельзя
Погрешность всего процесса планирования и доставки дозы, согласно международным рекомендациям, не должна превышать 5 %.	Погрешность оценки очаговой дозы зависит от большого числа неконтролируемых факторов и превышает десятки процентов

Внешнее облучение при дистанционной и контактной лучевой терапии обеспечивает одинаковую поглощенную дозу на клетку независимо от количества клеток. Напротив, в радионуклидной терапии на поглощенную дозу, доставляемую в клетку излучением от радиофармпрепарата, влияют не только радиационно-фи-

зические характеристики используемого радионуклида (прежде всего длина пробега заряженных частиц), но и общее количество клеток в очаге, в том числе и злокачественных клеток. По мере уменьшения этого количества, остающиеся клетки будут облучаться с мощностью дозы, которая будет спадать со временем. Если пробег испускаемой частицы намного больше, чем размер ядра клетки, то все меньшая часть излучаемой энергии будет поглощаться ядром (рис. 1) [5]. Снижение мощности очаговой дозы со временем также приводит к возрастанию влияния негативного эффекта репарации злокачественных клеток.

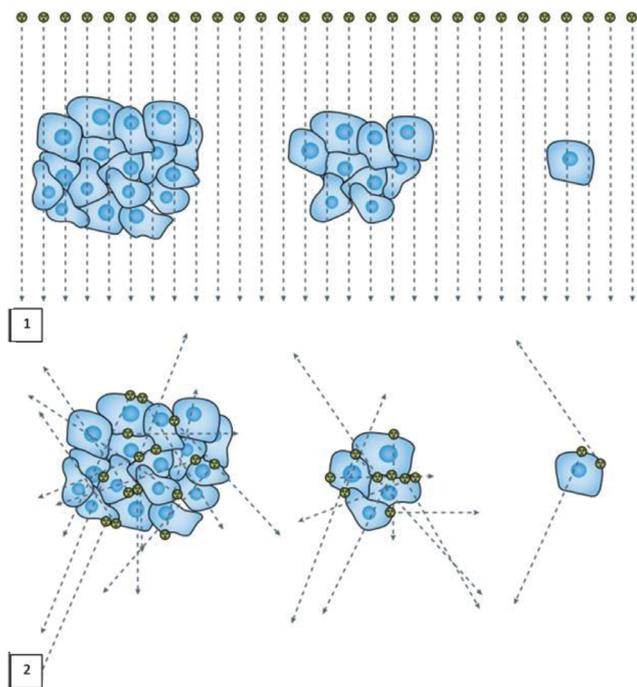


Рис. 1. Облучение опухолевых клеток: конвенциональная лучевая терапия в сравнении с радионуклидной терапией. 1) Внешний пучок доставляет одну и ту же поглощенную дозу на клетку независимо от количества клеток; 2) При радионуклидной терапии поглощенная доза, доставляемая в клетку, зависит от длины пробега  $\beta$ -частиц, количества сгруппированных в кластере клеток, и количества клеток, которые были поражены в этом кластере. Чем больше пробеги испускаемых радионуклидом  $\beta$ -частиц по сравнению с размером ядра клетки, тем меньшая часть всей излучаемой энергии будет поглощаться ядром клетки [5]

Fig. 1. Tumour cell irradiation: radiotherapy versus radiopharmaceutical therapy. 1) An external beam delivers the same absorbed dose per cell regardless of the number of cells; 2) In radiopharmaceutical therapy, the absorbed dose delivered per cell by emissions originating from cells is influenced by the range of the emissions, the number of cells that are clustered together and the number of cells that have been targeted. A single cell is very difficult to sterilize with radiopharmaceutical therapy. If the range of the emitted particle is much longer than the dimension of the cell nucleus, a smaller fraction of the total emitted energy will be absorbed in the nucleus [5]

В табл. 4 представлены аналогичные различия для дозиметрии нормальных органов и тканей в конвенциональной лучевой терапии и радионуклидной терапии.

В многочисленных исследованиях было установлено, что поглощенная доза внутреннего облучения при радионуклидной терапии с достаточной достоверностью коррелирует с проявлениями радиотоксичности в критических органах. В то же время имеются работы, в которых отмечается отсутствие корреляции между накопленными очаговыми дозами и радиационно-индуцированным патоморфозом злокачественных опухолей, что

Таблица 4

**Сравнение дозиметрии нормальных органов и тканей в конвенциональной лучевой терапии и радионуклидной терапии**  
**Comparison of dosimetry of normal organs and tissues in conventional radiotherapy and radionuclide therapy**

Конвенциональная лучевая терапия	Радионуклидная терапия
Локальное облучение отдельных органов и тканей, расположенных только вблизи опухолевого очага	Системное облучение всех без исключения органов и тканей от радиофармпрепарата, циркулирующего по кровеносным сосудам
Путем регулирования параметров коллиматора и направления пучка можно избежать облучения радиочувствительных органов	Облучение радиочувствительных органов неизбежно, его можно только снизить до приемлемого уровня
Функциональное состояние системы мочеиспускания не влияет на дозу облучения опухолевой мишени	Состояние мочевыделительной системы сильно влияет на кинетику радиофармпрепарата и тем самым – на накопленную дозу во всех нормальных органах и тканях
Накапливаемые тканевые дозы рассчитываются при дозиметрическом планировании и могут быть контролированы путем измерений (фантомы, <i>in vivo</i> дозиметрия, портальная визуализация)	Накопленные дозы могут быть рассчитаны только после завершения очередной фракции и курса в целом по данным ОФЭКТ/КТ. Измерить тканевую дозу в принципе нельзя
Значения толерантных доз локального облучения различных органов и тканей известны и широко используются при дозиметрическом планировании лучевой терапии	Значения толерантных доз системного облучения различных органов и тканей для различных радиофармпрепаратов неизвестны или известны с низкой достоверностью
Для дозиметрического планирования широко используется концепция радиационно-терапевтического интервала	Отсутствует понятие радиационно-терапевтического интервала

не позволяет использовать значения этих доз для оценки противоопухолевой эффективности радионуклидной терапии. Чтобы прояснить это противоречие, надо сопоставить дозиметрические и клиничко-лабораторные показатели на конкретном клиническом примере.

**Упрощенный метод определения поглощенных доз облучения опухолевых очагов**

Для определения доз облучения от инкорпорированного радиофармпрепарата сейчас применяется три подхода: а) использование формализма MIRD; б) интегрирование по пространственному распределению радионуклида в теле пациента с использованием дозового ядра точечного изотропного источника; в) прямое моделирование переноса излучения с использованием метода Монте-Карло.

По результатам проведенного нами в работе [6] сравнительного анализа достоинств и недостатков этих трех методов определения поглощенных доз внутреннего облучения в опухолевых очагах и анатомических структурах, накапливающих терапевтический радиофармпрепарат, следует сделать следующий вывод: все они в той или иной степени малоприменимы для рутинного использования в клинической практике радионуклидной терапии. Причиной этого являются: а) их избыточная сложность для персонала отделений радионуклидной терапии, где в настоящее время имеет место острый дефицит медицинских физиков; б) чрезмерно высокие затраты компьютерного времени для проведения расчетов; в) привязка рассчитываемых доз к геометрическим или воксельным фантомам, но не к анатомии конкретного пациента.

В связи с этим необходима разработка такого упрощенного метода определения поглощенных доз облучения опухолевых очагов, который был бы в основном свободен от перечисленных недостатков. Но любое

упрощение в процедуре такого определения неизбежно приводит к снижению точности получаемых результатов. И поэтому возникает вопрос – насколько можно пожертвовать точностью оценки опухолевой дозы, чтобы эта оценка осталась клинически приемлемой? Следует отметить, что алгоритмы расчетов во всех трех рассмотренных выше методах обладают максимально возможной точностью в рамках принятых для них допущений. Однако общая точность дозовых оценок зависит не только от точности собственно расчетов, но и от точности исходных данных для этих расчетов. К ним следует отнести погрешности следующих процедур:

1. Определение вводимой пациенту активности на клиническом радиометре фасовок радиофармпрепаратов (часто его неправильно называют дозкалибратором).
2. Планарная и (или) ОФЭКТ/КТ-визуализация анатомической области с опухолевыми очагами. Качество и, следовательно, точность получаемых изображений обусловлены наличием или отсутствием коррекции влияния следующих деградирующих факторов [1]:
  - ослабление  $\gamma$ -излучения радиофармпрепарата в теле пациента;
  - рассеяние  $\gamma$ -излучения радиофармпрепарата в теле пациента;
  - размывание изображения вследствие недостаточной разрешающей способности гамма-камеры;
  - движения самого пациента и периодические смещения его органов;
  - точность совмещения радионуклидных и рентгеновских изображений при ОФЭКТ/КТ-визуализации.
3. Определение общей или объемной активности опухолевого очага по зарегистрированным изображениям. Здесь на точность оценки активности влияют следующие факторы:
  - мертвое время гамма-камеры, поправку на которое необходимо вводить при высоких скоростях счета регистрируемых импульсов; отсутствие такой поправки приводит к некоторому занижению оцениваемой дозы;
  - сегментация или оконтуривание изображений опухолевого очага, правильность обрисовки границ которого определяет точность определения объема очага;
  - перевод оптической плотности очага на КТ-изображении, выраженной в единицах Хаунсфилда, в физическую плотность тканей очага, выраженную в единицах  $\text{г}/\text{см}^3$ ; точность такого перевода зависит от точности определения плотности элементов рентгеновского фантома;
  - калибровка гамма-камеры по активности с использованием специального калибровочного фантома с последующим определением так называемого коэффициента восстановления (отношения значений реальной и визуализируемой активности очага), который для малоразмерных очагов может быть менее 1;
  - так называемый эффект частичного объема, связанный с дискретизацией контуров гладких границ очага; влияние этого эффекта на оцениваемую дозу в неконтролируемой степени зависит от оператора.
4. Определение эффективного периода полувыведения радиофармпрепарата из организма больного, который рассчитывается по формуле:

$$T_{\text{eff}} = \frac{T_{1/2} T_{\text{biol}}}{T_{1/2} + T_{\text{biol}}}, \quad (1)$$

где  $T_{1/2}$  – период физического полураспада радионуклида,  $T_{\text{biol}}$  – период биологического полувыведения радиофармпрепарата из организма больного, который, как правило, для конкретного пациента априорно неизвестен.

Влияние некоторых из перечисленных факторов в современных ОФЭКТ/КТ-сканерах учитывается автоматически, но реализация остальных процедур характеризуется существенной зависимостью от оператора, что приводит к появлению неконтролируемых погрешностей в исходных данных для расчетов очаговой дозы. В такой ситуации введение некоторых упрощающих допущений в собственно алгоритм расчета поглощенной (эквивалентной) дозы в опухолевом очаге представляется вполне правомерным, поскольку такой расчет базируется на неточных исходных данных.

При разработке такого упрощенного метода следует учитывать, что на современных ОФЭКТ/КТ-сканерах уже появилась и широко используется опция автоматического определения объемной активности накопленного в опухолевом очаге радиофармпрепарата в абсолютных единицах МБк/мл, причем значение этой активности также автоматически пересчитывается на дату и точное время внутривенного введения радиофармпрепарата в организм пациента.

С учетом возможности рутинного использования указанной опции был разработан упрощенный способ оценки поглощенной дозы в опухолевых очагах [6]. Прежде всего, необходимо учитывать, что общая поглощенная доза в очаге обусловлена как внутренним облучением  $\beta$ -частицами и  $\gamma$ -квантами накопившегося в его тканях радиофармпрепарата, так и внешним облучением  $\gamma$ -квантами того же радиофармпрепарата, содержащегося на момент измерений в окружающих очаг тканях и средах всего тела пациента. Однако в работе [6] было показано, что вторая и третья компоненты дают пренебрежимо малый вклад в общую дозу внутреннего облучения при использовании терапевтического радиофармпрепарата  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, и для определения очаговой дозы с клинически приемлемой точностью достаточно рассчитать только первую компоненту, то есть  $\beta$ -облучение.

Для расчета  $\beta$ -компоненты самооблучения очага принимаются следующие упрощающие допущения:

- источник  $\beta$ -частиц – изотропный бесконечно-протяженный с однородным распределением радиофармпрепарата; это допущение выполняется с достаточной точностью, если размеры очага превышают длину среднего пробега  $\beta$ -частиц используемого радионуклида в его тканях (как правило, от 0,5 до 2,5 мм), что имеет место для подавляющего большинства опухолевых очагов и терапевтических радиофармпрепаратов;
- физическая плотность ткани очага однородна по всему его объему; как правило, это условие полностью соблюдается для очагов в мягких тканях, а для костных метастазов – за исключением границ очага;
- концентрация радиофармпрепарата в тканях очага со временем снижается только вследствие радиоактивного распада радионуклида, тогда как его биологическое выведение предполагается пренебрежимо малым; данное допущение позволяет избежать многократных измерений очаговой активности в пределах каждой фракции всего курса радионуклидной тера-

пии, хотя и приводит к некоторому завышению рассчитываемой накопленной дозы.

В рамках этих допущений поглощенная доза  $\beta$ -излучения в очаге представляет собой полностью выделенную и полностью поглощенную в его тканях энергию  $\beta$ -частиц на единицу массы этой ткани и поэтому рассчитывается по следующей простой формуле:

$$D_{\beta} = 0,831 \frac{\bar{E}_{\beta} q T_{1/2}}{\rho} \text{ Гр}, \quad (2)$$

где 0,831 – коэффициент, согласовывающий размерность всех входящих в формулу (2) величин и множитель  $(\ln 2)^{-1}$ ;  $\bar{E}_{\beta}$  – средняя энергия  $\beta$ -частиц радионуклида, МэВ/распад;  $q$  – объемная активность радионуклида в очаге, МБк/мл, которая определяется по результатам цифровой визуализации методом ОФЭКТ/КТ;  $T_{1/2}$  – период полураспада радионуклида, час;  $\rho$  – плотность тканей очага, г/см<sup>3</sup>, которая определяется по значению числа Хаунсфилда  $HU$  для тканей очага, измеренному с помощью предварительно откалиброванного по фантому КТ-сканера, то есть по зависимости  $\rho = f(HU)$ .

Отметим, что только поглощенная в тканях очага доза  $D_{\beta}$  обладает свойством аддитивности, позволяя определять полную дозу  $\beta$ -излучения, накопленную за все фракции фракционированной радионуклидной терапии:

$$D_{\Sigma} = \sum_i D_{\beta i} \quad (3)$$

где  $D_{\beta i}$  – поглощенная доза  $\beta$ -частиц, полученная очагом за фракцию под номером  $i$ .

Это позволяет использовать динамику накопления очаговых доз совместно с клинико-лабораторными показателями для получения текущих оценок радиотоксичности проводимой фракционированной радионуклидной терапии.

Для оценки противоопухолевой эффективности может быть рассчитан и показатель  $SUV$ , хотя в современных ОФЭКТ/КТ-сканерах его значение вычисляется автоматически по известным значениям введенной пациенту активности  $Q$  и массы тела  $m$ :

$$SUV = \frac{q}{q_0} = \frac{q}{Q/m} \quad (4)$$

где  $q$  и  $q_0$  – объемная активность радиофармпрепарата, равномерно распределенная по всему объему опухолевого очага и по объему всего тела пациента соответственно, МБк/мл.

Из формулы (4) можно видеть, что оба радиационно-физических показателя  $q$  и  $SUV$  относятся к разряду метаболических, поскольку каждый из них определяется уровнем тропности радиофармпрепарата к патологическим очагам, то есть они зависят от его метаболизма в организме конкретного пациента.

### Результаты и обсуждение

Разработанный в [6] упрощенный метод определения поглощенной дозы внутреннего облучения костных метастазов был использован для формирования «дозиметрического портрета» больного С. с кастрационно-резистентным раком предстательной железы в ходе 5 фракций радионуклидной терапии с внутривенным введением радиофармпрепарата <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617.

Медицинская визуализация по  $\gamma$ -излучению <sup>177</sup>Lu выполнялась методом планарной скинтиграфии в передней и задней проекциях и методом ОФЭКТ/КТ. Интер-

вал времени между моментами введения активности пациенту и актами измерений составлял от 2 до 3 сут, интервалы между фракциями ~2 мес. Другие исходные данные для расчетов:

- напряжение на рентгеновской трубке рентгеновского компьютерного томографа в ОФЭКТ/КТ-сканере при сканировании фантома и тела пациента – 120 кВп;
- период полураспада <sup>177</sup>Lu – 159 ч.;
- средняя энергия  $\beta$ -частиц на 1 распад <sup>177</sup>Lu, просуммированная по 3 основным каналам  $\beta$ -распада в [6], – 0,1331 МэВ/распад;
- результаты КТ-сканирования специализированного рентгеновского фантома представлены в табл. 5 в виде зависимости  $\rho = f(HU)$  для отдельных значений плотности  $\rho$  элементов фантома [6].

Таблица 5

Зависимость  $\rho = f(HU)$  для рентгеновского фантома  
Dependence  $\rho = f(HU)$  for X-ray phantom

Число Хаунсфилда, HU	- 970	- 646	- 630	- 420	- 415	+ 15	+ 121	+ 731
Плотность, г/см <sup>3</sup>	0,034	0,37	0,54	0,67	0,70	1,03	1,18	1,37

Необходимые значения плотности  $\rho$  в зависимости от измеренных значений чисел Хаунсфилда  $HU$  для костных очагов пациента определяются путем линейной интерполяции или по построенному графику. Следует отметить, что для рассмотренного здесь клинического случая значения величины  $\rho$  варьировали в узком диапазоне плотностей – от 1,22 до 1,33 г/см<sup>3</sup>, в связи с чем расчеты доз  $D_{\beta}$  для всех 5 фракций проводились по усредненному значению плотности костных очагов 1,26 г/см<sup>3</sup>.

В табл. 6 представлены результаты расчета снижения показателя  $SUV$  по завершению всего курса 5-фракционной радионуклидной терапии, а в табл. 7 – результаты вычислений поглощенной дозы  $\beta$ -излучения нарастающим итогом в 7 выявленных костных метастазах для 5 последовательно проведенных фракций облучения. На рис. 2 показана визуальная динамика накопления радиофармпрепарата в костных очагах пациента С. за 5 раздельно выполненных фракций радионуклидной терапии с <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617.

Для оценки противоопухолевой эффективности рассмотрим возможность использования указанного выше метаболического критерия противоопухолевой эффективности из работы [2], где только вместо показателя относительного накопления радиофармпрепарата опухоль / фон использован показатель  $SUV$ . Анализ данных табл. 6 показывает, что по всем выявленным костным очагам произошло снижение показателя  $SUV$  на 55–84 %. Это означает, что для больного С. проведенный 5-фракционный курс радионуклидной терапии с <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617 вызвал частичный метаболический ответ, поскольку пороговое снижение  $SUV$  более чем на 30 % было достоверным, в том числе не только для наиболее активного метастаза в позвонке Th12, но и для всех остальных 6 выявленных опухолевых очагов.

При определении корреляционной связи показателей  $SUV_i$  с поглощенной дозой  $\beta$ -излучения в 7 очагах  $D_{\beta i}$  ( $i$  – номер фракции) были получены следующие результаты: 1) для начальных значений этих показателей  $SUV_1$  и  $D_{\beta 1}$  (то есть рассчитанных после 1-ой фракции – первая строка в табл. 6 и в табл. 7) коэффициент корреляции составил 0,999, чего и следовало ожидать согласно формулам (2) и (4), где между  $SUV$  и  $D_{\beta}$  прак-

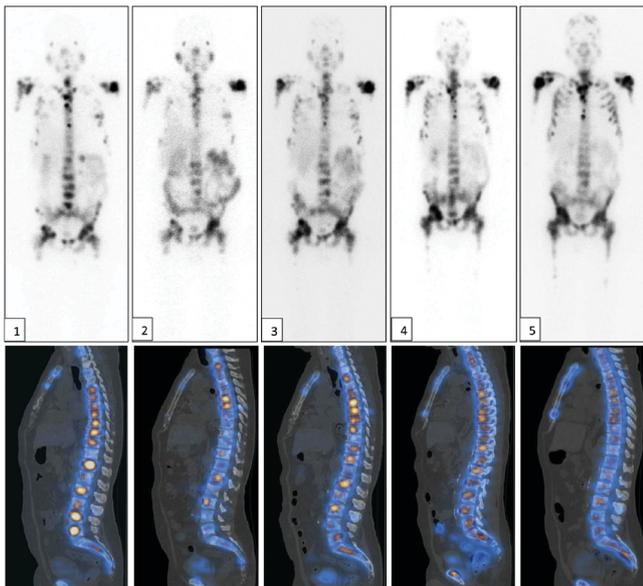


Рис. 2. Последовательные радионуклидные изображения пациента С. с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, выполненные через 48 часов после введения терапевтической активности <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617 в каждую из 5 последовательных фракций курса радионуклидной терапии. Цифры соответствуют номеру фракции. Верхний ряд – планарная сцинтиграфия по  $\gamma$ -излучению <sup>177</sup>Lu в режиме визуализации всего тела, передняя проекция. Нижний ряд – соответственно гибридные ОФЭКТ/КТ-срезы в сагиттальной плоскости

Fig. 2. Sequential radionuclide images of patient S. with metastatic castration-resistant prostate cancer, taken 48 hours after the introduction of the therapeutic activity of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 into each of the 5 consecutive fractions of the course of radionuclide therapy. The numbers correspond to the fraction number. Upper row – <sup>177</sup>Lu planar scintigraphy in whole body imaging mode, anterior projection. Bottom row – respectively hybrid SPECT/CT slices in the sagittal plane

Таблица 6  
Динамика изменения показателя SUV в 7 костных метастазах в результате проведения 5-фракционного курса радионуклидной терапии с <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617

SUV	Th2	Th7	Th12	L2	L4	L5	S2
Исходный (первая фракция)	31,5	32,7	46,2	35,0	43,2	45,5	32,6
Конечный (пятая фракция)	13,6	14,8	7,4	9,9	14,9	13,6	8,7
Снижение, %	57	55	84	72	66	70	73

Таблица 7  
Динамика накопления поглощенной дозы  $\beta$ -излучения в 7 костных метастазах в ходе 5-фракционного курса радионуклидной терапии с <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617, Гр  
Dynamics of accumulation of the absorbed dose of  $\beta$ -radiation in 7 bone metastases during a 5-fraction course of radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, Gy

Номер фракции	Th2	Th7	Th12	L2	L4	L5	S2
1	38,2	40,3	56,4	42,4	52,2	55,0	39,6
2	42,8	44,9	59,6	45,6	58,2	66,6	44,2
3	55,8	64,9	64,2	57,2	75,4	83,8	51,6
4	64,6	83,5	73,0	68,8	89,8	101,0	60,4
5	80,3	100,7	81,8	80,4	107,0	116,8	70,6

тически существует прямая пропорциональная зависимость; 2) аналогичные значения коэффициента корреляции имеют место при сопоставлении и остальных 4 фракционных значений  $SUV_i$  и  $D_{\beta i}$  (парциальных, а не накопленных); 3) для конечного показателя  $SUV_5$  (то

есть рассчитанного после 5-ой фракции – вторая строка табл. 6) и накопленной за 5 фракций поглощенной дозы  $\beta$ -излучения  $D_5$  (пятая строка табл. 7) коэффициент корреляции составил только 0,724.

Это означает, что фракционные значения  $SUV$  и  $D_{\beta}$  (но не  $D_5$ ) обладают одинаковой информативностью в оценке противоопухолевого эффекта радионуклидной терапии. Данный результат вполне предсказуем благодаря тому, что интервал между фракциями облучения составил ~2 мес, то есть более 9 периодов полураспада радионуклида <sup>177</sup>Lu, в связи с чем влияние предыдущей фракции облучения на последующую становится клинически незначимым (опухолевый очаг как бы «забывает» о предыдущей фракции).

В табл. 8 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязи клинико-лабораторных показателей с дозой внутреннего облучения в 7 костных метастазах, накапливаемой в ходе курса радионуклидной терапии.

Таблица 8  
Коэффициенты корреляции клинико-лабораторных показателей с динамикой накопления дозы облучения в 7 костных метастазах в ходе 5-фракционного курса радионуклидной терапии с <sup>177</sup>Lu-ПСМА-617

Correlation coefficients of clinical and laboratory parameters with the dynamics of radiation dose accumulation in 7 bone metastases during a 5-fraction course of radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617

Позвонок \ Тест	Th2	Th7	Th12	L2	L4	L5	S2
Простат-специфический антиген	0,429	0,457	0,442	0,455	0,43	0,362	0,409
Тестостерон	-0,278	-0,355	-0,383	-0,353	-0,324	-0,350	-0,343
Щелочная фосфатаза	0,997	0,990	0,984	0,991	0,996	0,995	0,995
Креатинин	-0,037	-0,121	-0,140	-0,118	-0,079	-0,071	-0,086
Лактатдегидрогеназа	0,240	0,275	0,152	0,253	0,254	0,225	0,191
Гемоглобин	-0,990	-0,989	-0,968	-0,987	-0,992	-0,991	-0,984
Лейкоциты	-0,995	-0,983	-0,978	-0,984	-0,990	-0,987	-0,989
Эритроциты	-0,987	-0,976	-0,957	-0,975	-0,983	-0,978	-0,975
Нейтрофилы	-0,824	-0,824	-0,875	-0,835	-0,818	-0,785	-0,836
Тромбоциты	-0,994	-0,979	-0,987	-0,984	-0,987	-0,979	-0,991
Скорость оседания эритроцитов	0,726	0,784	0,716	0,770	0,757	0,750	0,726

Из табл. 8 видно, что показатель опухолевого маркера ПСА, гормональный показатель тестостерон и два биохимических показателя (креатинин и ЛДГ) слабо коррелируют с накапливаемой дозой, тогда как еще один биохимический показатель (щелочная фосфатаза) и 4 из 6 гематологических показателей (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) показывают чрезвычайно сильную корреляционную связь с процессом накопления дозы во всех 7 выявленных костных метастазах. Это означает, что дозиметрическое сопровождение в виде расчета накапливаемой дозы нарастающим итогом в ходе фракционной радионуклидной терапии обладает одинаковой информативностью с 5 указанными клинико-лабораторными показателями (4 гематологических и

1 биохимический) в оценке радиотоксичности проводимого лечения.

В данном клиническом случае именно резкое проявление миелотоксичности после 5-ой фракции радионуклидной терапии обусловило прекращение запланированного ранее 6-фракционного курса.

### Выводы

1. Предложенная в работе классификация критериев оценки эффективности радионуклидной терапии позволила систематизировать данные критерии по 3 методологическим основам – времени, локализации и клинической цели.
2. Проведенный в работе сравнительный анализ критериев эффективности радионуклидной терапии костных метастазов позволил оценить функциональные возможности и клиническую применимость долгосрочных и краткосрочных критериев определения противоопухолевого эффекта и радиотоксичности, а также оценить необходимость дозиметрического сопровождения в ходе курса фракционированной радионуклидной терапии.
3. Указанное дозиметрическое сопровождение может быть реализовано с помощью предложенного нами упрощенного метода определения поглощенной дозы  $\beta$ -облучения опухолевых очагов, доступного широкому кругу клинических пользователей, то есть не только медицинским физикам, но и врачам-радиологам.
4. В качестве основного критерия оценки противоопухолевого эффекта целесообразно использовать

модернизированный метаболический критерий, в котором вместо предложенного ранее относительного показателя накопления радиофармпрепарата опухоль / тканевой фон предложен стандартизованный показатель накопления *SUV*, широко применяемый для той же цели путем наблюдений в динамике методом ПЭТ.

5. На клиническом примере радионуклидной терапии с  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 большого раком предстательной железы показано, что основными критериями оценки радиотоксичности должны быть показатели миелотоксичности (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) и биохимический показатель щелочной фосфатазы, с которыми в сильной корреляционной связи находится дозиметрический показатель накапливаемой с каждой фракцией поглощенной очаговой дозы.
6. В отличие от конвенциональной лучевой терапии с внешним облучением опухолевых очагов, дозиметрическое сопровождение радионуклидной терапии костных метастазов имеет только вспомогательное значение при оценке ее эффективности. Пока это обусловлено невозможностью применения в радионуклидной терапии фундаментальной концепции лучевой терапии, а именно радиотерапевтического интервала, в том числе конкретных значений канцерцидной дозы внутреннего облучения опухолевого очага и толерантных доз внутреннего облучения радиочувствительных органов и тканей.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. ICRU Report 96. Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. Journal of ICRU. 2021; 21(1).
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко М.: MMA МедиаМедика, 2014. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Poddubnaya IV, Savchenko VG. M.: MMA MediaMedica, 2014. (In Russian)].
3. Гележе П. В., Морозов С. П., Мандельблат Ю. Э., Либсон Е. И. Что нового в критериях оценки онкологических заболеваний в лучевой диагностике: RECIST vs. PERCIST. Лучевая диагностика и терапия. 2014. № 2(5). С. 28–36. [Gelezhe PV, Morozov SP, Mandelblat YuE, Libson EI. What's News in Cancer Evaluation Criteria in Medical Imaging: RECIST vs. PERCIST. Radiation Diagnostics and Therapy. 2014; (2(5)):28-36. (In Russian)].
4. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76(3): 3–9.
5. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. Nature Reviews: Drug Discovery. 2020; 19: 589-608.
6. Наркевич Б.Я., Крылов А.С., Рыжков А.Д. Упрощенный способ расчета доз внутреннего облучения костных метастазов при радионуклидной терапии. Медицинская физика. 2023. № 1(97). С. 43-56. [Narkevich BYa, Krylov AS, Ryzhkov AD. A simplified method for calculating internal doses of bone metastases during radionuclide therapy. Medical Physics. 2023;(1(97)):43-56. (In Russian)].

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.01.2022. Принята к публикации: 25.02.2023.

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

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

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 20.01.2022. Accepted for publication: 25.02.2023.