

И.К. Хвостунов, В.В. Крылов, А.Ю. Шуринов, Т.Ю. Кочетова,
О.Н. Коровчук, А.С. Гераскина, С.А. Иванов

ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ^{177}Lu -DOTA-PSMA ПРИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Игорь Константинович Хвостунов, e-mail: igor.khvostunov@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка безопасности и эффективности радионуклидной терапии радиофармацевтическим лекарственным препаратом ^{177}Lu -DOTA-PSMA у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРПРЖ).

Материал и методы: Проведено обследование 27 пациентов мужского пола с гистологически подтвержденным диагнозом метастатического рака предстательной железы и наличием множественных метастатических очагов, выявленных методом ПЭТ/КТ с высоким накоплением ^{18}F -PSMA или ^{68}Ga -PSMA. Обследованные пациенты получали радионуклидную терапию с однократным внутривенным введением радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) ^{177}Lu -DOTA-PSMA в подгруппах с лечебными активностями в пределах (0,637–5,59), (6,81–7,58) и (9,07–10,5) ГБк. Для оценки побочного радиационного воздействия применялся метод биологической дозиметрии на основе анализа aberrаций хромосом в лимфоцитах крови. Использовали образцы периферической крови, взятые из локтевой вены до начала терапии и повторно после введения ^{177}Lu -DOTA-PSMA. Хромосомные aberrации анализировали стандартным метафазным методом в клетках первого митоза с инкубацией клеток в течение 48 ч. Анализировали aberrации хромосомного типа: ацентрики (*ace*: парные фрагменты и точки), центрические кольца (*rc*) и дицентрики (*dic*). Число проанализированных метафаз на одного пациента варьировало в пределах от 81 до 650, в среднем – 314. Всего было проанализировано 21563 метафазы в 68 образцах крови. Побочное радиационное воздействие на организм пациента оценивалось по индукции (приросту) хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови, используя калибровочную дозовую зависимость, полученную ранее в собственной лаборатории в экспериментах *in vitro*. Статистическую обработку результатов и регрессионный анализ осуществляли с помощью стандартных алгоритмов, представленных в приложениях Microsoft Excel и OriginLab.

Результаты: Выявлен прирост средней частоты и медианы распределения по всем трем комбинациям aberrаций: (*ace+rc+dic*), (*rc+dic*) и *dic* с увеличением лечебной активности введенного РФЛП. Средние величины побочных доз в подгруппах составили: в I – $0,96 \pm 0,77$; во II – $2,43 \pm 0,43$ и в III – $2,69 \pm 0,36$ Гр, соответственно. Средние дозы в подгруппах II и III статистически не различались между собой, но значимо превышали дозу в подгруппе I ($p < 0,05$). Дозовый коэффициент побочного радиационного воздействия на костный мозг у обследованных пациентов был оценен в пределах (0,27–0,38) Гр/ГБк. Средние поглощенные дозы для отдельных пациентов превышали установленный безопасный предел в 2 Гр у 11,8% в I подгруппе, у 44,4 % во II и у 70% в III подгруппе.

Заключение: При терапии пациентов с диагнозом мКРПРЖ препаратом ^{177}Lu -DOTA-PSMA у значительной их части поглощенная доза в красном костном мозге может превышать установленный безопасный предел в 2 Гр. Подтверждена отмеченная в последние годы тенденция к увеличению оценки поглощенной дозы в костном мозге вследствие введения препарата ^{177}Lu -DOTA-PSMA.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, радиолигандная терапия, радиофармацевтический лекарственный препарат, костный мозг, ПЭТ/КТ, хромосомные aberrации

Для цитирования: Хвостунов И.К., Крылов В.В., Шуринов А.Ю., Кочетова Т.Ю., Коровчук О.Н., Гераскина А.С., Иванов С.А. Оценка радиационной безопасности радиофармацевтического лекарственного препарата ^{177}Lu -DOTA-PSMA при терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 5. С. 65–72. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-5-65-72

I.K. Khvostunov, V.V. Krylov, A.Yu. Shurinov, T.Yu. Kochetova,
O.N. Korovchuk, A.S. Geraskina, S.A. Ivanov

Evaluation of Radiation Safety of Radiopharmaceutical Based on ^{177}Lu -Dota-PSMA in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: Igor Khvostunov, e-mail: igor.khvostunov@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the safety and efficacy of radionuclide therapy with the radiopharmaceutical ^{177}Lu -DOTA PSMA in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.

Material and methods: A total of 27 male patients with histologically confirmed metastatic prostate cancer and multiple metastatic lesions detected by positron emission tomography with high uptake of ^{18}F -PSMA or ^{68}Ga -PSMA were examined. The patients received radionuclide therapy with a single intravenous administration of the radiopharmaceutical ^{177}Lu -DOTA-PSMA in subgroups with treatment activities ranging (0.637–5.59), (6.81–7.58), and (9.07–10.5) GBq. To assess adverse radiation exposure, a biological dosimetry method based on the

analysis of chromosome aberrations in blood lymphocytes was used. Peripheral blood samples were collected from the cubital vein before therapy and again after the administration of ^{177}Lu -DOTA-PSMA. Chromosomal aberrations were analyzed using the standard metaphase method in cells in the first mitosis with cell incubation for 48 hours. The following chromosomal aberrations were analyzed: acentrics (*ace*: paired fragments and dots), centric rings (*rc*), and dicentrics (*dic*). The number of analyzed metaphases per patient ranged from 81 to 650, with an average of 314. A total of 21 563 metaphases in 68 blood samples were analyzed. Adverse radiation effects on the patient's body were assessed based on the induction (increase) of chromosomal aberrations in blood lymphocytes, using a calibration dose curve previously obtained in our laboratory through *in vitro* experiments. Statistical processing of the results and regression analysis were performed using standard algorithms provided in Microsoft Excel and OriginLab.

Results: An increase in the mean frequency and median distribution for all three aberration combinations (*ace+rc+dic*), (*rc+dic*), and *dic* was found with increasing therapeutic activity of the administered radiopharmaceutical. The average adverse doses in subgroups were: 0.96 ± 0.77 Gy in group I; 2.43 ± 0.43 Gy in group II; and 2.69 ± 0.36 Gy in group III, respectively. The average doses in subgroups II and III did not statistically differ from each other but significantly exceeded the dose in subgroup I ($p < 0.05$). The dose coefficient for adverse radiation exposure to bone marrow in the examined patients was estimated to be within the range of (0.27–0.38) Gy/GBq. The average absorbed doses for individual patients exceeded the established safe limit of 2 Gy in 11.8% of patients in subgroup I, 44.4% in subgroup II, and 70% in subgroup III.

Conclusion: When treating patients diagnosed with metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{177}Lu -DOTA-PSMA, the absorbed dose in the red bone marrow may exceed the established safe limit of 2 Gy in a significant proportion of patients. The trend toward increased absorbed dose to the red bone marrow following administration of ^{177}Lu -DOTA-PSMA, noted in recent years, is confirmed.

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer; radioligand therapy; radiopharmaceutical drug; bone marrow; PET/CT; chromosomal aberrations

For citation: Khvostunov IK, Krylov VV, Shurinov AY, Kochetova TY, Korovchuk ON, Geraskina AS, Ivanov SA. Evaluation of Radiation Safety of Radiopharmaceutical Based on ^{177}Lu -Dota-PSMA in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(5):65–72. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-5-65-72

Введение

В последнее время наблюдается неуклонный рост числа онкологических пациентов, проходящих лечение методом радиолигандной терапии (РЛТ), в том числе таргетными радиофармпрепаратами (РФЛП) на основе антагониста простат-специфического мембранного антигена (PSMA-лигандов) [1, 2]. Данный вид радионуклидной терапии признан эффективным подходом лечения многих типов злокачественных новообразований, часто на поздних стадиях, когда иные методы оказываются неэффективными. При этом общей задачей РЛТ является таргетное воздействие на опухолевые клетки при условии минимального побочного воздействия на здоровые органы и ткани [3]. В настоящее время основным способом решения данной задачи является визуализация распределения введенной пациенту активности РФЛП при помощи гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ).

Вместе с тем, текущая практика клинического применения РЛТ заключается в дозировке вводимой пациенту активности РФЛП, но не контроля поглощенной дозы, как в случае дистанционной лучевой терапии. Использование поглощенной дозы в клинической практике РЛТ затруднено по причине разнородности методов, программного обеспечения, оборудования, технических требований к визуализации и пр. [4]. В ряде случаев недостаточный учет персонализированной дозиметрии может приводить как к снижению эффективности РЛТ, так и к повышению побочных эффектов [5, 6]. Принято считать, что персонализация РЛТ на основе методики медицинской дозиметрии внутреннего облучения – Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) – приводит к повышению эффективности РЛТ и снижению побочных эффектов [7]. Вместе с тем, дальнейшим развитием и перспективным дополнением технологии MIRD является биологическая дозиметрия на основе радиационных биомаркеров [8, 9]. В частности, биомаркеры могут использоваться, наряду с расчетной дозиметрией, для дальнейшего изучения побочных эффектов с целью уточнения пределов безопасных радиационных нагрузок на здоровые ткани, а также для определения дозы, достаточной для достижения заданного терапевтического эффекта [10].

Одной из насущных проблем здравоохранения во всем мире является рак предстательной железы (РПЖ), поскольку на него приходится значительное количество смертей среди онкологических пациентов мужского пола [11]. Ожидается, что заболеваемость и смертность от РПЖ вырастут примерно на 57 и 64% с 2020 по 2040 гг., соответственно [4]. В России заболеваемость за период с 2009 по 2024 гг. увеличилась в 3,5 раза с 68,1 до 234,9 на 100 тыс. населения [12]. Вместе с тем, оптимизм внушает тот факт, что с 2021 г. в отечественную клиническую практику, при непосредственном участии сотрудников МРНЦ им. А.Ф. Цыба, внедрен РФЛП на основе PSMA – ^{177}Lu -DOTA-PSMA, используемый в качестве перспективного варианта применения РЛТ для пациентов с метастатическим мКРПЖ [13]. При этом важной задачей остается совершенствование методов дозиметрии для ^{177}Lu -DOTA-PSMA с целью внедрения этих методов в клиническую практику с подтверждением того, что оценки доз имеют заданную клиническую эффективность и низкую токсичность [4]. Однако до настоящего времени большинство клинических назначений РФЛП основывается на эмпирических наблюдениях или масштабируется с использованием таких параметров, как площадь поверхности тела пациента.

Накопленный клинический опыт и результаты клинических испытаний ^{177}Lu -DOTA-PSMA 1 и 2 фазы позволили получить достоверные данные о его эффективности и токсичности [14]. На основании полученных данных были сформулированы базовые принципы Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) при назначении ^{177}Lu -DOTA-PSMA. Указанные принципы являются в настоящее время принятым стандартом для клинической практики, которому рекомендуется следовать в соответствии с национальными и международными правовыми или нормативными положениями [15]. Дальнейшие клинические исследования назначений ^{177}Lu -DOTA-PSMA должны позволить уточнить как физическую, так и биологическую дозиметрию и персонализировать их применение с целью существенного расширения подобной клинической практики.

В России зарегистрирована активная фармацевтическая субстанция $^{177}\text{LuCl}_3$ (завод «Медрадиофармапрепарат» – филиал ФГУП «Федеральный центр по проек-

тированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России) и производятся пептиды, используемые для изготовления данного РФЛП (ЗАО «Фарм-Синтез»). В МРНЦ им. А.Ф. Цыба с мая 2021 г. также проводится РЛТ отечественным РФЛП ^{177}Lu -DOTA-PSMA.

Цель настоящей работы состояла в оценке радиационной безопасности РЛТ ^{177}Lu -DOTA-PSMA у пациентов с диагнозом метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Материал и методы

Проведение данного исследования осуществлялось в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеа, Бразилия, 2013), трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP) и приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 августа 2010 г. № 774н «О Совете по этике». Образцы крови у всех обследованных лиц брали в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и нормами медицинской этики после получения информированного согласия.

В работе были обследованы 27 пациентов мужского пола, возраст 55–82,6 лет (медиана 68,4), с гистологически подтвержденным диагнозом метастатического кРРПЖ и наличием множественных метастазов, выявленных методом ПЭТ/КТ с высоким накоплением ^{18}F -PSMA или ^{68}Ga -PSMA. Обследованные пациенты получали РЛТ с однократным внутривенным введением ^{177}Lu -DOTA-PSMA с активностью в пределах (0,637–5,59), (6,81–7,58) и (9,07–10,5) Гбк. Четверем пациентам РЛТ назначалась дважды, табл. 1.

С целью оценки побочного действия РФЛП на здоровые органы и ткани пациентов был использован метод биологической дозиметрии на основе анализа аберраций хромосом в лимфоцитах крови [5, 8, 16, 17]. Для цитогенетического анализа использовали образцы периферической крови, взятые из локтевой вены до начала терапии и повторно после введения РФЛП. Число заборов крови у каждого пациента варьировало от 2 до 4.

Приготовление препаратов и фиксацию выполняли по методике, соответствующей международным рекомендациям [8]. Хромосомные аберрации анализировали стандартным метафазным методом в клетках первого митоза с периодом инкубации клеток 48 ч. При анализе подсчитывали число клеток, содержащих аберрации хромосомного типа (A-cells) и число клеток, содержащих множественные нераспознанные аберрации, которые составляют отдельный класс мультиабберрантных клеток (M-cells). В абберрантных клетках анализировали аберрации хромосомного типа: ацентрики (*ace*: парные фрагменты и точки), центрические кольца (*rc*) и дицентрики (*dic*). Детали методики стандартного цитогенетического анализа были опубликованы ранее [16, 18]. Число проанализированных метафаз (Cells) на одного пациента варьировало в пределах от 81 до 650, в среднем – 314. Всего было проанализировано 21563 метафаз в 68 образцах крови.

Побочное радиационное воздействие на каждого пациента оценивалось по индукции (приросту) хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови в результате введения пациенту РФЛП. Для расчета дозы при пролонгированном внутреннем облучении в течение периода T с зависящей от времени мощностью дозы частота аберраций Y как функция дозы D вычислялась в рамках линейно-квадратичной модели по формуле:

Таблица 1

Список обследованных пациентов
List of examined patients

Код пациента	Возраст пациента, лет	Число назначений РФЛП	Веденная активность РФЛП, Гбк	Число цитогенетических анализов
П1	82,6	1	2,68	2
П2	73,3	1	0,664	2
П3	55,0	1	0,920	2
П4	62,2	1	0,835	2
П5	63,8	2	1,81; 7,49	4
П6	74,9	1	5,59	2
П7	73,3	1	1,77	2
П8	60,1	1	5,46	3
П9	69,2	1	5,46	2
П10	65,3	1	5,43	3
П11	72,1	1	0,681	2
П12	73,0	2	1,89; 2,74	4
П13	77,7	1	0,637	2
П14	71,6	1	0,88	2
П15	68,4	2	6,74; 9,07	4
П16	70,3	1	7,55	2
П17	75,0	1	7,34	2
П18	61,0	1	7,57	3
П19	65,4	1	7,40	2
П20	64,7	2	6,81; 9,57	4
П21	74,2	1	7,58	2
П22	62,5	1	7,46	2
П23	62,7	1	10,3	3
П24	68,1	1	10,3	3
П25	73,9	1	9,4	2
П26	67,7	1	10,4	3
П27	58,3	1	10,5	2

$$Y = c + \alpha D + G(T) \beta D^2, \quad (1)$$

где (c , α , β) – коэффициенты дозовой зависимости при остром облучении. $G(T)$ – обобщенный временной фактор, который вычислялся с учетом эффекта мощности дозы и репарации разрывов хромосом по следующей формуле:

$$G(T) = \frac{2}{D^2} \int_0^T R(t) dt \int_0^t \varphi(t-t') R(t') dt', \quad (2)$$

где $R(t)$ – мощность поглощенной дозы в зависимости от времени за период облучения T ; $\varphi(t)$ – вероятность того, что разрывы хромосом остаются unrepaired до времени t ; D – доза облучения. Мощность дозы в зависимости от времени t рассчитывалась по формуле:

$$R(t) = R_0 (1 - e^{-\lambda_{\text{eff}} t}), \quad (3)$$

где R_0 – начальное значение мощности дозы, λ_{eff} – эффективная константа снижения мощности дозы за счет радиоактивного распада ^{177}Lu и выведения РФЛП из организма пациента. Вероятность репарации разрыва хромосомы рассчитывали по модели неполной репарации [19] по формуле:

$$\varphi(t) = \frac{1}{1 + \mu t}, \quad (4)$$

где μ – константа модели.

В расчетах была использована экспериментально оцененная константа репарации разрывов хромосом

в лимфоцитах крови человека $\mu = 0,438 \text{ ч}^{-1}$ ($\tau = 1/\mu = 2,28 \text{ ч}$) [20] и эффективный период полувыведения $^{177}\text{Lu-PSMA}$ из организма пациента $T_{\text{eff}} = 40,5 \text{ ч}$ ($\lambda_{\text{eff}} = \ln(2)/T_{\text{eff}} = 0,017 \text{ ч}^{-1}$) [21]. При помощи численного интегрирования формулы (2) с учетом (3) и (4) показано, что фактор $G(T)$ варьировал в пределах (0,037–0,174) при изменении величины T в пределах от 24 до 1488 ч.

Статистический анализ проводили в соответствии со следующими положениями. В качестве критерия значимости для проверки гипотезы о равенстве средних использовалась Z-статистика без дополнительных предположений о дисперсиях исследуемых распределений. Статистическая оценка погрешности среднего значения индивидуальной частоты хромосомных aberrаций выполнялась по выборочной дисперсии на основе распределения суммы хромосомных aberrаций по клеткам. При сопоставлении средних величин учитывались стандартные погрешности средних значений частот детектированных aberrаций. Статистическую обработку результатов и регрессионный анализ осуществляли с помощью стандартных алгоритмов, представленных в приложениях Microsoft Excel и OriginLab-6.0.

Результаты

В табл. 2 представлены результаты цитогенетического анализа обследованных пациентов в трех подгруппах с нарастающей величиной введенной активности РФЛП. При анализе вычисляли распределение суммы aberrаций ($ace+rc+dic$) по клеткам с оценкой относительной вариации (σ/M) и статистики (U) [22]. Такие оценки позволяют сделать заключение о том, является ли наблюдаемое распределение Пуассоновским или нет, что в свою очередь свидетельствует, было ли облучение лимфоцитов равномерным или нет. При статистическом анализе для заключения о равномерности облучения абсолютная величина статистики U должна быть менее 1,96 [22]. По данному критерию неравномерное облучение лимфоцитов крови пациентов в подгруппах составило: в I – 21 из 32 (65,6 %), во II – 16 из 19 (84,2 %) и в III – 14 из 17 (82,4 %).

В табл. 3 представлены статистические оценки прироста числа aberrаций у обследованных пациентов в подгруппах. Рассмотрены следующие параметры: ΔM – средний прирост частоты, который вычислялся как разница между частотами после и до введения РФЛП, R – размах выборки и M_e – медиана распределения приростов частоты. Были рассмотрены три вида комбинаций частоты aberrаций: ($ace+rc+dic$), ($rc+dic$) и dic . В результате выявлен рост средней частоты и медианы с увеличением активности введенного РФЛП по всем трем комбинациям частот aberrаций. Во всех случаях, кроме ($ace+rc+dic$) для I подгруппы отмечены отрицательные величины нижнего предела размаха выборки, что является следствием случаев, когда частота aberrаций в результате введения РФЛП не повышалась, а наоборот снижалась.

На рис. 1 представлена частота суммы хромосомных aberrаций ($ace+rc+dic$) у обследованных пациентов в подгруппах до и после введения РФЛП. Для большинства пациентов абсолютные значения частот aberrаций до и после РЛТ были существенно выше ее прироста.

На основе проведенного цитогенетического обследования пациентов были выполнены биодозиметрические расчеты побочной дозы на лимфоциты крови в результате введения РФЛП, используя прирост частоты дицентриков. Расчеты были выполнены в рамках линейно-квадратичной модели по лабораторной дозовой зависимости 1–4 с учетом эффекта мощности дозы [16]. В табл. 4 приведена частота дицентриков до и после введения

Таблица 2

Хромосомные aberrации в подгруппах обследованных пациентов
Chromosomal aberrations in subgroups of examined patients

Код пациента	День	Cells	M-cells	A-cells	ace	rc	dic	Распределение aberrаций по клеткам*	σ/M^{**}	U
I подгруппа <2,50> (0,637–5,59) ГБк										
П1-0	0	299	1	24	13	5	15	275/18/3/0	1,62	7,71
П1-1	2	300	1	35	25	4	21	265/25/6/3/1/0	1,68	8,39
П2-0	0	300	0	10	8	0	2	290/10/0	0,97	–0,39
П2-1	1	300	0	12	9	0	4	288/11/1/0	1,11	1,45
П3-0	0	200	0	25	22	6	19	175/14/6/2/1/1/0	8,61	16,2
П3-1	5	258	2	37	28	12	23	221/25/4/3/4/1/0	2,26	14,4
П4-0	0	400	1	30	13	6	21	370/26/2/1/0	2,21	17,3
П4-1	2	499	1	42	14	8	32	457/32/8/2/0	1,41	6,58
П5-0	0	500	0	17	7	2	12	483/14/2/1/0	1,44	7,07
П5-1	2	250	0	14	8	3	6	236/12/1/1/0	1,41	4,70
П6-0	0	300	0	16	5	2	12	284/14/1/1/0	1,36	4,55
П6-1	3	300	0	19	6	5	10	281/17/2/0	1,12	1,56
П7-0	0	356	1	16	7	3	8	340/14/2/0	1,17	2,40
П7-1	3	319	0	15	5	2	11	304/12/3/0	1,28	3,64
П8-0	0	300	0	8	4	1	3	292/8/0	0,98	–0,31
П8-1	3	600	0	28	10	7	12	572/27/1/0	1,02	0,39
П8-2	35	256	0	13	1	1	11	243/13/0	0,95	–0,55
П9-0	0	300	0	24	7	10	14	276/20/2/1/1/0	1,61	7,60
П9-1	3	162	0	19	7	4	18	143/16/2/1/0	1,30	2,76
П10-0	0	300	0	4	1	1	2	296/4/0	0,99	–0,14
П10-1	3	300	0	19	14	1	8	281/16/2/1/0	1,36	4,53
П10-2	35	223	0	10	7	1	2	213/10/0	0,96	–0,45
П11-0	0	300	0	14	11	0	9	286/9/4/1/0	1,64	8,01
П11-1	1	300	1	33	23	5	20	267/22/7/4/0	1,64	7,87
П12-0	0	550	0	17	2	4	11	533/17/0	0,97	–0,50
П12-1	3	250	0	15	7	3	5	235/15/0	0,94	–0,65
П12-2	0	320	0	10	5	2	3	310/10/0	0,97	–0,38
П12-1	2	650	0	23	18	1	9	627/19/3/1/0	1,39	7,11
П13-0	0	300	0	13	8	5	10	287/8/3/1/0/0/1/0	2,75	22,0
П13-1	1	81	0	4	3	0	4	77/3/0/0/1/0	2,66	11,3
П14-0	0	250	2	72	56	30	58	178/33/20/14/1/0/3/1/0	2,29	14,5
П14-1	90	250	2	64	45	17	83	186/35/10/5/4/5/3/0/2/0	3,19	24,5
II подгруппа <7,19> (6,81–7,58) ГБк										
П15-0	0	600	0	85	56	26	55	515/52/21/9/1/1/0/1/0	2,02	17,7
П15-1	1	300	0	52	25	9	47	248/30/16/5/1/0	1,65	7,99
П15-0	0	299	1	45	33	15	33	275/19/2/2/1/0	2,54	18,9
П15-1	1	301	1	58	19	18	68	243/31/14/10/1/1/0/1/0	2,20	14,8
П16-0	0	300	0	9	6	0	3	291/9/0	0,97	–0,35
П16-1	3	300	0	16	7	3	9	284/13/3/0	1,26	3,22
П17-0	0	300	0	12	12	4	23	272/21/3/4/0	1,64	7,99
П17-1	1	300	0	13	13	7	36	260/27/11/1/1/0	1,53	6,57
П18-0	0	298	2	73	17	21	79	225/44/17/9/3/0	1,67	8,23
П18-1	3	170	1	33	21	11	33	137/18/6/4/3/1/1/0	2,51	14,0
П18-2	34	300	0	86	17	35	95	214/45/31/6/1/1/1/1/0	1,89	10,9
П19-1	3	101	0	19	16	2	6	82/15/3/1/0	2,51	14,0
П19-2	34	300	0	35	15	12	24	265/25/7/1/1/1/0	1,28	1,99
П20-0	0	300	0	50	19	5	55	250/31/14/3/1/0/0/1/0	1,98	12,0
П20-1	1	300	0	73	32	6	83	227/39/26/7/0	2,01	12,4
П21-0	0	600	1	24	13	2	10	576/23/1/0	1,04	0,71
П21-1	1	300	0	9	3	0	7	291/8/1/0	1,17	2,20
П22-0	0	300	0	27	20	11	10	273/17/7/2/1/0	1,80	9,86
П22-1	5	300	0	54	18	9	34	246/47/7/0	1,03	0,37
III подгруппа <9,93> (9,07–10,5) ГБк										
П15-0	0	300	0	25	10	6	17	275/20/3/1/1/0	1,62	7,73
П15-1	1	299	1	42	14	14	42	257/26/11/3/1/0	2,55	19,0
П23-0	0	300	0	28	15	5	20	272/22/2/3/0/1/0	1,92	1,14
П23-1	3	208	5	40	32	10	26	168/24/8/4/4/0	1,98	10,0
П23-2	62	351	0	53	38	13	54	298/29/10/8/3/1/0/1/1/0	2,82	24,2
П20-0	0	500	0	73	28	13	61	427/55/13/2/2/0	1,82	13,0
П20-1	3	220	0	38	20	6	42	182/19/13/4/1/0/0/1/0	2,23	13,0
П24-0	0	300	0	14	4	3	9	286/12/2/0	1,20	2,53
П24-1	3	314	1	16	6	2	9	298/15/1/0	1,07	0,86
П24-2	62	300	0	23	6	3	23	277/18/3/0/2/0	1,84	10,4
П25-0	0	600	0	42	37	6	13	558/31/9/1/1/0	1,84	10,5
П25-1	3	205	0	17	3	0	20	130/12/1/2/0	1,59	6,11
П26-0	0	300	0	51	42	22	41	249/20/17/8/4/1/1/0	2,37	16,9
П26-1	3	300	0	51	31	16	51	249/25/14/6/4/1/1/0	2,33	16,4
П26-2	62	225	1	69	38	29	63	156/35/17/10/4/3/0	1,98	10,5
П27-0	0	300	0	14	8	1	7	286/12/2/0	1,20	2,53
П27-1	3	299	1	24	15	0	11	275/22/2/0	1,07	0,88

Примечание: * – сумма $ace+rc+dic$; ** – $M = 100 \times (ace+rc+dic)/Cells$

РФЛП, ее прирост и биодозиметрическая оценка дозы побочного облучения для пациентов трех подгрупп.

На рис. 2 представлены биодозиметрические оценки персональных побочных доз обследованных пациентов с указанием стандартной погрешности среднего. Средние величины и стандартная погрешность доз в подгруппах составили: в I – $0,96 \pm 0,77$; во II – $2,43 \pm 0,43$ и

Таблица 3

Оценка параметров прироста числа аберраций у обследованных пациентов в результате однократного введения РФЛП в трех подгруппах

Evaluation of the parameters of the increase in the number of aberrations in the examined patients as a result of a single administration of radiopharmaceutical in three subgroups

Подгруппа, размер выборки	Средний прирост (ΔM), размах (R), медиана (M_e), числа аберраций/100 клеток		
	$ace+rc+dic$	$rc+dic$	dic
I, $N = 17$	$\Delta M = 2,86 \pm 0,66$ $R = (0,40-9,33)$ $M_e = 2,17$	$\Delta M = 1,79 \pm 0,45$ $R = (-0,062-5,58)$ $M_e = 1,07$	$\Delta M = 1,91 \pm 0,66$ $R = (-0,67-10,0)$ $M_e = 1,16$
II, $N = 9$	$\Delta M = 5,40 \pm 1,61$ $R = (-1,03-14,0)$ $M_e = 5,67$	$\Delta M = 5,05 \pm 2,02$ $R = (-7,67-12,5)$ $M_e = 5,33$	$\Delta M = 4,49 \pm 1,84$ $R = (-7,10-11,6)$ $M_e = 5,16$
III, $N = 10$	$\Delta M = 9,00 \pm 2,73$ $R = (-2,33-22,7)$ $M_e = 7,92$	$\Delta M = 7,08 \pm 1,92$ $R = (-0,50-19,9)$ $M_e = 6,80$	$\Delta M = 6,10 \pm 1,31$ $R = (-0,13-14,3)$ $M_e = 6,36$

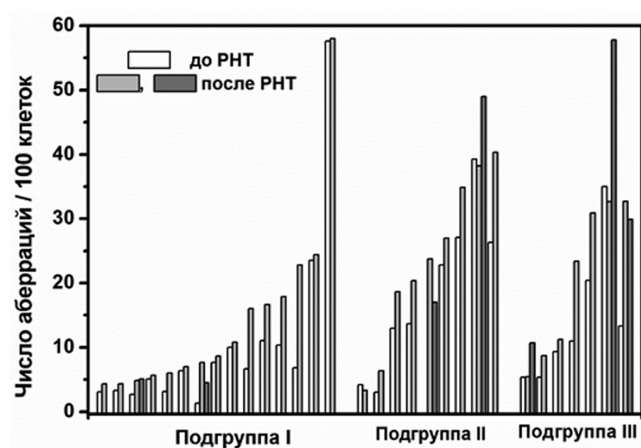


Рис. 1. Частота хромосомных аберраций ($ace+rc+dic$) у обследованных пациентов в подгруппах до и после введения РФЛП

Fig. 1. Frequency of chromosomal aberrations ($ace+rc+dic$) in examined patients in subgroups before and after administration of radiopharmaceutical

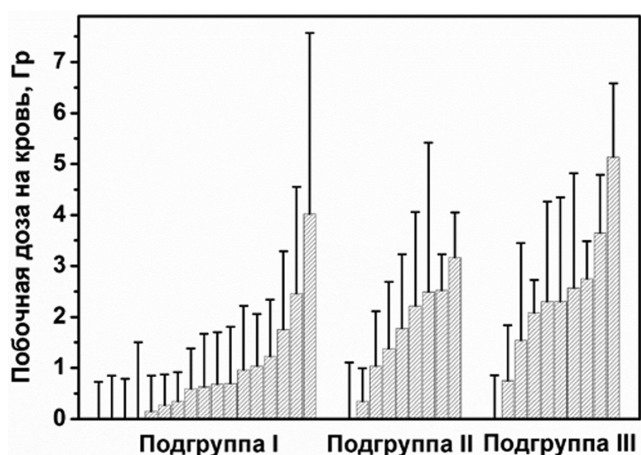


Рис. 2. Персональные побочные дозы обследованных пациентов с оценкой стандартной погрешности среднего

Fig. 2. Personal adverse doses of the examined patients with an estimate of the standard error of the mean

в III – $2,69 \pm 0,36$ Гр соответственно. Был отмечен более чем двукратный рост средних доз в подгруппах II и III по сравнению с подгруппой I. Средние дозы в подгруппах II и III статистически значимо не различались. Отмечено значимое различие доз в I и III подгруппах ($p < 0,05$).

Обсуждение

Применение РЛТ дает возможность реализации важнейшего принципа персонализированной медицины – индивидуального подхода к планированию и оценке эффективности лечения. Данный подход реализуется в форме предварительной оценки величины вводимой пациенту активности РФЛП с последующим исследованием эффективности лечения по завершению очередного курса и всей терапии в целом. Существенную роль при этом играет достоверная оценка побочного радиационного воздействия РФЛП на здоровые органы, ткани пациента и КМ. В настоящее время разработаны три основных подхода к оценке побочного радиационного воздействия РФЛП.

Во-первых, это расчетная методика MIRD, которая основана на интегральных показателях воздействия радионуклидов, распределенных в органах и тканях пациента с учетом их ядерно-физических характеристик [23, 24].

Во-вторых, биодозиметрическая оценка на основе наблюдаемых изменений в различных биологических структурах, возникающих вследствие воздействия ионизирующего излучения [3, 9, 17].

Наконец, недавно опубликованная концепция персонализированной дозиметрии для таргетной радиолигандной терапии с использованием результатов динамической ПЭТ/КТ до начала лечения и моделирования методом Монте-Карло [25].

Необходимо отметить, что оценка побочной дозы от РЛТ относится к категории внутреннего облучения организма человека и поэтому представляет собой достаточно сложную многофакторную задачу. Принято считать, что реальная погрешность в оценке дозы внутреннего облучения достаточно высока и составляет в лучшем случае величину порядка 50% и выше при всех известных методах ее оценки [26]. Несмотря на многочисленные исследования в рамках перечисленных выше подходов, оценки терапевтических и побочных доз до сих пор плохо согласуются друг с другом.

Так, одна из самых минимальных побочных радиационных нагрузок ожидается в случае лечения различных форм синовитов, которые являются неонкологическим заболеванием. Для лечения применяется радиосиновиэктомия (РСЭ) воспаленных суставов, представляющая собой разновидность лучевой терапии в виде внутрисуставного введения РФЛП, содержащего β -излучающие радионуклиды (^{198}Au , ^{90}Y , ^{169}Er , ^{166}Ho , ^{186}Re , ^{188}Re) с целью снижения болевого синдрома и проявлений активного воспаления [27].

По данным литературы, оценки побочной дозы общего облучения в результате РСЭ расчетным методом на основе модели MIRD варьируют в пределах: 2,8–26,7 мЗв [28–30]. В то время как проведенная нами биодозиметрическая оценка общего облучения с учетом эффекта мощности дозы показала, что побочная доза у обследованных пациентов варьирует в пределах 104–182 мГр с верхней 95% доверительной границей в диапазоне 410–521 мГр [31]. Анализ литературных данных также показал, что побочная доза от РСЭ, оцененная по биодозиметрии, варьирует в пределах от 35 мГр [32] до 537 мГр [33], в среднем составляя величину порядка 200 мГр [29]. И хотя те и другие дозы совершенно без-

Таблица 4

Частота дицентриков до и после однократного введения РФЛП и биодозиметрическая оценка побочной дозы у обследованных пациентов
Frequency of dicentric before and after a single administration of radiopharmaceutical and biodosimetry assessment of the adverse dose in the examined patients

Код – № подгруппы	До введения РФЛП		T, ч	После введения РФЛП		Прирост $\Delta M^{\#} \pm SE^*$	G(T)	Доза, Гр (CI**)
	Cells	$M_1 \pm SE^*$		Cells	$M_2 \pm SE^*$			
П1-1	299	5,02±1,30	48	300	7,00±1,53	1,98±2,82	0,0948	0,96 (0–2,47)
П2-1	300	0,67±0,47	24	300	1,33±0,67	0,67±1,14	0,1738	0,33 (0–1,03)
П3-1	200	9,50±2,18	120	258	8,91±1,86	< 0	0,0486	0,0 (0–2,93)
П4-1	400	5,25±1,15	48	499	6,41±1,13	1,16±2,28	0,0948	0,63 (0–2,04)
П5-1	500	2,40±0,69	72	250	2,40±0,98	0,0±1,67	0,068	0,0 (0–1,55)
П6-1	300	4,00±1,15	72	300	3,33±1,05	< 0	0,068	0,0 (0–1,67)
П7-1	356	2,25±0,79	72	319	3,45±1,04	1,20±1,83	0,068	0,68 (0–2,01)
П8-1	300	1,00±0,58	72	600	2,00±0,58	1,00±1,15	0,068	0,59 (0–1,54)
П8-2	300	1,00±0,58	840	256	4,30±1,30	3,30±1,87	0,037	1,75 (0–3,02)
П9-1	300	4,67±1,25	72	162	11,11±2,62	6,44±3,87	0,068	2,46 (0–4,11)
П10-1	300	0,67±0,47	72	300	2,67±0,94	2,00±1,41	0,068	1,04 (0–2,00)
П10-2	300	0,67±0,47	840	223	0,90±0,63	0,23±1,11	0,037	0,15 (0–1,38)
П11-1	300	3,00±1,00	24	300	6,67±1,49	3,67±2,49	0,1738	1,23 (0–2,17)
П12-1-1	550	2,00±0,60	72	250	2,00±0,89	0,0±1,49	0,068	0,0 (0–1,44)
П12-1-2	320	0,94±0,54	48	650	1,38±0,46	0,45±1,00	0,0948	0,27 (0–1,17)
П13-1	300	3,33±1,05	24	81	4,94±2,47	1,60±3,52	0,1738	0,70 (0–2,17)
П14-1	250	23,20±3,05	1000	250	33,20±3,64	10,00±6,69	0,037	4,02 (0–6,95)
Вся подгруппа I	5575	3,66±0,28	207	5298	5,27±0,32	1,61±0,57	0,037	0,96 (0–1,52)
П15-2	600	9,17±1,24	24	300	15,67±2,29	6,50±3,52	0,1738	1,78 (0–2,84)
П15-2-1	299	11,04±1,92	24	301	22,59±2,74	11,55±4,66	0,1738	2,52 (0,85–3,65)
П16-2	300	1,00±0,58	72	300	3,00±1,00	2,00±1,58	0,0680	1,04 (0–2,09)
П17-2	300	7,67±1,60	24	300	12,00±2,00	4,33±3,60	0,1738	1,38 (0–2,58)
П18-2-1	298	26,51±2,98	72	170	19,41±3,25	<0	0,0680	0 (0–2,17)
П18-2-2	298	26,51±2,98	100	300	31,67±3,25	5,16±6,23	0,0370	2,49 (0–5,74)
П20-2	300	18,33±2,47	24	300	27,67±3,04	9,33±5,51	0,1738	2,22 (0–3,60)
П21-2	600	1,67±0,53	24	300	2,33±0,88	0,67±1,41	0,1738	0,35 (0–1,25)
П22-2	300	3,33±1,05	120	300	11,33±1,95	8,00±3,00	0,0486	3,17 (1,10–4,54)
Вся подгруппа II	3295	10,53±0,57	120	2571	16,02±0,79	5,49±1,35	0,0486	2,43 (1,45–3,16)
П15-3	300	5,67±1,37	24	299	14,05±2,17	8,38±3,54	0,1738	2,08 (0,53–3,07)
П23-3-1	300	6,67±1,49	72	208	12,50±2,45	5,83±3,94	0,0680	2,30 (0–4,02)
П23-3-2	300	6,67±1,49	1488	351	15,38±2,09	8,72±3,58	0,0370	3,65 (0,91–5,37)
П20-3	500	12,20±1,56	72	220	19,09±2,95	6,89±4,51	0,0680	2,57 (0–4,42)
П24-3-1	300	3,00±1,00	72	314	2,87±0,96	< 0	0,0680	0,0 (0–1,68)
П24-3-2	300	3,00±1,00	1488	300	7,67±0,96	4,67±2,60	0,0370	2,30 (0–3,82)
П25-3	600	2,17±0,60	72	205	9,76±2,18	7,59±2,78	0,0680	2,75 (1,02–3,92)
П26-3-1	300	13,67±2,13	72	300	17,00±2,38	3,33±4,51	0,0680	1,54 (0–3,75)
П26-3-2	300	13,67±2,13	1488	225	28,00±3,53	14,33±5,66	0,0370	5,14 (1,75–7,40)
П27-3	300	2,33±0,88	72	299	3,68±1,11	1,35±1,99	0,0680	0,75 (0–2,14)
Вся подгруппа III	3500	6,80±0,44	792	2721	12,53±0,82	5,73±1,12	0,0370	2,69 (1,89–3,31)

Примечание: $^{\#} - \Delta M(T) = M_2 - M_1$; * – стандартная погрешность среднего; ** – 95% доверительный интервал

опасны, разница в оценках побочной дозы по биодозиметрии и MIRD достаточно существенна.

Самым распространённым видом радионуклидной терапии является радиоiodтерапия (РИТ), в частности при комплексном лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы. Наиболее частыми побочными эффектами РИТ являются подавление деятельности КМ (миелотоксичность), связанная с этим апластическая анемия и повышение риска вторичных раков (лейкозы).

Согласно модели MIRD, дозовый коэффициент для взрослого человека варьирует в пределах (0,035–0,12) Гр/ГБк при доле поступления ^{131}I в щитовидную железу от 0 до 55% [23]. Оцененная методом биодозиметрии величина дозового коэффициента 0,203 и 0,235 Гр/ГБк [16], 0,18 Гр/ГБк [34]) и 0,2 Гр/ГБк [35] превышает оценку по методике MIRD. При этом необходимо отметить, что при стандартном назначении ^{131}I с активностью 3,7

ГБк (100 мКи) ожидаемая побочная доза на КМ не превышает 0,4 Гр и 0,87 Гр по моделям MIRD и биодозиметрии соответственно. Кроме того, при совершенствовании методики расчета по модели MIRD оценка побочной дозы увеличивается до 0,23 Гр/ГБк [36].

В отличие от РСЭ и РИТ, терапия пациентов с диагнозом метастатического мКРРПЖ при помощи РФЛП на основе ^{177}Lu может сопровождаться существенно большим побочным радиационным воздействием. Так, в настоящем исследовании средняя побочная доза на КМ у таких пациентов, рассчитанная методом биодозиметрии по хромосомным aberrациям, оказалась в пределах от 0,27 до 0,38 Гр/ГБк, табл. 2, 4. Тогда как согласно литературным данным побочная доза на КМ на основе модели MIRD варьируют в пределах от 0,002 [37] до 0,3 Гр/ГБк [38]. При этом только в двух последних работах из 13 опубликованных за период 2015–2022 гг. оценка побочной дозы превышала 0,26 Гр/ГБк [38].

Совершенствование методики оценки побочного радиационного воздействия на КМ указывает на тенденцию к более высоким величинам побочной дозы. Так, в работах [38, 39] авторы провели комплексное исследование по сравнению различных методов дозиметрии, включая моделирование методом Монте Карло. В результате было показано, что оценка средней дозы на КМ по методу MIRD составляет 0,012 Гр/ГБк, тогда как моделирование переноса излучения методом Монте Карло приводит к существенно большей величине 0,047 Гр/ГБк.

В работе [25] для группы из 6 пациентов были рассчитаны поглощенные дозы на опухоль предстательной железы, на всю железу и на КМ бедренных костей. Авторы применили метод Монте-Карло с использованием результатов динамической ПЭТ/КТ до начала лечения в рамках концепции персонализированной дозиметрии для РЛТ. При помощи универсального подхода к дозированию радиолиганда были получены следующие величины доз: 10,4±4,9 Гр/ГБк в самой опухоли, 5,1±0,7 Гр/ГБк в нормальной ткани предстательной железы и 1,0±0,3 Гр/ГБк в КМ.

Данные оценки побочной дозы на КМ при терапии Lu-DOTA-PSMA требуют пристального внимания и обсуждения. Действительно, исходя из оценки в пределах (0,3–1,0) Гр/ГБк и назначения препарата с активностью 7,4 ГБк, как предписано в исследовании VISION, ожидаемая доза облучения КМ может достигать диапазона (2,2–7,4) Гр, что значительно превышает общепринятый порог гематологической токсичности ~2 Гр на цикл РЛТ [40]. В таком случае некоторые пациенты могут подвергаться риску подавления КМ, особенно те, у кого имеет место малый объем опухолевого поражения и более медленное выведение препарата. Несмотря на то, что для пациентов с коротким сроком дожития подавление КМ не является самой приоритетной проблемой, совершенствование методики оценки дозы на КМ является актуальной и перспективной.

Имеющиеся на данный момент явные расхождения в оценках побочных доз между методом MIRD и методом

Монте-Карло, а также с биодозиметрией, может быть потенциально обусловлено несколькими факторами, включая сам метод дозиметрии и разницу в опухолевой нагрузке, связанной с локализованными и метастатическими поражениями. В частности, оценки порядка 0,3 Гр/ГБк относятся к пациентам с метастатическим мКРПЖ тогда как у пациентов с оценкой побочной дозы порядка 1,0 Гр/ГБк [25] наблюдались локализованные доминантные внутрипростатические поражения. Разница в объеме опухолевого поражения между локализованным и метастатическим заболеванием может существенно влиять на дозу облучения КМ из-за более медленного выведения препарата из крови в случае локализованного поражения [41, 42].

На основании полученных результатов могут быть рассмотрены несколько вариантов решений для пациентов без диссеминированного заболевания. Прежде всего, поскольку ^{177}Lu -DOTA-PSMA выводится из крови посредством клубочковой фильтрации в почках, введение диуретика может способствовать ускорению выведения РФЛП, что является вполне очевидным следствием. Кроме того, можно рассмотреть путь снижения вводимой активности за цикл лечения. Однако все эти профилактические меры имеют смысл только в том случае, если перед лечением будет проведен расчет побочной дозы для конкретного пациента.

Заключение

При терапии пациентов с диагнозом мКРПЖ препаратом ^{177}Lu -DOTA-PSMA у значительной их части побочная доза на КМ может превышать установленный безопасный предел в 2 Гр. Подтверждена отмеченная в последние годы тенденция к увеличению оценки побочной дозы на костный мозг вследствие введения препарата ^{177}Lu -DOTA-PSMA. Превышение предела в 2 Гр на костный мозг может рассматриваться как допустимый фактор для отдельных пациентов в краткосрочной перспективе вследствие необходимости повышения терапевтической эффективности РЛТ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Bodei L., Herrmann K., Schoder H., et al. Radiotheranostics in Oncology: Current Challenges and Emerging Opportunities. *Nat Rev Clinical Oncol.* 2022;19;8:534–550. Doi: 10.1038/s41571-022-00652-y.
2. Gardner L.L., Thompson S.J., O'Connor J.D., McMahon S.J. Modelling Radiobiology. *Physics in Medicine and Biology.* 2024;69;18:18TR01. Doi: 10.1088/1361-6560/ad70f0.
3. Weber W.A., Czernin J., Anderson C.J., et al. The Future of Nuclear Medicine, Molecular Imaging and Theranostics. *J Nucl Med.* 2020;61;S2:263S–272S. Doi: 10.2967/jnm.120.24532.
4. Alsadi R., Djekidel M., Bouhali O., Doherty J.O. Towards Routine Clinical Use of Dosimetry in ^{177}Lu -PSMA Prostate Cancer Radionuclide Therapy: Current Efforts and Future Perspectives. *Front. Phys.* 2022;10:940677. Doi: 10.3389/fphy.2022.940677.
5. Yadav M.P., Ballal S., Sahoo R.K., et al. Long-Term Outcome of ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy in Heavily Pre-Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *PLoS One.* 2021;16;5: e0251375. Doi: 10.1371/journal.pone.0251375.
6. Feueracker B., Tauber R., Knorr K., et al. Activity and Adverse Effects of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer after Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urology.* 2021;79;3:343–350. Doi: 10.1016/j.eururo.2020.11.013.
7. Sundlöv A., Sjörgreen-Gleisner K., Svensson J., et al. Individualized ^{177}Lu -DOTATATE Treatment of Neuroendocrine Tumours Based on Kidney Dosimetry. *EJNMMI.* 2017;44;9:1480–1489. Doi: 10.1007/s00259-017-3678-4.
8. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. International Atomic Energy Agency. Vienna, IAEA, 2011. 247 p.
9. Bolcaen J., Combrink N., Spoormans K., et al. Biodosimetry, Can It Find Its Way to the Nuclear Medicine Clinic? *Front Nucl Med.* 2023;25;3:1209823. Doi: 10.3389/fnume.2023.1209823.
10. O'Neill E., Cornelissen B., Know Thy Tumour: Biomarkers to Improve Treatment of Molecular Radionuclide Therapy. *Nucl Med Biol.* 2022;108-109:44-53. Doi: 10.1016/j.nucmedbio.2022.02.004.
11. Wang Le, Bin Lu, Mengjie He, et al. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health.* 2022;16;10:811044. Doi: 10.3389/fpubh.2022.811044.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с. [*Sostoyaniye Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2024 Godu* = The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2024. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, Moskovskiy Nauchno-Issledovatel'skiy Onkologicheskii Institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIITS Radiologii» Minzdrava Rossii Publ., 2025. 275 p. (In Russ.)].
13. Hatano K., Nonomura N., Systemic Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: an Updated Review. *World J Mens Health.* 2023;41;4:769-784. Doi: 10.5534/wjmh.220200.
14. Jackson P., Hofman M., McIntosh L., et al. Radiation Dosimetry in ^{177}Lu -PSMA-617 Therapy. *Semin Nucl Med.* 2022;52;2:243-254. Doi:10.1053/j.semnucmed.2021.11.003.
15. Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M., et al. EANM Procedure Guidelines for Radionuclide Therapy with ^{177}Lu -Labelled PS-

- MA-Ligands (177-Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46;12:2536-2544. Doi:10.1007/s00259-019-04485-3.
16. Khvostunov I.K., Saenko V.A., Krylov V.V., Rodichev A.A., Yamashita S. Cytogenetic Biodosimetry and Dose-Rate Effect after Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017;56;3:213-226. Doi: 10.1007/s00411-017-0696-3.
 17. Khvostunov I.K., Nasonova E., Krylov V., et al. Cytogenetic Damage Induced by Radioiodine Therapy: a Follow-Up Case Study. *Int J Mol Sci*. 2023;24;6:5128. Doi: 10.3390/ijms24065128.
 18. Севан'каев А.В., Хвостунов И.К., Снигирёва Г.П. и др. Сравнительный анализ результатов цитогенетических обследований контрольных групп лиц в различных отечественных лабораториях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53. №1. С. 5–24 [Sevan'kayev A.V., Khvostunov I.K., Snigireva G.P., et al. Comparative Analysis of the Results of Cytogenetic Examinations of Control Groups of Individuals in Various Domestic Laboratories. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;1:5-24 (In Russ.)]. Doi: 10.7868/S0869803112060124.
 19. Dale R.G. Radiation Repair Models for Clinical Application. *Br J Radiol*. 2019;92;1093:20180070. Doi: 10.1259/Bjr.20180070.
 20. Bhat N.N., Rao B.S. Dose Rate Effect on Micronuclei Induction in Cytokinesis Blocked Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Radiat Prot Dos*. 2003;106;1:45–52. Doi: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a006333.
 21. Kurth J., Krause B.J., Schwarzenböck S.M., et al. External Radiation Exposure, Excretion, and Effective Half-Life in 177-Lu-PSMA-Targeted Therapies. *EJNMMI Research*. 2018;8;1:32. Doi: 10.1186/s13550-018-0386-4.
 22. Higuera M., González J.E., Di Giorgio M., Barquinero J.F. A Note on Poisson Goodness-of-Fit Tests for Ionizing Radiation Induced Chromosomal Aberration Samples. *Int J Radiat Biol*. 2018;94;7:656-663. Doi: 10.1080/09553002.2018.1478012.
 23. Brill A.B., Stabin M., Bouville A., Ron E. Normal Organ Radiation Dosimetry and Associated Uncertainties in Nuclear Medicine, with Emphasis on Iodine-131. *Radiat Res*. 2006;66;1:128–140. Doi: 10.1667/RR3558.1.
 24. Lassman M., Hanscheid H., Verburg F.A., Luster M. The Use of Dosimetry in the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55;2:107–115. PMID: 21386785.
 25. Duong T.T., De Sarno D., Fakir H., et al. A Proof-of-Concept Study of Personalized Dosimetry for Targeted Radioligand Therapy Using Pre-Treatment Diagnostic Dynamic PET/CT and Monte Carlo Simulation. *Front Oncol*. 2025;4;15:1600821. Doi: 10.3389/fonc.2025.1600821.
 26. Водоватов А.В., Чипига Л.А., Петрякова А.В. и др. Методы дозиметрического планирования при проведении радионуклидной терапии. Часть I: термины и определения // Лучевая диагностика и терапия. 2022. Т.13. №4. С. 9–15 [Vodovatov A.V., Chipiga L.A., Petryakova A.V., et al. Dosimetric Planning Methods for Radionuclide Therapy. Part I: Terms and Definitions. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya* = Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;13;4:9–15 (In Russ.)]. Doi: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-9-15.
 27. Kampen W.U., Boddenberg-Pätzold B., Fischer M., et al. The EANM Guideline for Radiosynoviothrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49;2:681-708. Doi: 10.1007/S00259-021-05541-7.
 28. Klett R., Schnurbus-Duhs A., Mödder G., et al. Biological Dosimetry after Radiosynoviothrosis with Rhenium-186 Sulphide and Erbium-169 Citrate. *Nuklearmedizin*. 2012;51;1:17-25. Doi: 10.3413/nukmed-0423-11-08.
 29. Manil L., Voisin P., Aubert B., et al. Physical and Biological Dosimetry in Patients Undergoing Radiosynoviothrosis with Erbium-169 and Rhenium-186. *Nuclear Med Comm*. 2001;22;4:405–416. Doi: 10.1097/00006231-200104000-00009.
 30. Grmek M., Milcinski M., Fettich J., Breclj J. Radiation Exposure of Hemophiliacs after Radiosynoviothrosis with 186-Re Colloid. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22;3:417–422.
 31. Хвостунов И.К., Крылов В.В., Петриев В.М., и др. Оценка радиационной безопасности радиофармпрепарата «Микросферы альбумина 5-10 мкм, меченые Re-188» при проведении радиосиновиэтомии коленного сустава // Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра. Радиация и риск. 2025. Т.34. №3. С.98-115. [Khvostunov I.K., Krylov V.V., Petriyev V.M., et al. Assessment of Radiation Safety of the Radiopharmaceutical “Albumin Microspheres 5-10 Mm, Labeled with Re-188” during Radiosynovectomy of the Knee Joint. *Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra. Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2025;34;3:98-115 (In Russ.)]. Doi: 10.21870/0131-3878-2025-34-3-98-115.
 32. Voth M., Klett R., Lengsfeld P. Biological Dosimetry after Yttrium-90 Citrate Colloid Radiosynoviothrosis (RSO). *Nuklearmedizin*. 2006;45;5:223-228. Doi: 10.1155/prm/8887391. eCollection 2025.
 33. Lloyd D.C., Reeder E.J. Chromosome Aberrations and Intra-Articular Yttrium-90. *The Lancet*. 1978;311;8064:617. Doi: 10.1016/S0140-6736(78)91072-3.
 34. Violot D., M'Kacher R., Adadj E., et al. Evidence of Increased Chromosomal Abnormalities in French Polynesian Thyroid Cancer Patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol*. 2005;32;2:174–179. Doi: 10.1007/s00259-004-1662-2.
 35. Kinashi Y., Sakurai Y., Masunaga S., et al. Evaluation of Micronucleus Induction in Lymphocytes of Patients Following Boron-Neutron-Capture-Therapy: a Comparison with Thyroid Cancer Patients Treated with Radioiodine. *J Radiat Res*. 2007;48;3:197–204. Doi: 10.1269/jrr.06086.
 36. de Keizer B., Hoekstra A., Konijnenberg M.W. Bone Marrow Dosimetry and Safety of High 131-I Activities Given after Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone to Treat Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2004;45;9:1549–1554. PMID: 15347723.
 37. Fendler W.P., Reinhardt S., Ilhan H., et al. Preliminary Experience with Dosimetry, Response and Patient Reported Outcome after 177-Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncotarget*. 2017;8;3581–3590. Doi: 10.18632/oncotarget.12240.
 38. Feurecker B., Chantadisai M., Allmann A., et al. Pretherapeutic Comparative Dosimetry of 177-Lu-rhPSMA-7.3 and 177Lu-PSMA I&T in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2022;63;6:833–839. Doi: 10.2967/jnumed.121.262671.
 38. Gosewisch A., Ilhan H., Tattenberg S., et al. 3D Monte Carlo Bone Marrow Dosimetry for Lu-177-PSMA Therapy with Guidance of Non-Invasive 3D Localization of Active Bone Marrow Via Tc-99m-anti-Granulocyte Antibody SPECT/CT. *EJNMMI Res*. 2019;9;1:76. Doi: 10.1186/s13550-019-0548-z.
 39. Gosewisch A., Delker A., Tattenberg S., et al. Patient-Specific Image-Based Bone Marrow Dosimetry in Lu-177-[DOTA0, Tyr3]-Octreotate and Lu-177-DKFZ-PSMA-617 Therapy: Investigation of a New Hybrid Image Approach. *EJNMMI Res*. 2018;8;1:76. Doi: 10.1186/s13550-018-0427-z.
 40. Robbins R.J., Schlumberger M.J. The Evolving role of 131-I for the Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med*. 2005;46;Suppl 1: 28S-37S. PMID: 15653649.
 41. Violet J., Jackson P., Ferdinandus J., et al. Dosimetry of 177-Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. *J Nucl Med*. 2019;60;4:517–523. Doi: 10.2967/jnumed.118.219352.
 42. Rosar F., Schön N., Bohnenberger H., et al. Comparison of Different Methods for Post-Therapeutic Dosimetry in [177-Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy. *EJNMMI Phys*. 2021;8;1:40. Doi: 10.1186/s40658-021-00385-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.04.2026. **Принята к публикации:** 25.05.2026.

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: 20.04.2026. **Accepted for publication:** 25.05.2026.