

Б.Я. Наркевич^{1,2}

НУЖНА ЛИ ДОЗИМЕТРИЯ В РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ?

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва² Ассоциация медицинских физиков России, Москва

Контактное лицо: Борис Ярославич Наркевич, E-mail: narvik@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ современных подходов к дозиметрическому сопровождению радионуклидной терапии на технологических этапах дозиметрического планирования, госпитализации в стационаре и оценке эффективности лечения.

Материал и методы: Проведен сравнительный анализ методологической специфики дозиметрического сопровождения радионуклидной терапии с введением в организм радиофармпрепаратов и конвенциональной лучевой терапии с использованием закрытых источников ионизирующих излучений.

Рассмотрены два методически различных подхода к дозиметрическому планированию уровня внутреннего облучения от введенного в организм пациента радиофармпрепарата.

Обсуждаются особенности радиационного контроля как для пребывания пациента в отделении радионуклидной терапии и безопасной для окружающих выписки его из отделения, так и для удаляемых твердых и жидких радиоактивных отходов.

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 способ их расчета на основе MIRD-формализма и количественных данных ОФЭКТ/КТ-сканирования рентгеновского фантома и реального пациента, которому введен β - γ -излучающий терапевтический радиофармпрепарат.

Результаты: На клиническом примере радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 больного с 4-ой стадией рака предстательной железы получены дозовые оценки внутреннего облучения костных метастазов β -частицами. Полученные дозиметрические данные сопоставлены с оценками эффективности по метаболическим, гематологическим, гормональным и биохимическим показателям, а также по опухолевому маркеру ПСА.

Заключение: В отличие от конвенциональной лучевой терапии, дозиметрическое сопровождение планирования и оценки эффективности лечения пока еще не стало фундаментальной методологической основой современной радионуклидной терапии.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, дозиметрическое сопровождение, планирование лечения, радиационный контроль, эффективность лечения

Для цитирования: Наркевич Б.Я. Нужна ли дозиметрия в радионуклидной терапии больных с метастазами? // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 2. С. 81–92. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-2-81-92

B.Ya. Narkevich^{1,2}

Is Dosimetry Necessary in Radionuclide Therapy of Patients with Metastases?

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow² Association of Medical Physicists of Russia, Moscow

Contact person: B.Ya. Narkevich, E-mail: narvik@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Analysis of modern approaches to dosimetric support of radionuclide therapy at the technological stages of dosimetric planning, hospitalization and evaluation of treatment effectiveness.

Material and methods: A comparative analysis of the methodological specifics of dosimetric support of radionuclide therapy with the introduction of radiopharmaceuticals into the body and conventional radiation therapy using sealed sources of ionizing radiation was carried out. Two methodologically different approaches to dosimetric planning of the level of internal irradiation from a radiopharmaceutical introduced into the patient's body are considered.

The features of radiation monitoring are discussed both for the patient's stay in the radionuclide therapy department and his/her safe discharge from the department for others, and for the removed solid and liquid radioactive waste.

A comparative analysis of the functional capabilities 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 irradiation are considered as one of the criteria, for the determination of which a method for their calculation is proposed based on the MIRD formalism and quantitative data from SPECT/CT scanning of an X-ray phantom and a real patient who has been administered a β - γ -emitting therapeutic radiopharmaceutical.

Results: Using a clinical example of radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in a patient with stage 4 prostate cancer, dose estimates of internal irradiation of bone metastases by β -particles were obtained. The obtained dosimetric data were compared with efficiency estimates based on metabolic, hematological, hormonal and biochemical parameters, as well as the tumor marker PSA.

Conclusion: Unlike conventional radiation therapy, dosimetric support for planning and evaluating the effectiveness of treatment has not yet become a fundamental methodological basis for modern radionuclide therapy.

Keywords: radionuclide therapy, dosimetric monitoring, treatment planning, radiation monitoring, treatment effectiveness

For citation: Narkevich BYa. Is Dosimetry Necessary in Radionuclide Therapy of Patients with Metastases? Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(2):81–92. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-2-81-92

Введение

Введение в организм радиофармпрепаратов (РФЛП – радиофармацевтических лекарственных препаратов) с терапевтической целью известно уже более 70 лет, однако лишь теперь радионуклидная терапия (РНТ) становится одним из основных методов лечения онкологических больных с запущенными стадиями опухолевого процесса. За последние 20–25 лет постоянно нарастает поток публикаций и рекомендаций по клиническим аспектам и дозиметрическому сопровождению РНТ. В связи с этим поставленный в названии статьи вопрос о нужности дозиметрии в РНТ для врачей-радиологов выглядит парадоксальным, а для медицинских физиков – непрофессиональным и даже кощунственным.

В литературе по данной проблеме высказываются различные мнения. В частности, в работе [1] утверждается, что «Методы дозиметрии внутреннего облучения должны быть освоены и активно использоваться в практике центров радионуклидной терапии, проводимой с различными радиофармпрепаратами». Напротив, авторы работы [2] считают, что «Вопрос о том, могут ли новые методы персонализированной дозиметрии положительно влиять на исход радионуклидной терапии, требует дальнейшего подтверждения в широкой клинической практике». Интересно отметить, что обе эти работы представляют собой методические рекомендации из одной и той же Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM).

В нашей работе сделана попытка ответить на вопрос о необходимости дозиметрии в РНТ путем оценки не только чисто научных медико-физических аспектов дозиметрического сопровождения РНТ, но и его практической значимости для всех клинических пользователей, проводящих рутинные процедуры РНТ, в том числе и прежде всего для больных с метастатическими поражениями скелета и лимфатической системы.

По сравнению с другими видами традиционного лекарственного лечения, РНТ 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 РНТ он, в принципе, должен реализовываться путем проведения предварительного индивидуального планирования на основе расчета величины вводимой пациенту значения активности РФЛП, а также именно количественного оценивания эффективности лечения непосредственно сразу по завершению очередной фракции и всего курса РНТ в целом для каждого конкретного пациента.

Если терапевтический РФЛП обладает сравнительно высоким радиационным выходом гамма-излучения от радионуклида-метки, то здесь проявляется еще одно методологическое преимущество РНТ по сравнению с конвенциональной лекарственной терапией. Это преимущество состоит в возможности количественной визуализации пространственно-временного распределения РФЛП в организме больного на основе использования давно известного метода радионуклидной диагностики – планарной скинтиграфии и (или) сравнительно недавно появившегося метода ОФЭКТ/КТ. В свою очередь, такая визуализация позволяет с достаточно высокой точностью определить не только форму и конституцию патологических очагов, но и накопленную в их тканях актив-

ность терапевтического РФЛП, и тем самым обеспечить возможность определения дозы внутреннего облучения этих тканей, которая, как предполагается, и должна быть связана с выраженностью лечебного эффекта.

Как известно, в конвенциональной лучевой терапии (КЛТ) закрытыми радионуклидными и генерирующими источниками ионизирующих излучений (дистанционное облучение на гамма-терапевтических аппаратах и ускорителях электронов, протонов, ионов и контактное облучение радионуклидными источниками) использование расчетных и экспериментальных методов дозиметрии лежит в основе как планирования лучевого лечения, так и контроля доставки планируемой дозы к опухолевой мишени. В этом плане дозиметрическое сопровождение КЛТ стало ее неотъемлемой методологической основой и обязательным требованием. Благодаря этому к настоящему времени накоплен огромный массив данных по канцерцидным дозам для опухолевых очагов различной локализации и гистологической структуры, а также для толерантных доз облучения нормальных тканей и органов, окружающих эти очаги.

В дозиметрическом сопровождении РНТ также может использоваться практически весь расчетный арсенал современной дозиметрии ионизирующих излучений. Однако рутинная клиническая практика РНТ показала, что здесь этот арсенал не обеспечивает того высокого клинического эффекта, который имеет место в КЛТ. Данная работа посвящена исследованию причин возникновения такой ситуации.

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

1. Дозиметрическое планирование уровня внутреннего облучения от введенного в организм пациента РФЛП. На практике такое планирование сводится к радиобиологически и клинически обоснованному выбору активности терапевтического РФЛП, обеспечивающей канцерцидный эффект при полном отсутствии или при минимально возможных лучевых осложнениях в критически по радиочувствительности органах.
2. Радиационный контроль (в том числе и дозиметрический) процедур введения РФЛП в организм пациента, пребывания его в отделении РНТ на закрытом режиме 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 РНТ и реализации этих критериев, в том числе с использованием адаптированных к этой задаче дозиметрических критериев.

В связи с этими целями настоящей работы являются: 1) анализ методологической специфики дозиметрического сопровождения РНТ и сравнение ее с аналогичным сопровождением КЛТ на всех трех перечисленных здесь технологических этапах лечения; 2) разработка собственного упрощенного метода определения очаговых поглощенных доз внутреннего облучения на основе MIRD-формализма; 3) апробация разработанного мето-

да на примере оценки эффективности фракционированного курса РНТ с ^{177}Lu -ПСМА-617 больного с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы; 4) сравнение дозиметрических и клинико-лабораторных показателей эффективности РНТ.

Материал и методы

Сравнение особенностей дозиметрии в радионуклидной терапии и конвенциональной лучевой терапии

Рассмотрим его специфические особенности дозиметрии в РНТ по сравнению с КЛТ закрытыми источниками γ - и тормозного излучения.

Внешнее облучение при дистанционной и контактной КЛТ обеспечивает одинаковую поглощенную дозу на клетку независимо от количества клеток. Напротив, в РНТ на поглощенную дозу, доставляемую в клетку излучением от РФЛП, влияют не только радиационно-физические характеристики используемого радионуклида (прежде всего длина пробега заряженных частиц), но и общее количество клеток в очаге, в том числе и накапливающих РФЛП злокачественных клеток, а также экспрессия соответствующих рецепторов опухолевых тканей. По мере уменьшения этого количества, остающиеся клетки будут облучаться с мощностью дозы, которая будет падать со временем. При этом такое снижение обусловлено не только процессом радиоактивного распада радионуклида-метки, но и радиационно-физическими особенностями облучения остающихся клеток. Если пробег испускаемой частицы намного больше, чем размер ядра клетки, то все меньшая часть излучаемой энергии будет поглощаться клеточным ядром (рис. 1) [3]. Снижение мощности очаговой дозы со временем также приводит к возрастанию влияния негативного эффекта репарации злокачественных клеток.

В табл. 1 представлены радиационно-физические факторы, которые решающим образом влияют на различия особенностей дозиметрии в РНТ по сравнению с КЛТ. Следует отметить, что указанные различия имеют место на всех трех технологических этапах радиационного лечения – при дозиметрическом планировании, доставке дозы облучения к опухолевым мишеням и оценке эффективности курсов РНТ и КЛТ.

В табл. 2 приведены аналогичные различия для дозиметрии нормальных органов и тканей в КЛТ и РНТ.

Следует отметить, что все эти различия главным образом обусловлены разным характером радиобиологического воздействия ионизирующего излучения на организм пациента – при КЛТ имеет место только локальное воздействие на опухолевые очаги и окружающие их нормальные органы и ткани, тогда как при РНТ происходит системное облучение не только опухолевых очагов, но и нормальных органов и тканей всего организма в целом.

Дозиметрическое планирование

Исторически классическая схема дозиметрического планирования в РНТ (прежде всего, с РФЛП Na^{131}I) должна реализовываться следующим образом:

1. Сначала пациенту вводится диагностическая активность используемого РФЛП, которая в 100–500 раз ниже его же обычно назначаемой терапевтической активности.
2. В течение нескольких дней неоднократно в динамике проводится *in vivo* радиометрия всего тела и (или) отдельных органов, но чаще выполняют количественную планарную сцинтиграфию или ОФЭКТ/КТ. Гамма-камера должна быть при этом откалибрована в

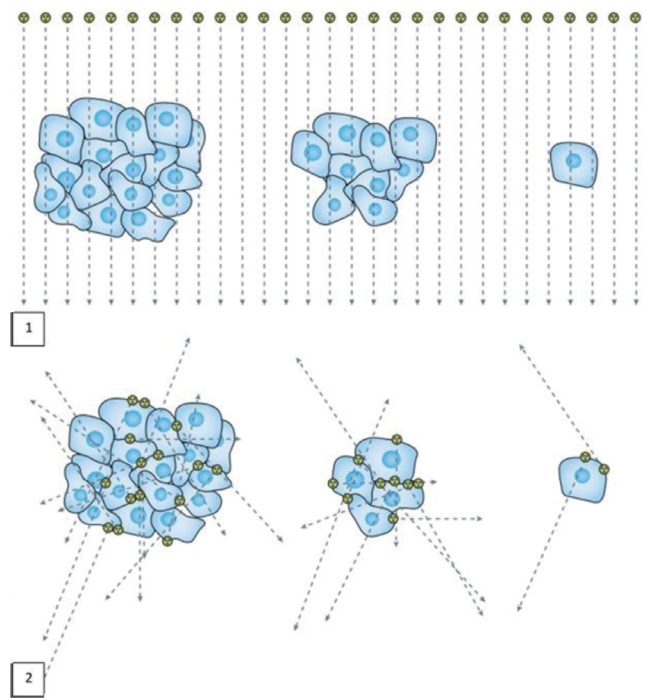


Рис. 1. Облучение опухолевых клеток: конвенциональная лучевая терапия в сравнении с радионуклидной терапией. 1) Внешний пучок доставляет одну и ту же поглощенную дозу на клетку независимо от количества клеток; 2) При радионуклидной терапии поглощенная доза, доставляемая в клетку, зависит от длины пробега β -частиц, количества сгруппированных в кластере клеток, и количества клеток, которые были поражены в этом кластере. Чем больше пробеги испускаемых радионуклидом β -частиц по сравнению с размером ядра клетки, тем меньшая часть всей излучаемой энергии будет поглощаться ядром клетки [3]

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 [3]

фантомных экспериментах. Желательно, чтобы фантом обладал высокой степенью антропоморфности.

3. По результатам количественной радиометрии формируются функции удержания РФЛП в патологических очагах и в других органах-источниках, накапливающих РФЛП, а также при необходимости во всем теле.
4. По измеренной функции удержания диагностической активности РФЛП и структурно-анатомическим данным мультимодальной визуализации с использованием того или иного расчетного метода дозиметрии внутреннего облучения определяют значения удельных эквивалентных доз (иногда их называют дозовыми коэффициентами) для органов-мишеней в единицах мЗв/МБк.
5. По полученным значениям удельной дозы для диагностической активности РФЛП и рекомендуемому значению терапевтической эффективной очаговой дозы рассчитывается величина терапевтической активности РФЛП, которая и должна быть введена в организм пациента.
6. Анализируется лучевая нагрузка при выбранном значении терапевтической активности РФЛП на критические по радиочувствительности органы-мишени, частично накапливающие РФЛП. Если лучевая на-

Таблица 1

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 дозу на фракцию	Мощность дозы на фракцию регулировать нельзя, можно только изменять число фракций и начальную очаговую мощность дозы путем регулирования вводимой активности РФЛП
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 РФЛП 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
Зависимость доза – эффект и оптимальные радиотерапевтические интервалы известны для подавляющего большинства опухолевых локализаций	Не выбраны однозначные клинически обоснованные критерии для построения зависимостей доза – эффект, отсутствует понятие радиотерапевтического интервала

грузка превышает толерантную дозу для какого-либо органа, то ищется приемлемый компромисс, на основе которого корректируется значение вводимой терапевтической активности РФЛП.

С появлением в ядерной медицине тераностики появилась возможность использования для дозиметрического планирования РНТ одного и того же фармацевтического соединения, но меченного разными радионуклидами. Тогда описанная выше схема дозиметрического планирования реализуется путем использования диагностического аналога основного терапевтического РФЛП. Подобные РФЛП называются радионуклидными тераностическими парами. В настоящее время количество таких тераностических пар для различных опухолевых локализаций увеличивается все более возрастающим темпом. Например, диагностические РФЛП тераностических пар для тераностики рака предстательной железы с простат-специфическим мембранным антигеном (ПСМА) могут быть помечены такими радионуклидами, как ^{18}F , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{124}I , ^{203}Pb , а терапевтические РФЛП тех же тераностических пар – радионуклидами ^{90}Y , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{225}Ac [4].

Тем не менее, такая достаточно сложная схема не всегда обеспечивает необходимую точность дозиметрического планирования РНТ. Причинами этого могут быть:

Таблица 2

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 РФЛП, 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 мочевого выделения не влияет на дозу нормальных тканей	Состояние мочевыделительной системы сильно влияет на кинетику РФЛП и тем самым – на накопленную дозу во всех нормальных органах и тканях
Накапливаемые тканевые 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 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 РФЛП неизвестны или известны с низкой достоверностью
Для дозиметрического планирования широко используется концепция радиационно-терапевтического интервала	Отсутствует понятие радиационно-терапевтического интервала

- недостаточность соответствующего аппаратно-технического оснащения;
- экономическая неэффективность или техническая невозможность обеспечения систематических измерений для определения функций удержания, особенно при амбулаторном режиме РНТ;
- неравномерное накопление РФЛП в пределах одного и того же нормального органа, что приводит к его непрогнозируемому локальному поражению;
- отклонение от линейной зависимости между активностью и дозой при переходе от диагностической к терапевтической активности.

Последнее, например, наблюдается при ^{131}I -РНТ диффузного токсического зоба (болезнь Грейвса): в литературе сообщается об эффекте так называемого “оглушения” щитовидной железы.

Есть разумные основания предполагать, что данный эффект обусловлен различиями в динамике удержания диагностической и терапевтической компонент тераностической пары в органе-мишени вне зависимости от того, используется ли один и тот же радионуклид или разные радионуклиды для планирования и для лечения. Если диагностическое исследование на этапе планирования не приводит к радиационному поражению опухолевого очага благодаря низкой активности введенного диагностического РФЛП, то после введения терапевтического РФЛП нарастающая радиационная деструкция очага приводит к постепенному снижению количества облучаемых патологических клеток и, тем самым, к снижению мощности дозы внутреннего облучения. Естественно, накапливаемая доза облучения будет нарастать с меньшей скоростью, чем это было запланировано по результатам диагностического исследования. Это наглядно представлено на рис. 1.

Кроме того, если в качестве радионуклида-метки для терапевтического РФЛП используются “чистые”

β -излучатели типа ^{89}Sr , а не смешанные β - γ -излучающие радионуклиды, то данная схема оказывается непригодной из-за невозможности проведения *in vivo* измерения функций удержания РФЛП, и тогда приходится усложнять процедуру дозиметрического планирования путем подбора и использования соответствующей тераностической пары РФЛП.

Однако основная трудность использования классической схемы дозиметрического планирования РНТ состоит не в перечисленных выше причинах, а в отсутствии клинически достоверных данных о канцерцидных дозах внутреннего облучения опухолевых очагов различных локализаций и гистологических характеристик, а также о толерантных дозах внутреннего системного облучения радиочувствительных органов и тканей. Прежде всего, это относится к красному костному мозгу, поскольку миелотоксичность является основным лучевым осложнением для большинства терапевтических РФЛП.

Поэтому в современной клинической практике дозиметрическое планирование РНТ пока реализуется по двум упрощенным конкурирующим методикам:

1. Выбирается такая курсовая доза внутреннего облучения патологических очагов, которая заведомо обеспечит достижение запланированного клинического эффекта, в том числе и резорбцию опухолевых очагов. При этом только иногда используются априорно известные значения курсовых доз для КЛТ опухолевых очагов, тогда как гораздо чаще соответствующие значения терапевтической активности РФЛП эмпирически определяются исходя из массы тела пациента (^{177}Lu -ПСМА, ^{153}Sm -оксабифор, ^{223}Ra -хлорид) или размеров и массы щитовидной железы (Na^{131}I), либо вводится одна и та же стандартная активность (^{89}Sr -хлорид).
2. Выбирается такая толерантная доза облучения наиболее радиочувствительного органа, которая обеспечит непревышение заданной вероятности возникновения лучевых осложнений в этом органе безотносительно того, какими окажутся дозы облучения патологических очагов и будут ли они достаточны для достижения канцерцидного эффекта. Такой подход был назван принципом АНАСА (As High As Safely Achievable) [5].

С клинической точки зрения второй подход, базирующийся на принципе АНАСА, представляется более приемлемым. Основной недостаток такого подхода – отсутствие надежных клинических данных по толерантным дозам системного внутреннего облучения радиочувствительных органов. Вместо них приходится использовать соответствующие данные для локального внешнего облучения при КЛТ в соответствии с системой QUANTEC, которая представляет собой согласованное на международном уровне обобщение многочисленных клинических данных по схеме доза \rightarrow облученный объем \rightarrow вероятность осложнений в нормальных тканях по 16 органам [6]. Другой недостаток – трудности оценки очаговых доз по выбранному значению толерантной дозы облучения нормального органа.

Таким образом, современное состояние проблемы дозиметрического планирования РНТ следует оценить пока как неудовлетворительное и значительно уступающее дозиметрическому планированию при КЛТ по своему научно-методическому уровню и, самое главное, по своей клинической пригодности. Иначе говоря, вплоть до настоящего времени в клинической практике (а не в научных исследованиях!) планирование РНТ с подавляющим большинством терапевтических РФЛП остается эмпирической процедурой без какого-либо дозиметрического обоснования. При этом выбор вводимой актив-

ности может варьировать в достаточно широком диапазоне, во многом оставляя определение ее конкретного значения для конкретного пациента за лечащим врачом-радиологом на основе собственного накопленного клинического опыта.

Дозиметрическое сопровождение пациента в отделении радионуклидной терапии

В зависимости от типа РФЛП и клинической цели его использования, введение РФЛП в организм больного выполняют перорально (обычно Na^{131}I), либо внутривенно (подавляющее большинство терапевтических РФЛП), либо внутриаартериально под рентгеновским или ультразвуковым контролем (например, радиоэмболизация печени с микросферами, меченными β -излучающим радионуклидом ^{90}Y).

Непосредственно при самом пероральном введении дозиметрический контроль обычно не выполняется. Однако при этом должны быть предприняты все возможные меры по предотвращению возможного попадания раствора с РФЛП на кожу и одежду как пациента, так и процедурной медсестры, на поверхности оборудования, пол и стены процедурного кабинета. После препровождения пациента в «активную» палату дозиметрист должен измерить уровни радиоактивного загрязнения всех рабочих поверхностей в процедурном кабинете и организовать процедуру дезактивации при превышении их допустимых уровней.

При внутриаартериальном введении РФЛП под рентгеновским контролем должен проводиться мониторинг мощности дозы на рабочем месте рентгенохирурга и накапливаемой дозы совокупного облучения пациента γ -квантами РФЛП и фотонным излучением рентгеновского аппарата со штативом типа С-дуга. Наиболее эффективными средствами индивидуальной радиационной защиты персонала при таких интервенционно-радиологических процедурах являются просвинцованные пластмассовые фартуки и очки с просвинцованными стеклами. Находящийся в пультовой рентгенолаборант должен своевременно извещать рентгенохирурга о достижении одного или нескольких дозовых порогов облучения пациента (входная кожная доза, кумулятивная доза, произведение доза \times площадь, продолжительность рентгеноскопии) [7].

Выписка больных после пребывания в «активных» палатах на закрытом режиме выполняется при обязательном дозиметрическом контроле. При этом после дезактивации кожных поверхностей тела пациента (принятия душа) измеряется мощность AMBIENTНОГО эквивалента дозы на расстоянии 1 м от тела пациента. При амбулаторном режиме РНТ или режиме дневного стационара дезактивация не требуется. Если результат измерений не превышает установленный в НРБ-99/2009 норматив, то пациент может покинуть отделение РНТ без нарушения требований к обеспечению радиационной безопасности отдельных лиц из населения, вступающих с ним в эпизодические или регулярные контакты. Во вступившем с 01.09.2025 в действие СанПиН 2.6.4115–25 [8] соответствующие нормативы приведены для 17 терапевтических радионуклидов, в том числе и для наиболее часто применяемых в отечественных клиниках РФЛП, меченных ^{131}I , ^{153}Sm , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{223}Ra , ^{225}Ac . Все эти нормативы были рассчитаны по чрезмерно консервативному сценарию режима контактов между вернувшимся домой больным и членами его семьи, и поэтому нуждаются в пересмотре с целью смягчения избыточно жестких требований по ограничению контактов.

После выписки пациента из отделения РНТ в палате проводится обязательная дезактивация с удалением на-

копившихся твердых радиоактивных отходов и с последующим радиометрическим контролем радиоактивного загрязнения всех рабочих поверхностей, в том числе мебели и санитарно-технического оборудования. Собранные из «активных» палат твердые радиоактивные отходы передаются на хранение с целью выдержки на распад. Поскольку все они, как правило, относятся к категории очень низкоактивных, то по результатам дозиметрического контроля после выдержки они могут удаляться как обычные нерадиоактивные медицинские отходы, если мощность амбиентного эквивалента дозы не превышает 1 мкЗв/час на расстоянии 10 см от пластикового мешка с отходами [9].

Ситуация с радиационным контролем удаляемых жидких радиоактивных отходов (ЖРО) гораздо сложнее. Образуящиеся ЖРО из «активных» палат поступают в систему спецканализации. Обычно такая система содержит несколько баков-накопителей, где ЖРО выдерживаются с целью снижения своей удельной радиоактивности до значения, регламентированного в отечественных нормативных документах, причем эти значения без какого-либо разумного радиационно-гигиенического обоснования в 2013 г. были значительно ужесточены по сравнению с международными рекомендациями [10]. При этом возникает и другое затруднение, связанное с тем, что в одном и том же баке одновременно выдерживаются на распад ЖРО с разными радионуклидами, которые распадаются с различной скоростью. В частности, в отделении РНТ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина госпитализируются пациенты, проходящие курсы РНТ с ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{223}Ra . Поэтому результаты такого радиометрического контроля следует привести в соответствие с нормативами безопасного удаления ЖРО различного радионуклидного состава, но подобные нормативы пока имеются только для ЖРО с единственным радионуклидом. Процедура радиационного контроля ЖРО может быть значительно упрощена, если вместо радиометрического контроля проб использовать регулярно проводимый дистанционный дозиметрический контроль общей радиоактивности в баке-накопителе [11], но проблема отсутствия нормативов безопасного удаления ЖРО смешанного радионуклидного состава по-прежнему имеет место.

Таким образом, и на этом технологическом этапе процесса доставки предписанной дозы пациенту дозиметрическое сопровождение РНТ требует решения ряда актуальных задач и поэтому значительно уступает такому для КЛТ как по научно-методическому уровню, так и по техническому исполнению. При этом здесь дозиметрия направлена не на оценку клинического эффекта лечения, то есть не на самого пациента, а используется лишь в качестве технологии рутинного радиационного контроля.

Методы оценки эффективности радионуклидной терапии

Анализ литературных данных показывает, что критерии эффективности РНТ 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 (канцериидного эффекта) собственно опухолевых очагов, а второго класса – наличие и степень клинической и лабораторной выраженности лучевых осложнений в нормальных органах и тканях. В свою очередь, каждый из этих классов разделяется на подклассы долгосрочных, то есть проявляю-

Таблица 4

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, повреждение капилляров)	Гематологические показатели (миелотоксичность, кардиотоксичность)
Генетические повреждения	Дозиметрические оценки (?)	Опухолевые маркеры

щихся только через то или иное время после завершения курса фракционированной РНТ, и краткосрочных критериев, которые позволяют оценить результативность лечения после каждой фракции и непосредственно после всего курса РНТ. При этом такие оценки формируются как локально для каждого визуализированного очага, так и системно для организма больного в целом. Такая классификация приведена в табл. 3 и табл. 4, где указаны уже более конкретные критерии оценки эффективности.

Таблица 3

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

Естественно, все долгосрочные критерии не годятся для получения оценки эффективности непосредственно в ходе и после окончания курса РНТ. При рассмотрении краткосрочных системных критериев как для противоопухолевой эффективности, так и для радиотоксичности, следует отметить, что все они относятся к клинико-лабораторным показателям за исключением обезболивающего эффекта. Разные авторы используют, как правило, раздельно 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 РНТ. 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 РНТ с остеотропными радиофармпрепаратами наиболее критическим проявлением радиотоксичности является миелотоксичность, и именно из-за критического ухудшения гематологических показателей чаще всего приходится прерывать курс

фракционированной РНТ. В качестве цитогенетических показателей могут быть использованы 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 РНТ, но обособленно от оценки локальных изменений. При этом для уверенного управления курсом фракционированной РНТ 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 вводимого пациенту РФЛП.

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 РНТ по сравнению с КЛТ имеют ряд специфических особенностей, которые были рассмотрены в табл. 1 и 2, а их возможности использования для оценки эффективности РНТ будут рассмотрены ниже на клиническом примере, чтобы снять знак вопроса в табл. 3 и 4. 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 облучения от накопившегося в очаге РФЛП. 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 РНТ метастазов следует считать критерий метаболического ответа, предложенный ранее для оценки локального ответа на лечение лимфопролиферативных заболеваний по следующей шкале [12]:

1. Полный метаболический ответ (полное отсутствие метаболически активных новообразований).
2. Частичный метаболический ответ (снижение более чем на 30 % показателя накопления РФЛП опухоль/тканевой фон для наиболее активных очагов до и после лечения с визуально уменьшенным накоплением РФЛП 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 РФЛП 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 [13]. При использовании метода ОФЭКТ/КТ для визуализации пространственного распределения β - γ -излучающего терапевтического РФЛП в ходе фракционированной РНТ целесообразно использовать тот же показатель *SUV*, что и при ПЭТ/КТ.

Упрощенный метод определения поглощенных доз облучения опухолевых очагов

Сначала необходимо отметить, что на современных ОФЭКТ/КТ-сканерах уже появилась и широко используется опция автоматического определения объемной активности накопленного в опухолевом очаге РФЛП в абсолютных единицах МБк/мл, причем значение этой активности также автоматически пересчитывается на дату и точное время внутривенного введения РФЛП в организм пациента.

С учетом возможности рутинного использования указанной опции был разработан упрощенный способ оценки поглощенной дозы в опухолевых очагах [14]. Прежде всего, необходимо учитывать, что общая поглощенная доза в очаге обусловлена как внутренним облучением β -частицами и γ -квантами накопившегося в его тканях РФЛП, так и внешним облучением γ -квантами того же РФЛП, содержащегося на момент измерений в остальных тканях и средах всего тела пациента. Однако в работе [14] было показано, что вторая и третья компоненты вносят пренебрежимо малый вклад в общую дозу внутреннего облучения при использовании терапевтического РФЛП ^{177}Lu -ПСМА-617, и для определения очаговой дозы с клинически приемлемой точностью достаточно рассчитать только первую компоненту, то есть β -облучение.

Для расчета β -компоненты самооблучения очага принимаются следующие упрощающие допущения:

- источник β -частиц – изотропный бесконечно-протяженный с однородным распределением РФЛП; это допущение выполняется с достаточной точностью, если размеры очага превышают длину среднего пробега β -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 РФЛП;
- 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 РФЛП 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 РНТ, хотя и приводит к некоторому завышению рассчитываемой накопленной дозы.

В рамках данных допущений и в соответствии с известным MIRD-формализмом [5] поглощенная доза β -излучения в очаге представляет собой полностью выделенную и полностью поглощенную в его тканях энергию β -частиц на единицу массы этой ткани и поэтому рассчитывается по следующей простой формуле:

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

где 0,831 – коэффициент, согласовывающий размерность всех входящих в формулу (1) величин и множитель $(\ln 2)^{-1}$; \bar{E}_{β} – средняя энергия β -частиц радионуклида, МэВ/распад; q – объемная активность радионуклида в очаге, МБк/см³, которая определяется по результатам цифровой визуализации методом ОФЭКТ/КТ; $T_{1/2}$ – период полураспада радионуклида, час; ρ – плотность тканей очага, г/см³, 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_{β} обладает свойством аддитивности, позволяя определять полную дозу β -излучения, накопленную за все фракции фракционированной РНТ:

$$D_{\Sigma} = \sum_i D_{\beta i}, \quad (2)$$

где $D_{\beta i}$ – поглощенная доза β -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 РНТ.

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 :

$$SUV = \frac{q}{q_0} = \frac{q}{Q/m}, \quad (3)$$

где q и q_0 – объемная активность РФЛП, равномерно распределенная по всему объему опухолевого очага и по объему всего тела пациента соответственно, МБк/см³.

Из формулы (3) можно видеть, что оба радиационно-физических показателя q и SUV относятся к разряду метаболических, поскольку каждый из них определяется уровнем тропности РФЛП к патологическим очагам, то есть они зависят от его метаболизма в организме конкретного пациента.

Результаты

Разработанный упрощенный метод определения поглощенной дозы внутреннего облучения опухолевых очагов был использован для формирования «дозиметрического портрета» больного С. с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (4-ая стадия, метастазы в кости и лимфатические узлы) в ходе 5 фракций РНТ с внутривенным введением РФЛП ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617.

Медицинская визуализация по γ -излучению ¹⁷⁷Lu выполнялась методом планарной сцинтиграфии в передней и задней проекциях и методом ОФЭКТ/КТ. Интервал времени между моментами введения активности пациенту и актами измерений составлял от 2 до 3 суток, ин-

тервалы между фракциями ~2 месяца. Другие исходные данные для расчетов:

- вводимая активность РФЛП в каждой фракции – 7,0 ГБк;
- напряжение на рентгеновской трубке рентгеновского компьютерного томографа в ОФЭКТ/КТ-сканере при сканировании фантома и тела пациента – 120 кВ;
- период полураспада ¹⁷⁷Lu – 159 часов;
- средняя энергия β -частиц на 1 распад ¹⁷⁷Lu, просуммированная по 3 основным каналам β -распада в [14], – 0,1331 МэВ/распад;
- результаты КТ-сканирования специализированного рентгеновского фантома представлены в табл. 5 в виде зависимости $\rho = f(HU)$ для отдельных значений плотности ρ элементов фантома.

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 ρ , г/см ³	0,034	0,37	0,54	0,67	0,70	1,03	1,18	1,37

Необходимые значения плотности ρ 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 ρ варьировали в узком диапазоне плотностей – от 1,22 до 1,33 г/см³, в связи с чем расчеты доз D_{β} для всех 5 фракций проводились по усредненному значению плотности костных очагов 1,26 г/см³.

В табл. 6 представлены результаты расчета снижения показателя SUV по завершению всего курса 5-фракционной РНТ, а в табл. 7 – результаты вычислений поглощенной дозы β -излучения нарастающим итогом в 7 выявленных костных метастазах для 5 последовательно проведенных фракций РНТ. На рис. 2 показана визуальная динамика накопления РФЛП в костных очагах па-

Таблица 6

Динамика изменения показателя SUV в 7 костных метастазах в результате проведения 5-фракционного курса радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617

Dynamics of changes in the SUV indicator in 7 bone metastases as a result of a 5-fraction course of radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-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 β -излучения в 7 костных метастазах в ходе 5-фракционного курса радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617, Гр

Dynamics of accumulation of the absorbed dose of β -radiation in 7 bone metastases during a 5-fraction course of radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-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

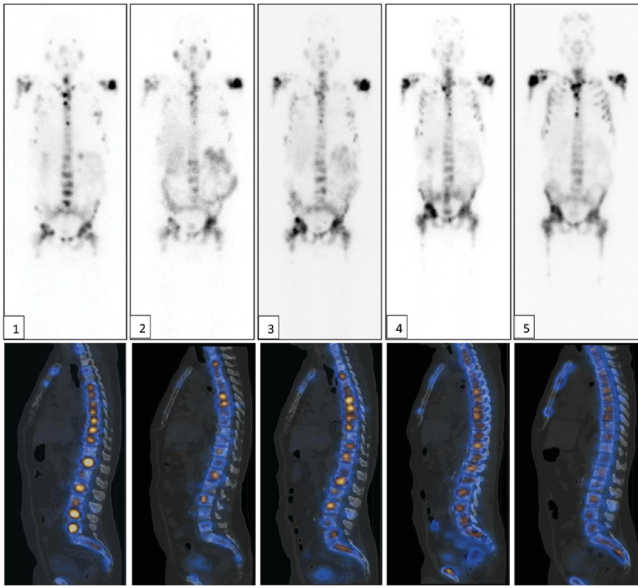


Рис. 2. Последовательные радионуклидные изображения пациента С. с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, выполненные через 48 часов после введения терапевтической активности ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 в каждую из 5 последовательных фракций курса радионуклидной терапии. Цифры соответствуют номеру фракции. Верхний ряд – планарная скитинграфия по γ -излучению ¹⁷⁷Lu 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 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 into each of the 5 consecutive fractions of the course of radionuclide therapy. The numbers correspond to the fraction number. Upper row – ¹⁷⁷Lu planar scintigraphy in whole body imaging mode, anterior projection. Bottom row – respectively hybrid SPECT/CT slices in the sagittal plane

циента С. за 5 раздельно выполненных фракций РНТ с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617.

Для оценки противоопухолевой эффективности рассмотрим возможность использования указанного выше метаболического критерия противоопухолевой эффективности из работы [12], где только вместо показателя относительного накопления РФЛП 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 РНТ с ¹⁷⁷Lu-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 β -излучения в 7 очагах *D _{β i}* (*i* – номер фракции) были получены следующие результаты: 1) для начальных значений этих показателей *SUV₁* и *D _{β 1}* (то есть рассчитанных после 1-ой фракции – первая строка в табл. 6 и в табл. 7, не считая «шапки» таблиц), коэффициент корреляции составил 0,999, чего и следовало ожидать согласно формулам (2) и (3), где между *SUV* и *D _{β}* практически существует прямая пропорциональная зависимость; 2) аналогичные значения коэффициента корреляции имеют место при сопоставлении и остальных 4 фракционных значений *SUV_i* и *D _{β i}* (парциальных, а не накопленных); 3) для конечного показателя *SUV₅* (то есть рассчитанного после 5-ой фракции – вторая строка табл. 6) и накопленной за 5 фракций поглощенной дозой

β -излучения *D _{Σ}* (пятая строка табл. 7) коэффициент корреляции составил только 0,724.

Это означает, что фракционные значения *SUV_i* и *D _{β i}* (но не *D _{Σ}*) обладают одинаковой информативностью в оценке противоопухолевого эффекта РНТ. Данный результат вполне предсказуем благодаря тому, что интервал между фракциями облучения составлял ~2 месяца, то есть более 9 периодов полураспада радионуклида ¹⁷⁷Lu, 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 РНТ.

Таблица 8

Коэффициенты корреляции клинико-лабораторных показателей с динамикой накопления дозы облучения в 7 костных метастазах в ходе 5-фракционного курса радионуклидной терапии с ¹⁷⁷Lu-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 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Позвонок \ Тест	Th2	Th7	Th12	L2	L4	L5	S2
ПСА	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
СОЭ	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.

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

Это означает, что при оценке радиотоксичности проводимого лечения дозиметрическое сопровождение в виде расчета накапливаемой дозы нарастающим итогом в ходе фракционной РНТ обладает одинаковой информативностью с регулярно измеряемыми в динамике курса РНТ 5 указанными клинико-лабораторными показателями (4 гематологических и 1 биохимический).

Обсуждение

Проведенный на качественном уровне сравнительный анализ специфических особенностей РНТ и КЛТ показывает, что дозиметрическое сопровождение в конвенциональной лучевой терапии и в радионуклидной терапии существенно различается по действующему теперь научно-методическому уровню и по своей прак-

тической полезности для онкологической клиники. Основная причина этих различий заключается в том, что при внешнем облучении в ходе курса КЛТ происходит только локальное воздействие на опухолевые очаги и на окружающие их нормальные органы и ткани, тогда как в ходе курса фракционированной РНТ происходит системное внутреннее облучение не только опухолевых очагов, но и нормальных органов и тканей всего организма в целом. При РНТ критической по радиочувствительности может оказаться анатомическая структура, локализованная не в непосредственной близости к облучаемой опухоли, как в КЛТ, а на значительном удалении от облучаемых метастазов.

В КЛТ персонализированное дозиметрическое планирование облучения, особенно при радиобиологически обоснованном фракционировании, является фундаментальной основой всего лечебного процесса, что обычно позволяет добиться клинических результатов, близких к запланированным. Напротив, в РНТ даже современный тераностический подход не позволяет гарантировать, что все выявленные при диагностической визуализации опухолевые очаги получат запланированные дозы внутреннего облучения после введения в организм терапевтического РФЛП из-за различия функций удержания (то есть накопления РФЛП в метастазах и выведения его из них) диагностической и терапевтической компонент тераностической пары.

Вторая, не менее важная, причина низкой точности методик дозиметрического планирования при РНТ – это отсутствие надежных литературных данных о канцерцидных и толерантных дозах терапевтического внутреннего облучения, которые, к тому же, могут сильно варьировать у разных пациентов вследствие различий индивидуальной радиочувствительности и степени тяжести запущенного опухолевого процесса.

Кроме того, на точность исходных данных для дозиметрического планирования, получаемых на диагностическом этапе тераностики, влияет целый ряд радиационно-физических и технологических факторов, существенно снижающих точность количественной диагностической визуализации методами планарной скинтиграфии, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ [5, 14]. Коды для расчета доз облучения в очагах накопления диагностических РФЛП, входящие в состав коммерческого программного обеспечения современных ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ-сканеров, требуют для своей реализации не менее 3 последовательно проводимых исследований через определенные интервалы времени после введения РФЛП, что обычно трудно обеспечить для большинства пациентов даже в амбулаторном режиме. Попытки же рассчитать дозу по результатам однократного исследования с использованием этих кодов приводят к абсурдным результатам.

Все это обуславливает заключение, что в рутинной клинической практике подразделений радионуклидной терапии индивидуализированное дозиметрическое планирование фактически отсутствует.

На технологическом этапе доставки дозы внутреннего облучения к патологическим очагам госпитализированного пациента применение средств и методик дозиметрии внешнего облучения по существу сводится к радиационному контролю тех или иных полей β - и γ -излучения: контроль радиационной обстановки в помещениях подразделения РНТ, индивидуальный дозиметрический контроль персонала, контроль радиоактивных загрязнений рабочих поверхностей до и после дезактивации, контроль мощности амбиентного эквивалента дозы γ -излучения из тела пациента при его выписке, дозиметрический и радиометрический контроль

удаляемых твердых и жидких радиоактивных отходов. Все эти процедуры хотя и являются радиационно-гигиеническими, но не относятся, как принято сейчас говорить, к пациенто-ориентированным. Это означает, что и на данном технологическом этапе РНТ дозиметрия играет только вспомогательную роль.

Современная радиологическая аппаратура предоставляет реальную возможность оценивать значения объемной активности РФЛП, накопившейся в патологических очагах и нормальных органах и тканях в ходе фракционированных курсов РНТ. В свою очередь, это дает возможность оценивать дозы внутреннего облучения всех этих анатомических структур и использовать полученные дозиметрические оценки для определения противоопухолевой эффективности и радиотоксичности РНТ. Но любая оценка только тогда оказывается эффективной, когда ее сравнивают с эталоном. И вот именно такими эталонами современная радионуклидная терапия не обладает. Нет надежных и, тем более, общепринятых данных о канцерцидных и толерантных дозах при системном облучении организма пациента. Даже получив подобные дозиметрические оценки, врач-радиолог не сможет сказать, будет ли полученная опухолевым очагом доза достаточной, чтобы добиться его полного локального контроля после окончания курса РНТ или нет. Точно так же он не сможет определить необходимость продолжения или прекращения курса РНТ только по значению накопленной дозы облучения в критическом по радиочувствительности органе.

Данная ситуация еще более усугубляется тем, что получаемые дозиметрические оценки, в отличие от КЛТ, характеризуются низкой точностью. По данным доклада МКРЕ [5], при ОФЭКТ/КТ и в последующих расчетах дозы действуют не менее 12 источников систематических и случайных погрешностей, большинство из которых зависит от субъективности действий оператора. При этом методы расчета доз внутреннего облучения слишком сложны для рутинного клинического применения, а имеющиеся коды в коммерческом программном обеспечении ОФЭКТ/КТ-сканеров оказываются несовершенными при использовании исходных данных, полученных только от единственного исследования при выписке пациента из подразделения РНТ.

Рассчитанные дозы для всех визуализированных метастазов позволяют получить лишь общее представление о достаточности радиационного воздействия на каждый из них, тогда как оценить достаточность системного противоопухолевого воздействия РНТ на организм в целом лишь по этим дозиметрическим данным невозможно. Практика показывает, что как в ходе, так и после фракционированных курсов РНТ одни опухолевые очаги исчезают, тогда как появляются другие метастазы, но с уже новыми локализациями.

Все перечисленные здесь факторы обуславливают непригодность использования в рутинной клинической практике средств и методик дозиметрии внутреннего облучения для объективного определения противоопухолевой эффективности РНТ у больных с отдаленными метастазами в кости и лимфатические узлы. Очевидно, на сегодняшний день наилучшей методикой получения краткосрочной оценки противоопухолевой эффективности остается описанный выше критерий метаболического ответа. Что касается долгосрочной оценки эффективности курсов РНТ, то здесь вне конкуренции остаются различные варианты показателей выживаемости.

Несколько более позитивной выглядит ситуация с использованием дозиметрии для определения радиотоксичности РНТ. В данной работе было показано, что

накопляемая в ходе курса фракционированной РНТ доза внутреннего облучения метастазов сильно коррелирована с рядом клинико-лабораторных показателей, прежде всего гематологических. Аналогичные результаты были получены в работе [15], где представлены результаты РНТ с ^{225}Ac -PSMA-617 больных раком предстательной железы и с ^{225}Ac -DOTA-TATE больных с нейроэндокринными опухолями. В принципе, это означает, что дозиметрические данные для опухолевых очагов могут быть использованы для оценки уровня радиотоксичности фракционированных курсов РНТ у больных с метастазами. Для той же цели более целесообразным выглядит дозиметрия критических по радиочувствительности органов, но получаемые оценки здесь имеют еще меньшую точность, чем для метастазов, вследствие существенно более слабого накопления РФЛП.

Однако получение подобной оценки не является самоцелью. Она нужна для того, чтобы можно было обоснованно с клинической точки зрения управлять процессом фракционированной РНТ. И вполне естественно, что такое управление врач-радиолог будет реализовывать по клинико-лабораторным показателям, для которых хорошо известны пороговые границы нормы и патологии, а не по дозиметрическим оценкам, для которых подобные сведения фактически отсутствуют.

Заключение

В отличие от конвенциональной лучевой терапии, где дозиметрия является научно-обоснованной фундамен-

тальной основой всего лечебного процесса, дозиметрия в радионуклидной терапии пока далека от такой роли. В настоящее время она полезна только в научных исследованиях, прежде всего при доклинических и клинических испытаниях новых терапевтических радиофармпрепаратов, тогда как в широкой клинической практике лечения больных с запущенным опухолевым процессом она оказывается бесполезной. Ни при планировании радионуклидной терапии, ни на этапе получения краткосрочных оценок ее противоопухолевой эффективности и радиотоксичности, дозиметрия не позволяет полноценно и объективно управлять тактикой и стратегией радиационного лечения. Использование средств и технологий дозиметрии внешнего облучения на этапе госпитализации больного сводится лишь к радиационному контролю, то есть играет лишь вспомогательную роль.

Что касается перспектив дальнейшего развития дозиметрического сопровождения радионуклидной терапии, то здесь нужно повторить тот путь, по которому уже прошла конвенциональная лучевая терапия. Необходимо накапливать статистически достоверные данные по канцерцидным дозам для метастазов и по толерантным дозам внутреннего облучения нормальных органов и тканей учетом специфики системного, а не локального их облучения, и такое накопление следует довести до признания этих дозиметрических оценок общепринятыми. Только тогда дозиметрия в радионуклидной терапии приобретет реальную клиническую полезность.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Gleisner K.S., Chouin N., Gabina P.M., et al. EANM Dosimetry Committee Recommendations for Dosimetry of ^{177}Lu -labelled Somatostatin-Receptor - and PSMA-Targeting Ligands // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022. No.49. P. 1778–809. Doi.: 10.1007/S00259-022-05727-7.
- Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M., et al. Joint EANM/SNMMI Procedure Guideline for the Use of ^{177}Lu -labeled PSMA-Targeted Radioligand-Therapy (^{177}Lu -PSMA-RLT) // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023. No.50. P. 2830–45. Doi: 10.1007/S00259-023-06255-8.
- Sgouros G., Bodei L., McDevitt M.R., Nedrow J.R. Radiopharmaceutical Therapy in Cancer: Clinical Advances and Challenges // *Nature Reviews: Drug Discovery*. 2020. No.19. P. 589–608.
- Наркевич Б.Я., Долгушин М.Б., Крылов В.В., Мещерякова Н.А., Невзоров Д.И. Функциональная оптимизация радионуклидных пар в терапестике рака предстательной железы // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2020. Т.3. №1. С. 38–56.
- ICRU Report 96. Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy // *Journal of ICRU*. 2021. V.21. No.1. Doi: 10.1177/14736691211060117.
- Bentzen S.M., Constine L.S., Deasy J.O., 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. V.76. No.3. Suppl. P. S1–S160.
- Наркевич Б.Я., Долгушин Б.И. Радиационная безопасность в интервенционной радиологии / Под ред. Долгушина Б.И. // *Интервенционная радиология в онкологии: Национальное руководство*. М.: Видар-М. 2022. С. 51–66.
- Санитарно-эпидемиологические требования в области радиационной безопасности населения при обращении источников ионизирующего излучения: СанПиН 2.6.4115–25.
- Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами (СПОРО-2002) (в ред. изменений и дополнений от 16.09.2013).
- Наркевич Б.Я. Актуальные вопросы обращения с радиоактивными отходами в ядерной медицине // *Радиоактивные отходы*. 2022. №1. С. 28–37.
- Наркевич Б.Я., Рыжов С.А., Гелиаивили Т.М., Смирнов Г.Ю. Технологии удаления жидких радиоактивных отходов в отделениях радионуклидной терапии // *Медицинская физика*. 2024. №3. С. 52–64.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. Поддубной И.В., Савченко В.Г. М.: МедиаМедика, 2014. 324 с.
- 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. С. 28–36.
- Наркевич Б.Я., Крылов А.С., Рыжов А.Д. Упрощенный способ расчета доз внутреннего облучения костных метастазов при радионуклидной терапии // *Медицинская физика*. 2023. №1. С. 48–57.
- Чипига Л.А., Лаврешов Д.Д., Водоватов А.В. и др. Экспериментальная оценка поглощенных доз в патологических очагах при радионуклидной терапии с ^{225}Ac -PSMA-617 и ^{225}Ac -DOTA-TATE // *Медицинская физика*. 2023. №4. С. 40–50.

REFERENCES

- Gleisner K.S., Chouin N., Gabina P.M., et al. EANM Dosimetry Committee Recommendations for Dosimetry of ^{177}Lu -labelled Somatostatin-Receptor - and PSMA-Targeting Ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1778–809. Doi.: 10.1007/S00259-022-05727-7.
- Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M., et al. Joint EANM/SNMMI Procedure Guideline for the Use of ^{177}Lu -labeled PSMA-Targeted Radioligand-Therapy (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:2830–45. Doi: 10.1007/S00259-023-06255-8.
- Sgouros G., Bodei L., McDevitt M.R., Nedrow J.R. Radiopharmaceutical Therapy in Cancer: Clinical Advances and Challenges. *Nature Reviews: Drug Discovery*. 2020;19:589–608.

4. Narkevich B.Ya., Dolgushin M.B., Krylov V.V., Meshcheryakova N.A., Nevzorov D.I. Functional Optimization of Radionuclide Pairs in Prostate Cancer Theranostics. *Onkologicheskiy Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3;1:38-56 (In Russ.).
5. ICRU Report 96. Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. Journal of ICRU. 2021;21:1. Doi: 10.1177/14736691211060117.
6. Bentzen S.M., Constine L.S., Deasy J.O., 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.Suppl:S1–S160.
7. Narkevich B.Ya., Dolgushin B.I. Radiation Safety in Interventional Radiology. Ed. Dolgushin B.I. *Interventsionnaya Radiologiya v Onkologii* = Interventional Radiology in Oncology. National Guidelines. Moscow, Vidar-M Publ., 2022. P. 51-66 (In Russ.).
8. Sanitary and Epidemiological Requirements for Radiation Safety of the Population when Handling Ionizing Radiation Sources. SanPiN 2.6.4115–25. (In Russ.).
9. Sanitary Rules for Handling Radioactive Waste (SPORO-2002) (as Amended and Supplemented on September 16, 2013) (In Russ.).
10. Narkevich B.Ya. Current Issues of Radioactive Waste Management in Nuclear Medicine. *Radioaktivnyye Otkhody* = Radioactive Waste. 2022;1:28-37 (In Russ.).
11. Narkevich B.Ya., Ryzhov S.A., Geliashvili T.M., Smirnov G.Yu. Technologies for the Removal of Liquid Radioactive Waste in Radionuclide Therapy Departments. *Meditinskaya Fizika* = Medical Physics. 2024;3:52-64 (In Russ.).
12. *Rosciyskiye Klinicheskiye Rekomendatsii po Diagnostike i Lecheniyu Limfoproliferativnykh Zabolevaniy* = Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. Ed. by Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Moscow, MediaMedika Publ., 2014. 324 p. (In Russ.).
13. Gelezhe P.V., Morozov S.P., Mandel'blat Yu.E., Libson Ye.I. What's New in the Criteria for Assessing Oncological Diseases in Radiation Diagnostics: RECIST vs. PERCIST. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya* = Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2014;2:28–36 (In Russ.).
14. Narkevich B.Ya., Krylov A.S., Ryzhkov A.D. Simplified Method for Calculating Internal Irradiation Doses of Bone Metastases during Radionuclide Therapy. *Meditinskaya Fizika* = Medical Physics. 2023;1:48-57 (In Russ.).
15. Chipiga L.A., Lavreshov D.D., Vodovatov A.V., et al. Experimental Assessment of Absorbed Doses in Pathological Foci during Radionuclide Therapy with ^{225}Ac -PSMA-617 and ^{225}Ac -DOTA-TATE. *Meditinskaya Fizika* = Medical Physics. 2023;4:40-50 (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с одним участием автора.

Поступила: 20.01.2026. Принята к публикации: 25.02.2026.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. The article was prepared with the author's participation.

Article received: 20.01.2026. Accepted for publication: 25.02.2026.