УДК 616-073.916

Роль дозиметричних методів при клінічному застосуванні терапії радіонуклідами пептидних рецепторів у хворих на нейроендокринні пухлини (огляд літератури)

П.О. Король[2, 3], М.М. Ткаченко[3], О.В. Щербіна[1]

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика[1], м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця[2], м. Київ
Київська міська клінічна лікарня № 12[3], м. Київ

Іонізуюче випромінювання ефективно застосовується для лікування раку вже більше ста років. У цьому відношенні є декілька джерел випромінювання з різними особливостями клінічного застосування. Зовнішня променева терапія (ЗПТ) доставляє високоенергетичне іонізуюче випромінювання ззовні організму, тоді як брахітерапія являє собою закриті джерела іонізуючого випромінювання, що вводять в організм, та які розташовано в безпосередній близькості до органу-мішені [73, 78]. Подібно до локалізованої променевої терапії та брахітерапії, системну променеву терапію (СПТ) здійснюють з метою паліативного або лікувального ефекту при вживанні або внутрішньосудинному введенні молекулярного терапевтичного комплексу, що містить β- або α-випромінюючий ізотоп [36, 78]. Незважаючи на те, що СПТ активно використовувалась протягом останніх десятиліть, вона пройшла через етап відродження із введенням радіоактивних мічених антитіл і малих молекул. Прикладами є використання аналогів соматостатину, що спрямовані на рецептор соматостатину, і ліганди для націлювання на специфічний для передміхурової залози простат-специфічний мембранний антиген (ПСМА), лікування нейроендокринних пухлин (НЕП) і раку передміхурової залози, відповідно. Цей тип СПТ часто називають терапією радіонуклідами пептидного рецептора (ТРПР) в контексті лікування НЕП, пептидною терапією радіонуклідним лігандом (ПТРЛ) – при лікуванні раку передміхурової залози [52, 65, 72]. За результатами метааналізу середня швидкість контролю захворювання після лікування ТРПР становить 82 %. Проте, показники терапевтичної відповіді є нижчими: 18-44 % за критеріями RECIST і 7-37 % за критеріями SWOG [84].

Ключем до будь-якого виду променевої терапії є забезпечення підведення достатньої дози до вогнища пухлинного ураження при мінімізації променевого навантаження на здорові тканини. Планування лікування та контроль підведеної до вогнища поглинутої дози з використанням спеціального програмного забезпечення для оптимізації балансу між ймовірністю контролю пухлинної відповіді (КПВ) та ймовірністю ускладнення нормальних тканини (УНМ) вважається стандартом при проведенні променевої терапії [13]. Тим не менш, при застосуванні СПТ більшість центрів використовують підхід «один розмір для всіх» для визначення кількості радіоактивності, що застосовується аналогічно гемотерапевтичним режимам, а не обчислюють індивідуальну оцінку внутрішньої дози [32, 40, 71]. Дозиметрія при СПТ може стосуватися або оцінки необхідної радіоактивності для отримання бажаної поглиненої дози (тобто дозиметрія планування або попередньої обробки діагностичних даних) або оцінки поглиненої дози опромінення після введення радіофармпрепарату (РФП) (дозиметрія після обробки діагностичних даних) [12]. Поглинену дозу можна оцінити при наявності параметрів радіофармацевтичної кінетики, біорозподілу, ізотопної характеристики, анатомічної геометрії і щільності тканин [47, 78]. У цьому відношенні значення КПВ і УНМ, що використовуються при виконанні ЗПТ, не можуть бути безпосередньо застосовані до СПТ, оскільки поглинена доза при

обох терапевтичних підходах не призводить до того ж ефекту знищення клітин. ЗПТ забезпечує високу потужність дози в контрольованому середовищі за допомогою зовнішнього джерела опромінення, тоді як при СПТ радіоактивні джерела забезпечують низьку потужність дози, що постійно зменшується протягом тривалого часу [15, 23]. За даними нещодавно опублікованих джерел експерти в галузі ядерної медицини, медичної фізики та дозиметрії надали своє бачення в контексті зручності індивідуальної дозиметрії для СПТ [24, 32, 83]. Автори стверджують, що кількість введеної радіоактивності повинна бути «якомога вище» для досягнення оптимального результату лікування. Це вимагає персоніфікованого аналізу, оскільки фармакокінетичні варіації між різними групами пацієнтів доволі значні. Крім того, вони припускають, що з метою ефективного забезпечення клінічної дозиметрії додаткова дозиметрична інформація повинна також додаватись до реєстраці, за винятком фіксованих схем лікування [32, 83]. Автори наголошують на дотриманні обережності при переході від сталих і безпечних емпіричних схем дозування до складних, трудомістких і нестандартних дозиметричних підходів [24]. Незалежно від поточної дискусії, дериктивна інструкція департаменту Євратом № 2013/59 передбачає, що радіотерапевтичні процедури повинні бути індивідуально спланованими та перевіреними [30]. В даному огляді висвітлено основні дозиметричні методики ТРПР, їх недоліки та належне використання, структурований огляд клінічних застосувань, а також розглянуто кількісне визначення візуалізуючих зображень, кінетичне моделювання та визначення біологічно ефективної дози. В огляд включено аналіз клінічних досліджень, що були опубліковані в період з 2006 по 2017 рік.

Загалом у структурованому пошуку ідентифіковано 288 наукових праць, що включали 181 оригінальну статтю, 38 доклінічних статей та 69 оглядів та рекомендацій. Початковий відбір на основі назви статті та реферату включав 195 статей. Слід зазначити, що після аналізу повнотекстових статей, лише в 32 з 288 статей було застосовано критерії відбору (14 технічних, 18 клінічних).

Метод 1: Моделювання радіаційного транспорту «Монте-Карло»

Моделювання «Монте-Карло» (МК) засноване на ітераційному статистичному процесі оцінки випадкових шляхів і взаємодій частинок в трьох вимірах, що допускають оцінку поглиненої дози воксельного рівня [6]. Для ефективного моделюваня необхідне забезпечення чисельних вхідних параметрів, що включає поведінку розсіювання і поглинання, характеристику середовища та кількість модельованих первинних частинок. Взагалі, моделювання МК є досить масштабним процесом, враховуючи глибину проникнення в тканини, втрату енергії гальмівних фотонів і дозу перехресного випромінювання [35, 48]. Доза перехресного опромінення особливо актуальна для ізотопів з γ-опроміненням, внаслідок більш довгого шляху довжини пробігу через тканини порівняно з β- і α-частинками. Методи, що засновані на воксельному підході, які включають визначення дози перехресного опромінення призводять до покращення ефективності оцінки поглинутої дози [35].

Основними перевагами моделювання МК є можливість врахування неоднорідного розподілу радіоактивності, індукції вторинних частинок (γ-випромінювання), переходів між типами тканин і геометрії ураження [2, 92]. Сучасні кількісні методи візуалізації, такі як позитронна емісійна томографія/ комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) та однофортонна емісійна комп'ютерна томографія / комп'ютерна томографія (ОФЕКТ/КТ), є вихідними даними для моделювання МК і надають інформацію про анатомічну геометрію, щільність тканин, неоднорідність і нерівномірну структуру розподілу. На сьогоднішній день повне моделювання МК не рекомендується для рутинного клінічного використання, внаслідок складних розрахунків і відносно тривалого періоду обчислювання даних (приблизно 3 год на ~ 10 млн моделей) [3, 7, 80]. У більшості статей моделювання МК у ТРПР використовуються для перевірки нових швидких алгоритмів для конкретних припущень щодо розподілу радіоактивності, поглинання, перехресного опромінення та транзиту через тканини [3, 35, 48, 80, 92].

Метод 2: метод Комітету медичних внутрішніх радіаційних доз з використанням воксельних S значень

Метод, що розроблений Комітетом медичних внутрішніх радіаційних доз (КМВРД) Товариства ядерної медицини, спочатку був розроблений для оцінки середніх доз опромінення пацієнтів, які з терапевтичною метою отримували РФП [77]. Система забезпечує основу для

оцінки середніх поглинених доз для органів, тканин, вокселів і клітинних компартментів [55]. Методика передбачає осадження енергії з вихідного об'єму – «s» у цільовому обсязі – «t» (t ← s) [8, 56, 59]. Слід зазначити, що для побудови гістограми «активність-час», з якої обчислюється кумулятивна радіоактивність (A) в об'ємі, що представляє інтерес, необхідне кількісне зображення у різних точках часу.

Метод КМВРД може бути застосований з використанням параметру S (мГр МБк$^{-1}$ с$^{-1}$), який описує середнє поглинене значення дози в цільовому обсязі на одиницю кумулятивної радіоактивності в джерелі. Значення S було визначено для різних ізотопів за допомогою моделювання МК [8, 74, 75]. На величину S впливає відстань від джерела до цілі, щільність та маса тканин, спектр випромінювання радіонуклідів. На сьогоднішній день значення S доступні для певних тканин і РФП у програмних пакетах [28]. Гомогенний розподіл радіоактивності в органах і стандартизована маса органів розглядається при застосуванні значень S [8, 75]. Традиційно, стандартизована математична модель для дозиметричного аналізу застосовувалась для органів з фіксованими розмірами та сферами різних обсягів пухлинного процесу, беручи до уваги однорідні середовища з щільністю м'яких тканин [75]. КМВРД/МКРЗ (Міжнародна комісія з радіологічного захисту) пропонує для ефективного розрахунку антропоморфні фантоми для чоловіків, жінок і дітей різного віку на основі вокселів [59]. Незважаючи на те, що конкретна маса органів пацієнта може бути розрахована за допомогою діагностичної візуалізації, корегування положення, неоднорідності тканин і форми органів потребує додаткового аналізу [22, 33]. Дозиметрія S-значення доступна для клінічного використання та пропонує відносно прості, швидкі алгоритми, які, однак, вимагають послідовної 2D-візалізації для оцінки розподілу радіоактивності та використання середніх характеристик органів [56]. Ця методика стала стандартним методом дозиметрії для фармацевтичних досліджень [34, 38, 44, 62, 86], а також дозиметрії пухлини, хоча доза перехресного опромінення у даному випадку не враховується, і пухлинні ураження вважаються сферичними структурами [37]. У новітній літературі значення S застосовуються з метою моніторингу безпеки лікування [17, 23, 38, 82]. Крім того, дозиметричний аналіз із використанням значень S часто використовується як джерело інформації для нових методів дозиметрії [12, 25, 67].

Метод 3: дози «матрици ядра» для воксельної дозиметрії

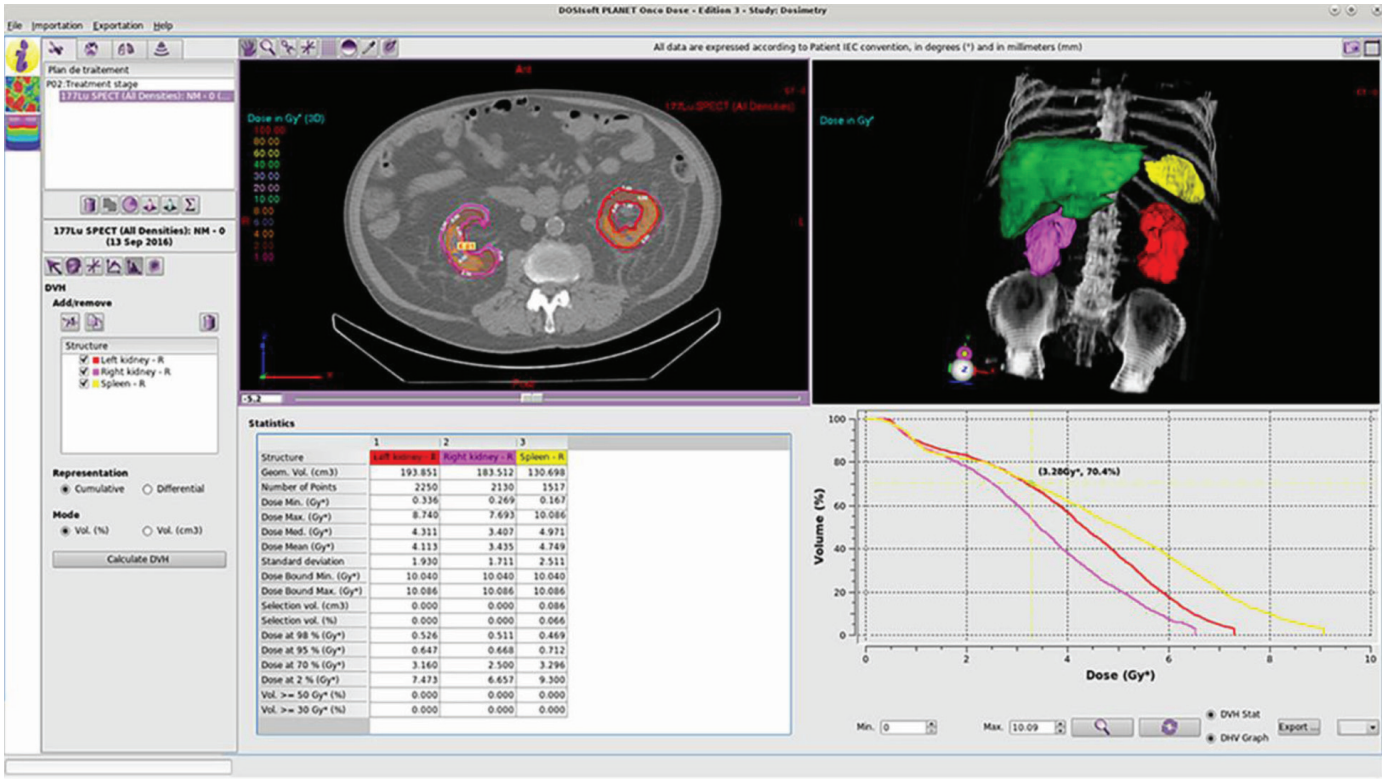
Кількісні методи 3D візуалізації, такі як ПЕТ/КТ та ОФЕКТ/КТ візуалізують нерівномірність включення РФП в органах і пухлинах на воксельному рівні. Методика КМВРД з використанням воксельних S значень (VSV) застосовується для конкретних розмірів ізотопів і вокселів, з використанням моделювання МК [5, 92]. Кожен воксель розглядаються як окреме єдине джерело, а сусідні воксели як однорідні мішені [57, 80]. Розрахунки дози за вокселом проводять з використанням дози «матрици ядра» (мГр МБк$^{-1}$ s^{-1}), що призводить в результаті до формування картування дози вокселя [69]. Оцінка дози можуть відрізнятися в залежності від коду МК. Слід зазначити, що розрахункова дисперсія часто знаходиться в межах декількох відсотків і не вважається статистично значимою в клінічних умовах [2, 25, 33].

Перевагою дозиметрії дози «матрици ядра» є можливість обробки неоднорідних розподілів радіоактивності на рівні органу або пухлини [80]. Крім того, 3D розподіл доз дає змогу візуалізувати лінії ізодози та побудувати гістограми обсягу дози (ГОД) для радіобіологічної оцінки (рисунок) [25, 57].

Такий підхід швидко набирає популярність у центрах, які мають достатню потужність застосування ОФЕКТ/КТ або ПЕТ/КТ, де здійснюється дозиметрія, що орієнтована на пацієнта, при якій час обчислення становить приблизно 10 с на випадок [33, 35, 80, 92]. За даними літератури, дослідження дози «матрици ядра» фокусуються на корекціях щільності, методах прискорення розрахунку та порівняннях різних ядер [1, 42, 80]. Крім того, набувають широкого розповсюдження програмні засоби з VSV [3, 12, 35, 87].

Модель 4: місцеве енергетичне осадження

Окрім трьох основних напрямків дозиметрії, в терапевтичній тактиці ядерної медицини застосовується метод локального осадження енергії для дозиметричних розрахунків. Дана методика є справедливою для деяких α- і β-частинок, але не застосовується для γ-випромінювачів або вторинних фотонів, внаслідок більшої глибини проникнення. В першу чергу метою дослідження є оцінка певних частин спектру радіонуклідного випромінювання, а даний метод є досить точним для швидкого



Приклад дозиметрії нирок після терапії радіонуклідами пептидного рецептора (ТРПР). Ізодозні лінії, що нашаровані на анатомічні зображення, надають детальну інформацію щодо візуалізації нирок (верхній сегмент малюнка ліворуч), в той час як зведена таблиця (нижній сегмент малюнка ліворуч) і гістограма обсягу отриманої дози (нижній сегмент малюнка праворуч) дозволяють швидко провести дозиметричну оцінку.

аналізу, зокрема при дослідженні токсичності [35, 70, 91]. Для радіонуклідів з високим рівнем γ-випромінювання слід розглянути інші методи, а отже, брати до уваги високу дозу перехресного опромінення [35, 48]. Ефект перехресного γ-опромінення між пухлиною і органом або між органами досягається при застосуванні ТРПР [21, 39]. Перехресне опромінення β – частинок є досить значним внаслідок інтерналізації мічених пептидів між клітинами [46].

Клінічна дозиметрія в ТРПР для НЕП

Вже в 2011 році Комітет дозиметрії в ядерній медицині опублікував документ про дозиметричну звітність, проаналізував структуровану інформацію наукових результатів з особливою увагою до приладів та протоколів [53]. Слід зазначити, що у дозиметричній звітності необхідно чітко визначити деталі, що стосуються типу гама-камер, включаючи структуру коліматорів, кількість детекторів і товщину кристалу. Крім того, при виконанні дозиметрії повинно бути детально описано параметри отримання діагностичних даних, процедури калібрування гама-камери, а також параметри обробки та аналізу зображень. Фармакокінетичний розділ повинен включати кількість тимчасових точок, тип інтерполяції гістограм «активність-час». Нарешті, необхідно розглянути джерело значень S, методологію дозиметрії пухлини і походження маси органу. З 18 відібраних клінічних статей, що присвячені застосуванню ТРПР при НЕП, в 11 роботах було задіяно планарну гамма-візуалізацію, в 4 статтях зазначено про використання ОФЕКТ/КТ і в 3 статтях було об'єднано обидві методики. За даними літератури для дозиметричної оцінки пухлинного процесу рекомендовано застосування ОФЕКТ/КТ, оскільки ця модальність дозволяє підвищити точність кількісного визначення у порівнянні з площинною візуалізацією [54]. Спостерігалися також варіації щодо кількості діапазонів часу для кінетичного моделювання – описано від трьох до семи діапазонних моментів часу. Важливість послідовної візуалізації, і особливо включення пізніх точок часу (більш ніж 48 год після ін'єкції – для малих

молекул, що використовуються в ТРПР), було визначено багатьма дослідженнями. Додавання пізніх моментів часу може впливати на кумулятивну радіоактивність з ~ 5% [14, 21, 27, 41, 49, 70].

Індивідуальний графік лікування ТРПР із стандартизованими показниками поглинених доз в нирках, а саме 23 Гр, було запропоновано іншими авторами [17], що призвело до збільшення значень підведеної до пухлини радіоактивності при обмеженні ниркової токсичності в модельованих персоналізованих схемах лікування. Отже, персоналізована схема ТРПР, що заснована на дозиметрії пухлини, призводить до більш високих середніх абсорбованих доз, поглинутих нирками. Більшість досліджень, що включено в даний огляд, було регламентовано показниками порогових поглинутих доз в нирках у діапазоні від 23 до 27 Гр [4, 17, 40, 62]. Іншими авторами [62, 81] було запропоновано збільшити значення порогу максимальної поглинутої дози в нирках до 28 Гр. Це підтверджено тим фактом, що половина пацієнтів не досягають порогового значення у 23 Гр після 4 циклів (7,4 ГБк) 177Lu-ДОТАТАТЕ [54]. Індивідуальна дозиметрія у даних пацієнтів повинна включити додаткові цикли ТРПР [45].

В поєднанні з дозиметрією нирки показано проведення індивідуальної дозиметрії для оцінки токсичності терапії кісткових метастазів (КМ). Визначено показник граничної поглинутої дози, що дорівнює 2 Гр [14, 81]. Дозиметрію КМ може бути виконано із застосуванням як діагностичної променевої візуалізації, так і інших діагностичних підходів [26]. Послідовні зразки крові часто застосовують для оцінки самодозування КМ шляхом аналізу кінетики параметрів гемодинамики [14, 26, 71, 81]. У більшості пацієнтів самодозування є найбільш домінуючим джерелом опромінення КМ [40]. Однак оцінка ефекту перехресного опромінення від великих органів (головним чином нирок, печінки і селезінки) і КМ потребує кількісної візуалізації [14]. Сцинтиграфія всього тіла в цьому відношенні є необхідною, оскільки поле зору ОФЕКТ/КТ обмежене [14, 39]. Діагностична візуалізація проводиться шляхом використання 3-4 часових точок, з послідуючим аналізом 5-8 зразків крові [14, 40, 81]. Клінічні дозиметричні дослідження КМ ґрунтувались на даних обстеження сечі та крові. Крім того, описано новий метод оцінки дози БМ з використанням тільки планарної сцинтиграфічної візуалізації без забору крові [4]. Дозиметрію пухлинного процесу описано в дев'яти клінічних дослідженнях, а зв'язок між поглиненою дозою в пухлині та результатом терапевтичної відповіді спостерігався в двох дослідженнях [21, 27]. Імітаційна персоналізована ТРПР, що заснована на показниках поглинених доз в нирках, веде до підвищення показників поглинених доз в пухлинах в 1,47 рази, що може призводити до збільшення терапевтичної відповіді в клінічних ситуаціях [17, 19].

Дозиметричні протоколи

Більшість дослідників застосовували дозиметрію на основі параметра S з радіонуклідного джерела, незважаючи на рекомендації КМВРД щодо використання підходів на основі вокселів [54, 58]. За даними аналізу, методика «дози матрици ядра» є найбільш ефективним методом дозиметрії при ТРПР у зв'язку з тим, що враховується гетерогенне поглинання дози в органах та пухлинних процесах. Даний метод виявився більш практичним у порівнянні із складними моделями МК [57, 80]. Крім того, кількість точок часу для візуалізації після лікування була різноманітною. Поточні рекомендації не пропонують конкретні часові точки, а розглядають суть дисперсної посттерапевтичної променевої візуалізації у випадку застосування РФП з тривалим періодом напіврозпаду [60]. Рекомендовано застосовувати два-три моменти часу як у фазі поглинання, так і в фазі екскреції [56]. Сучасні дослідження зосереджувалися на оптимізації кількості тимчасових точок, наприклад, лише за допомогою одного пізнього моменту часу [20]. Інші науковці [18] застосовували фармакокінетичні моделі на основі індивідуальної та популяційної інформації для оцінки пухлинного процесу в нирках з різними графіками відбору проб [18]. Слід зазначити, що з метою дозиметрії пухлин потрібно дотримуватись принаймні двох ранніх і двох пізніх моментів часу [14, 21, 27, 49, 53, 70]. Для опонентів дозиметрії, відсутність добре продуманих досліджень, що демонструють цінність індивідуального планування доз та верифікацію, є головною причиною відхилення від схем емпіричної дозології [24]. Тим не менш, спільні практичні рекомендації МАГАТЕ та Європейської асоціації з ядерної медицини щодо ТРПР для НЕП зазначають, що персоніфікована дозиметрія може надавати цінну діагностичну інформацію та сприяти оптимізації ТРПР [86]. Тому важливо, щоб компанії

та агенції, що постачають РФП, регулювали та враховували дозиметричні індивідуальні графіки лікування, а не тільки фіксовані дані щодо радіоактивності РФП [83].

Протоколи більшості клінічних досліджень зосереджено на засадах радіаційної безпеки променевої терапії з урахуванням фіксованих маніпуляцій та інтервалів між циклами. Було показано, що ряд досліджень має вірогідний кореляційний зв'язок між параметрами дози, ефектом пухлинного ураження і поглинутою дозою в нирках або кісткового мозку, що може призвести до зниження токсичності [27, 38, 41, 63]. Дозиметрія у поєднанні із застосуванням 3D зображень може бути використана для оцінки індивідуального ризику ниркової токсичності [58, 63]. У більшості клінічних протоколів максимальні рівні поглинутих доз нирок фіксовані на рівні 23 Гр [21, 66, 90], однак цей дозовий поріг може бути неприйнятним для ТРПР [62]. Сучасні проспективні дослідження вказують на рівень терпевтичної відповіді в межах 30,9 % на основі критеріїв RECIST у пацієнтів, які отримали поглинуту дозу в нирках в кількості 23 Гр [66]. В даній групі тільки один пацієнт показав нефротоксичність 4-го ступеня через 3 роки після терапії, а токсичність 3-го ступеня не спостерігалась взагалі. Необхідно здійснювати коригування біолгічної ефективної дози (БЕД) для ТРПР у зв'язку з низькою потужністю дози і нерівномірним опроміненням під час ТРПР, порівняно з ЗПТ [58]. Відмінності в БЕД і схемах лікування використовуються для ТРПР із застосуванням як 90-ітрію (90-Y), так і 177-лютецію (177-Lu) [88]. БЕД може бути визначена за допомогою in vitro лінійної квадратичної моделі, що оцінює ступінь виживання клітин після прямого пошкодження ДНК. Опромінені клітини можуть індукувати вплив радіації на навколишні клітини та вивільнення медіаторів для індукування оксидативного стресу в сусідніх клітинах [43]. Таким чином, з метою оптимізації ТРПР необхідні подальші впровадження в сфері радіобіології та клінічних дозиметричних досліджень, переважно шляхом рандомізованих клінічних випробувань [24, 83].

Послідовна посттерапевтична 3D-візуалізація і подальша обробка зображень для забезпечення дозиметрії на основі вокселів вимагають багато часу і, наразі, призначені для обмеженої кількості спеціалізованих клінічних центрів. Площинне гамма-зображення викликає ефект суперпозиції, що ускладнює точне визначення концентрації радіоактивності. Разом з тим, застосування ОФЕКТ-візуалізації може сприяти оптимізації кількісного визначення, забезпечуючи при цьому ефективний протокол візуалізації [11, 37]. В той час, як послідовна візуалізація обмежена планарним дослідженням в клінічній практиці, методика суміщеної візуалізації з додатковим ОФЕКТ/ КТ (гібридним підходом) підвищує точність розмежування та кількісного визначення [11]. Однак, як планарні зображення, так і ОФЕКТ візуалізація страждають від недоліків γ-зображень, таких як обмежена просторова роздільна здатність через розсіяні фотони, коліматорне септальне проникнення, ослаблення та статистичний шум при низьких швидкостях рахунку [56, 61]. Порівняльна характеристика кількісних параметрів планарної візуалізації, гібридного підходу та мульти-ОФЕКТ/КТ-візуалізації показала вірогідну різницю показників при застосуванні усіх трьох методів дослідження [76]. З кількісної точки зору рекомендується виконувати принаймні ОФЕКТ/КТ для поліпшення точності кількісного визначення [89], за умови, що калібрувальний коефіцієнт обчислюється згідно з рекомендаціями [61]. З метою оптимізації кількісного аналізу при ОФЕКТ/КТ та ПЕТ/КТ візуалізації широко застосовується корекція затухання на основі КТ, методи корекції розсіювання та ітеративної реконструкції тощо [31, 68]. Обробка зображень пухлинних процесів з використанням відносно невеликих об'ємів поглинання РФП (VOI) може зменшити час підготовки до дозиметрії в твердих органах. Дослідження показали, що метод VOI призводить до різниці в поглиненій дозі менш ніж на 5-10 %, у порівнянні з сегментацією на основі анатомічної інформації [9, 17, 39, 54]. Що стосується дозиметрії пухлини пропонується сегментувати все вогнище замість малої VOI сегментації. Слід зазначити, що пухлини частіше проявляють гетерогенне поглинання радіоактивності порівняно із здоровими тканинами.

Сучасні дозиметричні інструменти, що орієнтовані на 2D або 3D планування або визначення поглинутої дози, поступово забезпечують 2D/3D дозиметричні рішення для впровадженя гібридного дозиметричного підходу. До теперішнього часу не опубліковано жодних досліджень, які б порівнювали отримані параметри поглинутих доз за допомогою цих систем.

Гібридний 2D/3D підхід забезпечує достатню точне кількісне визначення поглинутих доз та має переваги перед ОФЕКТ/КТ дослідженням, по часовому параметру (більш короткотривалий) [18, 11, 76, 85]. Проте слід пам'ятати, що похибка кількісного розрахунку поглинутих доз шляхом ОФЕКТ, яка визначалась у фантомному експерименті знаходилась у межах 5-18 % [10, 61]. За даними сучасного клінічного досвіду коригування введеної активності при ТРПР базується на гематологічній оцінці [56]. У разі лабораторного погіршення гемодинамічних параметрів, введену активність зменшували з 7,4 ГБк до 3,7-5,5 ГБк, у порівнянні із стандартною. Оптимізація контролю пухлинної і нормальної тканинної токсичності є основним завданням індивідуальної дозиметрії при ТРПР, у зв'язку з чим методологія дозиметрії повинна бути скорегованою в даному аспекті. Моделювання МК в стандартних клінічних умовах має дуже обмежене застосування у зв'язку притаманною їй складністю, даний метод не призначений для розподілу неоднорідної активності [75].

На сучасному етапі для обробки гетерогенних розподілів радіоактивності у воксельному рівні для індивідуального планування, верифікації дози пухлини або нормальної тканини широко застосовується модель дози «матрици ядра». Перевагою методів, заснованих на вокселях, є можливість побудови ізодозних ліній, що може оптимізувати терапевтичний процес [80]. Пост-терапевтичне визначення параметрів фактичної поглинутої дози пухлини дозволяє проводити клінічну кореляцію з місцевою реакцією пухлинного процесу, навіть у багатоцентрових умовах. Нарешті, масштабні багатоцентрові випробування необхідні для здійснення подальших кроків при зборі клінічних даних, поліпшення кількісної променевої візуалізації у всіх медичних центрах, що здійснюють ТРПР хворих на НЕП та гармонізації методів дозиметрії [79]. Спеціалістами з ядерної медицини та медичними фізиками підкреслюється необхідність подальшого проведення рандомізованих контрольованих клінічних випробувань [15, 32]. Деякі дослідження для виконання кількісної візуалізації та дозиметрії потребують добре організованої гармонізованої технічної підготовки. Подальші клінічні випробування можуть додатково сприяти радіобіологічній оптимізації, оскільки дані сучасної наукової літератури демонструють дуже широку різноманітність дозиметричних методологій в радіонуклідній терапії НЕП [16].

Висновки

Даний огляд літератури висвітлює структурований підхід до сучасних методів дозиметрії при ТРПР та їх поточних клінічних застосувань у лікуванні НЕП. Протягом останнього десятиліття було зроблено багато кроків у напрямку персоналізації ТРПР в контексті НЕП за допомогою дозиметрії. Важливим чинником в даному питанні є стимулювання до дозиметрії з метою оптимізації ТРПР для окремих пацієнтів, оскільки на сучасному етапі недостатньо даних щодо показників максимальної допустимої дози для нормальної тканини та оптимальної дози для лікування пухлинного процесу [22]. Наприклад, в трьох проведених наукових дослідженнях [50, 51, 64] не було визначено максимально переносимої введеної активності, а рівень терапевтичної відповіді знаходився у діапазоні від 7 до 54 %. Незважаючи на те, що на сучасному етапі ще не отримано високих показників терапевтичної відповіді, більшість пацієнтів, які отримували ТРПР, вважаються паліативними, тому оптимізація лікування призводить до пролонгації життя. Індивідуальне оптимальне число циклів і кількість введеної активності можна визначити за допомогою дозиметрії пухлинного процесу і нормальних тканин. З іншого боку, дані популяції можуть бути використані для визначення, наприклад, середньої максимальної поглиненої дози в нирках та терапевтичного ефекту фракціонованого лікування [29].

Література

1. A fast method for rescaling voxel S values for arbitrary voxel sizes in targeted radionuclide therapy from a single Monte Carlo calculation / M. Fernández, H. Hänscheid, T. Mauxion [et al.] // Med Phys. – 2013. – Vol. 40. – P. 82502.

2. A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions / N. Lanconelli, M. Pacilio, S. Meo [et al.] // Phys Med Biol. – 2012. – Vol. 57. – P. 517-533.

3. A new approach for dose calculation in targeted radionuclide therapy (TRT) based on col-

lapsed cone superposition: validation with 90Y / M. Sanchez-Garcia, I. Gardin, R. Lebtahi [et al.] // Phys Med Biol. 2014. – Vol. 59. – P. 4769-84.

4. A novel planar image-based method for bone marrow dosimetry in 177Lu-DOTATATE treatment correlates with haematological toxicity / J. Svensson, T. Rydén, L. Hagmarker [et al.] // EJNMMI Phys. – 2016. – Vol. 3. – P. 21.

5. A radionuclide dosimetry toolkit based on material-specific Monte Carlo dose kernels / G. Loudos, I. Tsougos, S. Boukis [et al.] // Nucl Med Commun. – 2009. – Vol. 30. – P. 504-512.

6. A voxel-based dosimetry method for targeted radionuclide therapy using Geant4 / S. D. Kost, Y. K. Dewaraja, R. G. Abramson [et al.] // Cancer Biother Radiopharm. – 2015. – Vol. 30. – P. 16-26.

7. A voxel-dose algorithm of heterogeneous activity distribution for Monte-Carlo simulation of radionuclide therapy dosimetry / H. Lin, J. Jing, J. Cai // Cancer Biother Radiopharm. – 2012. – Vol. 27. – P. 344-352.

8. Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs / W. S. Snyder, M. R. Ford, G. G. Warner [et al.] // MIRD Pamphlet No 11. Soc Nucl Med, 1975.

9. Accuracy of absolute quantitative SPECT/CT in a multi-vendor and multi-center setting / S. Peters, N. van der Werf, M. Segbers [et al.] // J Nucl Med. – 2018. – Vol. 59. – P. 571.

10. Accuracy of 177Lu activity quantification in SPECT imaging: a phantom study / C. F. Uribe, P. L. Esquinas, J. Tanguay [et al.] // EJNMMI Phys. – 2017. – Vol. 4. – P. 2.

11. Activity quantification combining conjugate-view planar scintigraphies and SPECT/CT data for patient-specific 3-D dosimetry in radionuclide therapy / Y. Berker, A. Goedicke, G. J. Kemerink [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2011. – Vol. 38. – P. 2173-2185.

12. An automated voxelized dosimetry tool for radionuclide therapy based on serial quantitative SPECT/CT imaging / P. A. Jackson, J. M. Beauregard, M. S. Hofman [et al.] // Med Phys. – 2013. – Vol. 40. – P. 112503.

13. Baumann M. CTCP. NTCP: a basic introduction / M. Baumann, C. Petersen // Rays. – 2005. – Vol. 30. – P. 99-104.

14. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate / F. Forrer, E. P. Krenning, P. P. Kooij [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2009. – Vol. 36. – P. 1138-1146.

15. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the “holy gray” / B. Brans, L. Bodei, F. Giammarile [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2007. – Vol. 34. – P. 772-786.

16. Correlation of dose with toxicity and tumour response to90Y- and177Lu-PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning / M. Cremonesi, M. E. Ferrari, L. Bodei [et al.] // Eur J Nucl Med Mol imaging. – 2018. – Vol. 45. – P. 2426-2441.

17. Del Prete M. Personalized 177Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: a simulation study / M. Del Prete, F. A. Buteau, J.M. Beauregard // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44. – P. 1490-1500.

18. Dependence of treatment planning accuracy in peptide receptor radionuclide therapy on the sampling schedule / C. Maaß, J. P. Sachs, D. Hardiansyah [et al.] // EJNMMI Res. – 2016. – Vol. 6. – P. 30.

19. Does the pretherapeutic tumor SUV in-68Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of177Lu octreotate? / S. Ezziddin, J. Lohmar, C. J. Yong-Hing [et al.] // Clin Nucl Med. – 2012. – Vol. 37. – P. 141-147.

20. Dose mapping after endoradiotherapy with 177Lu-DOTATATE/-TOC by one single measurement after four days / H. Hänscheid, C. Lapa, A. Buck [et al.] // J Nucl Med. – 2017. – Vol. 6. – P. 1-31.

21. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using177Lu-DOTATATE / E. Ilan, M. Sandstrom, C. Wassberg [et al.] // J Nucl Med. – 2015. – Vol. 56. – P. 177-182.

22. Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the internal dosimetry task force / C. Stokke, P. M. Gabiña, P. Solný [et al.] // EJNMMI Phys. – 2017. – Vol. 4. – P. 27.

23. Dosimetry for 90Y-DOTATOC therapies in patients with neuroendocrine tumors / C. Hindorf, S. Chittenden, L. Causer [et al.] // Cancer Biother Radiopharm. – 2007. – Vol. 22. – P. 130-135.

24. Dosimetry in clinical radionuclide therapy: the devil is in the detail / F. Giammarile, K. Muylle, R. Delgado Bolton [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44. – P. 3-5.

25. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review / D. Huizing, B. Wit-van der Veen, M. Verheij [et al.] // EJNMMI Research. – 2018. – 8. – P. 1-11.

26. EANM dosimetry committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry / C. Hindorf, G. Glatting, C. Chiesa [et al.] // Eur J Nucl Med Mo Imaging. – 2010. – Vol. 37. – P. 1238-1250.

27. Early prediction of tumour response to PRRT. The sequential change of tumour-absorbed doses during treatment with177Lu-octreotate / S. Ezziddin, K. Reichmann, C. Yong-Hing [et al.] // Nuklearmedizin. – 2013. – Vol. 52. – P. 170-177.

28. Easy-to-use online software package for internal dose assessment after radionuclide treatment in clinical routine / S. Mirzaei, A. Sohlberg, P. Knoll [et al.] // Clin Nucl Med. – 2013. – Vol. 38. – P. 686-690.

29. Eberlein U. Individualized dosimetry for Theranostics: necessary, nice to have, or counterproductive? / U. Eberlein, M. Cremonesi, M. Lassmann // J Nucl Med. – 2017. – Vol. 58. – P. 97-103.

30. European Council Directive 2013/59/ Euratom on basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation and repealing Directives 89/618/ Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/ Euratom and 2003/122/Euratom. OJ of the EU. – 2014. – Vol. 57. – L13. – P. 1-73.

31. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 / R. Boellaard, R. Delgado-Bolton, W. J. G. Oyen [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2014. – Vol. 42. – P. 328-354.

32. From fixed activities to personalized treatments in radionuclide therapy: lost in translation? / G. D. Flux, K. Sjogreen Gleisner, C. Chiesa [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2018. – Vol. 45. – P. 152-154.

33. Grimes J. Comparison of internal dose estimates obtained using organ-level, voxel S value, and Monte Carlo techniques / J. Grimes, A. Celler // Med Phys. – 2014. – Vol. 41. – P. 092501.

34. Guerriero F. Kidney dosimetry in 177Lu and 90Y peptide receptor radionuclide therapy: influence of image timing, time-activity integration method, and Risk Factors / F. Guerriero, M. E. Ferrari, F. Botta // Biomed Res Int. – 2013. – P. 935.

35. Hippeläinen E. Fast voxel-level dosimetry for177Lu labelled peptide treatments / E. Hippeläinen, M. Tenhunen, A. Sohlberg // Phys Med Biol. – 2015. – Vol. 60. – P. 6685-6700.

36. Hoefnagel C. A. Radionuclide therapy revisited / C. A. Hoefnagel // Eur J Nucl Med. – 1991. – Vol. 18. – P. 408-431.

37. In vivo quantification of 177Lu with planar whole-body and SPECT/CT gamma camera imaging / D. L. Bailey, T. M. Hennessy, K. P. Willowson [et al.] // EJNMMI Phys. – 2015. – Vol. 2. – P. 20.

38. Individualized dosimetry-based activity reduction of 90Y-DOTATOC prevents severe and rapid kidney function deterioration from peptide receptor radionuclide therapy / S. Van Binnebeek, K. Baete, B. Vanbilloen [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2014. – Vol. 41. – P. 1141-1157.

39. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with177Lu-DOTA-D-Phe1-Thyr3-octreotate / M. Sandström, U. Garske, D. Granberg [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2010. – Vol. 37. – P. 212–225.

40. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing 177Lu-DOTA-Octreotate treatment / M. Sandström, U. Garske-Román, D. Granberg [et al.] // J Nucl Med. – 2013. – Vol. 54. – P. 33-41.

41. Individualised 177Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry / A. Sundlöv, K. Sjögreen-Gleisner, J. Svensson [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44. – P. 1480-1489.

42. Influence of voxel S factors on three-dimensional internal dosimetry calculations / S. Berenato, E. Amato, A. Fischer [et al.] // Phys Medica. 20163 – Vol. 2. – P. 1259-1262.

43. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy / J.P. Pouget, C. Lozza, E. Deshayes [et al.] // Front Med. – 2015. – Vol. 2. – P. 12.

44. Korol P. O. Diagnostic significance of dynamic kidney scan in patients who are administrated immunodepressive therapy after liver transplantation / P. O. Korol, O. V. Kashchenko, N. V. Shinkarenko // Ukrayins' kij Radyiologyichnij Zhurnal. – 2010. – Vol. 18. – P. 301-303.

45. Kulkarni H. R. Peptide receptor radionuclide therapywith177Lu labeled somatostatin analogs DOTATATE and DOTATOC: contrasting renal dosimetry in the same patient / H. R. Kulkarni, C. Schuchardt, R. P. Baum // Recent Results Cancer Res. – 2013. – Vol. 194. – P. 551-559.

46. Labelling and biological evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals / G. Jánoki, A. Polyák, R. Király [et al.] // In: Comparative evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals. Vienna: International Atomic Energy Agency. – 2007. – P. 113.

47. Ljungberg M. Hybrid imaging for patient-specific dosimetry in radionuclide therapy / M.

Ljungberg, K. Sjögreen-Gleisner // Diagnostics. – 2015. – Vol. 5. – P. 296-317.

48. Ljungberg M. The accuracy of absorbed dose estimates in tumours determined by quantitative SPECT: a Monte Carlo study / M. Ljungberg, K. Sjögreen-Gleisner // Acta Oncol. – 2011. – Vol. 50. – P. 981-989.

49. Long-term retention of177Lu/177mLu-DOTATATE in patients investigated by γ-spectrometry and γ-camera imaging / K. S. Gleisner, G. Brolin, A. Sundlov [et al.] // J Nucl Med. – 2015. – Vol. 56. – P. 976-984.

50. 177Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study / G. Paganelli, M. Sansovini, A. Ambrosetti [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2014. – Vol. 41. – P. 1845-1851.

51. [177Lu-DOTA]0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (177Lu-DOTATOC) for peptide receptor radiotherapy in patients with advanced neuroendocrine tumours: a phase-II study / R. P. Baum, A. W. Kluge, H. Kulkarni [et al.] // Theranostics. – 2016. – Vol. 6. – P. 501-510.

52. 177Lu-PSMA radioligand therapy for prostate cancer / W. P. Fendler, K. Rahbar, K. Herrmann [et al.] // J Nucl Med. – 2017. – Vol. 58. – P. 1196-200.

53. MEANM. Dosimetry committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting / M. Lassmann, C. Chiesa, G. Flux [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2011. – Vol. 38. – P. 192-200.

54. Method dependence, observer variability and kidney volumes in radiation dosimetry of-177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours / M. Sandström, E. Ilan, A. Karlberg [et al.] // EJNMMI Phys. – 2015. – Vol. 2. – P. 24.

55. MIRD Cellular S Values / S. Murty Goddu, R. W. Howell, L. G. Bouchet [et al.] // Reston: Society of Nuclear Medicine, 1997.

56. MIRD pamphlet no. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates / J. A. Siegel, S. R. Thomas, J. B. Stubbs [et al.] // J Nucl Med. – 1999. – Vol. 40. – P. 37-61.

57. MIRD pamphlet no. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level / W. E. Bolch, L. G. Bouchet, J. S. Robertson [et al.] // J Nucl Med. – 1999. – Vol. 40. – P. 11-36.

58. MIRD pamphlet no. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response--implications for radionuclide therapy / B. W. Wessels, M. W. Konijnenberg, R. G. Dale [et al.] // J Nucl Med. 2008. – Vol. 49. – P. 1884-1899.

59. MIRD pamphlet no. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry— standardization of nomenclature / W. E. Bolch, K. F. Eckerman, G. Sgouros // J Nucl Med. – 2009. – Vol. 50. – P. 477-84.

60. MIRD pamphlet no. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy / Y.K. Dewaraja, E.C. Frey, G. Sgouros [et al.] // J Nucl Med. – 2012. – Vol. 53. – P. 1310-1325.

61. MIRD pamphlet no. 26: joint EANM/MIRD guidelines for quantitative177Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy / M. Ljungberg, A. Celler, M. W. Konijnenberg [et al.] // J Nucl Med. – 2016. – Vol. 57. – P. 151-162.

62. Nephrotoxicity after PRRT with177Lu-DOTA-octreotate / H. Bergsma, M. W. Konijnenberg, W. A. van der Zwan [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2016. – Vol. 43. – P. 1802-1811.

63. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with 90Y-DOTATOC : relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose–effect relationship / R. Barone, F. Borson-Chazot, R. Valkema [et al.] // J Nucl Med. – 2015. – Vol. 46. – P. 99-106.

64. Peptide receptor radionuclide therapy with-177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study / L. Bodei, M. Cremonesi, C. M. Grana CM [et al.] // Eur J Nucl Med MolImaging. – 2011. – Vol. 38. – P. 2125-2135.

65. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors / J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin [et al.] // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376. – P. 125-135.

66. Prospective observational study of 177Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity / U. Garske-Román, M. Sandström, K. F. Baron [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2018. – Vol. 45. – P. 970-988.

67. Quantitative comparison between the commercial software STRATOS® by Philips and a homemade software for voxel-dosimetry in radiopeptide therapy / E. Grassi, F. Fioroni, V. Ferri [et al.] // Phys Medica. – 2015. – Vol. 31. – P. 72-79.

68. Quantitative SPECT/CT imaging of 177Lu with in vivo validation in patients undergoing

peptide receptor radionuclide therapy / J. C. Sanders, T. Kuwert, J. Hornegger [et al.] // Mol Imaging Biol. – 2015. – Vol. 17. – P. 585-593.

69. Radioembolization and the dynamic role of 90Y PET/CT / A. S. Pasciak, A. C. Bourgeois, J. M. McKinney [et al.] // Front Oncol. – 2014. – Vol. 4. – P. 1-12.

70. Renal function affects absorbed dose to the kidneys and haematological toxicity during-177Lu-DOTATATE treatment / J. Svensson, G. Berg, B. Wangberg [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2015. – Vol. 42. – P. 947-955.

71. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu DOTA-TATE and177Lu DOTA-NOC / C. Wehrmann, S. Senftleben, C. Zachert [et al.] // Cancer Biother Radiopharm. – 2007. – Vol. 22. – P. 406-16.

72. Reubi J. C. Peptide-based probes for cancer imaging / J. C.Reubi, H. R. Maecke // J Nucl Med. – 2008. – Vol. 49. – P. 1735-1738.

73. Review of clinical brachytherapy uncertainties: analysis guidelines of GEC-ESTRO and the AAPM / C. Kirisits, M. J. Rivard, D. Baltas [et al.] // Radiother Oncol. – 2014. – Vol. 110. – P. 199-212.

74. Siegel J. A. Absorbed fractions for electrons and beta particles in spheres of various sizes / J. A. Siegel, M. G. Stabin // J Nucl Med. – 1994. – Vol. 35. – P. 152-156.

75. Snyder W. S. Estimates of Specific Absorbed Fractions for Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom. MIRD Pamphlet No. 5, revised / W. S. Snyder, M. R. Ford, G. G. Warner // Soc Nucl Med, 1978.

76. Software-assisted dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with177Lutetium-DOTATATE for various imaging scenarios / D. Kupitz, C. Wetz, H. Wissel [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12. – P. 1-14.

77. Stabin M. Fundamental concepts: calculating radiation dose. In: Fundamentals of nuclear medicine dosimetry / M. Stabin // New York: Springer. – 2008. – P. 9-31.

78. Stabin M. Nuclear medicine dosimetry / M. Stabin // Phys Med Biol. – 2006. – Vol. 51. – P. 187-202.

79. Stabin M. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine / M. G. Stabin, R. B. Sparks, E. Crowe // J Nucl Med. – 2005. – Vol. 46. – P. 1023-1027.

80. Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods / A. Dieudonné, R. F. Hobbs, R. Lebtahi [et al.] // J Nucl Med. – 2012. – Vol. 54. – P. 236-244.

81. Subacute haematotoxicity after PRRT with-177Lu-DOTA-octreotate:prognostic factors, incidence and course // H. Bergsma, M. W. Konijnenberg, B. L. R. Kam [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2016. – Vol. 43. – P. 453-463.

82. The Bad Berka dose protocol: comparative results of dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy using177Lu-DOTATATE,177Lu-DOTANOC, and177Lu-DOTATOC / C. Schuchardt, H. R. Kulkarni, V. Prasad [et al.] // Recent Results Cancer Res. – 2013. – Vol. 194. – P. 301-317.

83. The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy / C. Chiesa, K. Sjogreen Gleisner, G. Flux [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44. – P. 1783-1786.

84. The efficacy of 177Lu-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis / S. J. Kim, K. Pak, P. J. Koo [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2015. – Vol. 42. – P. 1964-1970.

85. The influence of early measurements onto the estimated kidney dose in [177Lu][DOTA0,Tyr3] Octreotate peptide receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors / A. Delker, H. Ilhan, C. Zach [et al.] // Mol Imaging Biol. – 2015. – Vol. 17. – P. 726-734.

86. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours / J. J. Zaknun, L. Bodei, J. Mueller-Brand [et al.] // J Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2013. – Vol. 40. – P. 800-816.

87. The NUKDOS software for treatment planning in molecular radiotherapy / P. Kletting, S. Schimmel, H. Hanscheid [et al.] // Z Med Phys. – 2015. – Vol. 25. – P. 264-274.

88. Therapeutic schemes in 177 Lu and 90Y-PRRT: radiobiological onsiderations / A. Sarnelli, F. Guerriero, F. Botta [et al.] // Q J Nucl Med Mol Imaging. – 2015. – Vol. 61. – P. 216-231.

89. Tkachenko M. The role of three/phase bone scintigraphy in arthroplasty of hip and knee joints of clean/up workers of Chornobyl accident / M. Tkachenko, P. Korol // Problems of radiation medicine and radiobiology. – 2017. – Vol. 22. – P. 476-483.

90. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation / B. Emami, J. Lyman, A. Brown [et al.]

// Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1991. – Vol. 21. – P. 109-122.

91. Uncertainty propagation for SPECT/CT-based renal dosimetry in177Lu peptide receptor radionuclide therapy / J. Gustafsson, G. Brolin, M. Cox [et al.] // Phys Med Biol. – 2015. – Vol. 60. – P. 8329-8346

92. Values for constructing absorbed dose distributions at variable voxel size / A. Dieudonné, R. F. Hobbs, W. E. Bolch [et al.] // J Nucl Med. – 2010. – Vol. 51. – P. 1600-1607.

РОЛЬ ДОЗИМЕТРИЧНИХ МЕТОДІВ ПРИ КЛІНІЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ ТЕРАПІЇ РАДІОНУКЛІДАМИ ПЕПТИДНИХ РЕЦЕПТОРІВ У ХВОРИХ НА НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПУХЛИНИ

П.О. Король, М.М. Ткаченко, О.В. Щербіна

В огляді розглянуто клінічні аспекти застосування сучасних дозиметричних методів в радіонуклідній терапії нейроендокринних пухлин. Показано, що гібридний 2D/3D підхід забезпечує достатню точне кількісне визначення поглинутих доз та має перевагу перед ОФЕКТ/КТ дослідженням, по часовому параметру. Пост-терапевтичне визначення параметрів фактичної поглинутої дози пухлини дозволяє проводити клінічну кореляцію з місцевою реакцією пухлинного процесу. Масштабні багатоцентрові випробування необхідні для здійснення подальших кроків по збору клінічних даних, поліпшення кількісної променевої візуалзації у всіх медичних центрах, що здійснюють терапію нейроендокринних пухлин радіонуклідами пептидного рецептору, гармонізації методів дозиметрії.

Ключові слова: терапія радіонуклідами пептидних рецепторів, дозиметричні методи, нейроендокринні пухлини.

РОЛЬ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ТЕРАПИИ РАДИОНУКЛИДАМИ ПЕПТИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

П.А. Король, М.Н. Ткаченко, О.В. Щербина

В обзоре рассмотрены клинические аспекты применения современных дозиметрических методов в радионуклидной терапии нейроэндокринных опухолей. Показано, что гибридный 2D / 3D подход обеспечивает достаточную точное количественное определение поглощенных доз и имеет преимущество перед ОФЭКТ/КТ исследованием, по временному параметру. Пост-терапевтическое определения параметров фактической поглощенной дозы опухоли позволяет проводить клиническую корреляцию с местной реакцией опухолевого процесса. Масштабные многоцентровые испытания необходимы для осуществления дальнейших шагов по сбору клинических данных, улучшения количественной лучевой визуалзации во всех медицинских центрах, осуществляющих терапию нейроэндокринных опухолей радионуклидами пептидного рецептора, гармонизации методов дозиметрии.

Ключевые слова: терапия радионуклидами пептидных рецепторов, дозиметрические методы, нейроэндокринные опухоли.

THE ROLE OF DOSIMETRIC METHODS IN THE CLINICAL USE OF PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS

P. Korol, M. Tkachenko, O. Shcherbina

The review describes the clinical aspects of the use of modern dosimetric methods in radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. It is shown that the hybrid 2D/3D approach provides a sufficiently accurate quantitative determination of absorbed doses and has an advantage over the SPECT/CT study, according to the time parameter. Post-therapeutic determination of the parameters of the actual absorbed dose of the tumor allows for a clinical correlation with the local reaction of the tumor process. Large-scale, multicenter trials are needed to take further steps to collect clinical data, improve quantitative radiation imaging at all medical centers providing therapy for neuroendocrine tumors with peptide receptor radionuclides, harmonizing dosimetry methods.

Key words: peptide receptor radionuclide therapy, dosimetric methods, neuroendocrine tumors.