

УДК 616.65-006.6-085.849.1

О. І. Солодянникова✉, А. Ф. Шипко, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач

Національний інститут раку, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна

РАДІОНУКЛІДНА ТЕРАПІЯ УРАЖЕННЯ КІСТОК У ХВОРИХ НА КАСТРАЦІЙНО-РЕЗИСТЕНТНИЙ РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (СТАН ПРОБЛЕМИ В ЛІТЕРАТУРІ)

Проведено аналіз наукової літератури з метою узагальнення даних щодо радіонуклідної терапії кастраційно-резистентної форми раку передміхурової залози з допомогою ^{223}Ra -дихлориду. Висвітлено основні переваги альфа-емітерів перед бета-випромінювальними радіонуклідами в лікуванні кісткових гормонорезистентних метастазів. Проаналізовані роботи, в яких демонструється зв'язок між ефективністю лікування ^{223}Ra -дихлоридом і поглинутими лікувальними дозами. Також була досліджена залежність між поглинутими дозами ^{223}Ra і ^{18}F -фториду в кісткових метастазах, що необхідно враховувати при проведенні моніторингової позитронно-емісійної томографії. Проаналізовані дослідження, в яких вивчалось поглинання ^{18}F -фториду для прогнозу накопичення ^{223}Ra -дихлориду під час першого курсу лікування. На основі аналізу літературних даних визначені напрямки, які потребують подальшого вивчення, а саме: дослідження зв'язку між поглинутою дозою та іншими клінічно значущими кінцевими точками, включаючи індекс болю, зміни рівня лужної фосфатази або простатичного антигену, показників виживаності, а також, розроблення альтернативних схем лікування залежно від дози лікувального радіофармпрепарату.

Ключові слова: кастраційно-резистентний рак передміхурової залози, метастатичне ураження кісток, радіонуклідна терапія ^{223}Ra -дихлорид.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022. Вип. 27. С. 131–137. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-131-137

О. І. Solodyannikova✉, A. F. Shypko, V. V. Danilenko, G. G. Sukach

National Cancer Institute, 22/43 Lomonosova St., Kyiv, 03022, Ukraine

RADIONUCLIDE THERAPY FOR BONE LESIONS IN CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (STATE-OF-THE-ART LITERATURE REVIEW)

The scope of scientific literature was reviewed to summarize the data on the ^{223}Ra -dichloride therapy for castration-resistant forms of prostate cancer. Key advantages of the alpha-emitters over beta-emitting radionuclides are highlighted in the treatment of hormone-resistant bone metastases. Data demonstrating an association between the ^{223}Ra -dichloride treatment effectiveness and absorbed therapeutic doses were analyzed. Dependence between the ^{223}Ra and ^{18}F -fluoride absorbed doses in bone metastases was evaluated, which should be taken into account in a positron emission tomography monitoring. Results of studies examining the uptake of ^{18}F -fluoride to predict the ^{223}Ra -dichloride accumulation during the first course of treatment were analyzed. Research areas requiring further concern have been identified through the literature review, namely: study of the relationship between an absorbed dose and other clinically relevant endpoints, including pain index, changes in alkaline phosphatase or prostate antigen levels, survival rates, and development of alternative treatment regimens depending on the therapeutic radio-pharmaceutical dose.

Key words: castration-resistant prostate cancer, bone metastases, ^{223}Ra -dichloride radionuclide therapy.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2022;27:131-137. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-131-137

✉ Солодянникова Оксана Іванівна, e-mail: oik2000@ukr.net

✉ Oksana I. Solodyannikova, e-mail: oik2000@ukr.net

Рак передміхурової залози є найбільш часто діагностованою злоякісною пухлиною у чоловіків і дуже часто супроводжується розвитком метастазів у кістки [1]. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, найбільш виражені зміни захворюваності стосуються передміхурової залози, їх питома вага продовж останніх трьох років зросла на 1,7 % і досягла в 2019 році 12,4 % [2].

Гормональна терапія використовується у цієї категорії хворих, як лікування першої лінії, але в багатьох випадках хвороба з часом набуває гормонорезистентної або кастраційно-резистентної форми. В цих випадках пацієнти потребують дещо іншого паліативного лікування метастазів у кістки [3]. Зменшується чутливість до радіонуклідів, що випромінюють бета-частинки, які вибірково поглинаються в зонах підвищеної остеобластної активності. Прикладом таких радіофармпрепаратів (РФП) для радіонуклідної терапії є ^{89}Sr -хлорид, ^{153}Sm -EDTMP, ^{186}Re -HEDP та ^{188}Re -HEDP. Однак, бета-емітери крім лікувального впливу мають побічні ефекти – гематологічну токсичність, опромінення нормального кісткового мозку [4].

Зростання кількості хворих на кастраційно-резистентну форму раку простати потребувало розширення можливостей радіонуклідної терапії метастатичного кісткового ураження. Таким препаратом став ^{223}Ra -дихлорид [5]. ^{223}Ra є альфа-випромінюючим радіонуклідом з періодом напіврозпаду 11,4 дня, який також демонструє підвищене поглинання у вогнищах з високою остеобластною активністю. Короткий діапазон випромінювання альфа-частинок (< 80 мкм) дозволяє створювати високі поглинуті дози в метастазах скелету, водночас обмежуючи вплив випромінювання на кістковий мозок [6, 7].

Окремою перевагою ^{223}Ra є наявність у спектрі випромінювання фотонів з енергіями, які дозволяють отримати зображення з використанням гамма-камери [8, 9]. Однак, пацієнтам, які отримують ^{223}Ra -дихлорид, зазвичай вводять 55 кБк/кг маси тіла, що певною мірою обмежує статистичні можливості обробки зображення. Томографічне зображення не має високої достовірності, проте у двох недавніх дослідженнях використовували 2D-гамма-камеру для визначення поглинених доз ^{223}Ra відповідно до біорозподілу за даними дозиметрії органів у пацієнтів, які отримували ^{223}Ra -дихлорид [10]. Крім того, Carrasquillo зі співавт. [11] використовували 2D-гамма-камеру, щоб продемонструвати раннє поглинання кісткою ^{223}Ra , виведення через кишківник, а також для розрахунку поглинутої дози в кісткових метастазах у пацієнтів, які отримують терапію ^{223}Ra -дихлоридом [12].

Prostate cancer is the most commonly diagnosed malignancy in men and is very often accompanied by the occurring of bone metastases [1]. According to the National Cancer Registry, the most pronounced shift in morbidity in Ukraine is due to prostatic cancer, the share of which has increased by 1.7 % in morbidity structure over the past three years reaching 12.4 % in 2019 [2].

Hormone therapy is administered in this category of patients as a first-line treatment, but in many cases the disease eventually becomes a hormone-resistant or castration-resistant form. In these cases, patients require a slightly different palliative approach in the treatment of bone metastases [3]. Radionuclides that emit beta particles and are selectively absorbed in areas of the increased osteoblast activity become less sensitive. The ^{89}Sr -chloride, ^{153}Sm -EDTMP, ^{186}Re -HEDP, and ^{188}Re -HEDP are some of such radiopharmaceuticals (RPS) administered in radionuclide therapy. However, beta-emitters along with therapeutic benefits make side effects, namely the hematological toxicity, normal bone marrow irradiation etc. [4].

The growing number of castration-resistant prostate cancer cases required the increased opportunities for radionuclide therapy of metastatic bone disease. ^{223}Ra -dichloride has emerged as such a preparation [5]. ^{223}Ra is an alpha-emitting radionuclide with a half-life of 11.4 days featuring an increased uptake in foci with high osteoblast activity. The short radiation range of alpha particles (< 80 μm) is resulting in high absorbed doses on the skeletal metastases with limited radiation impact on a bone marrow [6, 7].

Presence of photons in the radiation spectrum of ^{223}Ra with energies that allow obtaining images on gamma camera is a specific advantage of the radionuclide [8, 9]. However, patients are usually administered the ^{223}Ra -dichloride preparations at doses about 55 kBq/kg body weight, which to some extent limits the statistical possibilities of image processing. Despite tomographic images are not highly reliable here, a 2D gamma camera was used however in the two recent studies to assay the absorbed doses from ^{223}Ra through biodistribution estimates according to visceral dosimetry in patients receiving ^{223}Ra -dichloride [10]. In addition, Carrasquillo et al. [11] used a 2D gamma camera to demonstrate the early bone uptake of ^{223}Ra both with its intestinal excretion, and to calculate the absorbed dose in bone metastases upon administration of ^{223}Ra -dichloride therapy [12].

Попередні дослідження терапії ^{223}Ra вже продемонстрували зв'язок між активністю, яку вводили конкретним когортам пацієнтів (наприклад, 25 кБк/кг і 50 кБк/кг), і середньою зміною індексу болю або рівня простат-специфічного антигену (PSA) у цих пацієнтів [13, 14].

Для оцінки даних «доза-відповідь» та моніторингу ефективності лікування, вивчалась можливість використання ^{18}F -фториду для ПЕТ-візуалізації метастатичного ураження кісток. Показано, що ^{18}F -фторид локалізується в неорганічній частині кістки, особливо в зонах остеобластної активності. Кілька досліджень продемонстрували кращу чутливість і специфічність візуалізації ^{18}F -фториду порівняно зі звичайною скінтиграфією кісток [15, 16].

Як і ^{18}F -фторид, ^{223}Ra локалізується в зонах остеобластної активності, а кристалічна структура гідроксиапатиту також вважається мішенню для іонів ^{223}Ra [17]. Ці іони поглинаються кісткою шляхом обміну з іонами кальцію [18].

У цьому дослідженні визначали кумульовану активність, ефективний період напіввиведення та діапазон поглинених доз у вогнищах уражень. Також був встановлений зв'язок між поглинутими дозами ^{223}Ra та ^{18}F -фториду в кісткових метастазах. Крім того, була вивчена можливість одноразової оцінки поглинання ^{18}F -фториду перед лікуванням, щоб прогнозувати відповідь на лікування ^{223}Ra -дихлоридом.

Аналіз змін у поглинанні ^{18}F -фториду, з висновком про те, що ^{18}F -фторид можна використовувати як біомаркер для моніторингу реакції на ^{223}Ra -дихлорид, приведений в деяких дослідженнях [19, 20].

Зображення ^{223}Ra в метастатичних ураженнях кісток спочатку окреслюються на передніх і задніх зображеннях всього тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP. Вибираються ділянки підвищеного поглинання ^{223}Ra , а вогнища з суперскануванням виділяються окремо. В роботі Pacilio зі співавт. [12], фонову корекцію поглинання визначали з ділянки, розташованої поряд із зоною ураження, використовуючи методику, описану Buijs зі співавт. [21].

Для аналізу відповіді на терапію ^{223}Ra -дихлоридом використовувалися відсоткові зміни середнього значення SUV в порівнянні з величиною, одержаною при первинному ПЕТ-дослідженні. Подальші дослідження для моніторингу ефективності терапії ^{223}Ra -дихлоридом проводили через 6 і 12 тижнів після першого дослідження. Одержаний через 6 тижнів результат характеризував поглинуту дозу ^{223}Ra внаслідок першої терапії. Відповідь на лікування через 12 тижнів оцінювали як загальну поглинуту дозу ^{223}Ra [19].

Previous studies of the ^{223}Ra therapy have shown an association between the activity administered to the patients in specific cohorts (e. g. 25 kBq/kg and 50 kBq/kg) and the mean change in pain index or prostate-specific antigen (PSA) level in these patients [13, 14].

To evaluate the dose-response effects and monitor the effectiveness of treatment, the applicability of ^{18}F -fluoride for PET imaging of bone metastases was studied. It was shown that ^{18}F -fluoride is localized in the inorganic part of bone, especially in areas of osteoblast activity. Several studies have demonstrated better sensitivity and specificity of the ^{18}F -fluoride imaging compared to a conventional bone scintigraphy [15, 16].

Like ^{18}F -fluoride the ^{223}Ra is localized in areas of osteoblast activity, and the crystal structure of hydroxyapatite is also considered a target for ^{223}Ra ions [17]. These ions are absorbed by bone through the calcium ions exchange [18].

The cumulative activity, effective biological half-life, and range of absorbed doses in metastatic loci were determined in this study. Association between the absorbed doses of ^{223}Ra and ^{18}F -fluoride in bone metastases has been established too. In addition, the possibility of a single assessment of ^{18}F -fluoride uptake before treatment was investigated to predict the response to ^{223}Ra -dichloride treatment.

Analysis of changes in the ^{18}F -fluoride absorption with the conclusion that ^{18}F -fluoride can be used as a biomarker to monitor the reaction to ^{223}Ra -dichloride is presented in some publications [19, 20].

Images of ^{223}Ra in bone metastases are first outlined on anterior and posterior whole body images received with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP administration. Areas of the increased ^{223}Ra uptake are selected, and super-scanned foci are outlined separately. In the work of Pacilio et al. [12] the background correction of absorption was determined from the space adjacent to the affected area using the method described by Buijs et al. [21].

The percentage changes in the mean standardized uptake values (SUV) vs. value obtained in the primary PET study were used to analyze a response to ^{223}Ra -dichloride therapy. Further studies to monitor the effectiveness of ^{223}Ra -dichloride therapy were performed 6 weeks and 12 weeks after the first study. Result obtained upon 6 weeks characterized the absorbed dose of ^{223}Ra due to the first therapy administration. Response to treatment after 12 weeks was evaluated as the total absorbed dose of ^{223}Ra [19].

В деяких дослідженнях вивчалось поглинання ^{18}F -фториду для прогнозу накопичення ^{223}Ra під час першого курсу терапії. Середнє значення стандартизованого показника накопичення (SUV) після 6 і 12 тижнів лікування ^{223}Ra -дихлоридом визначалось, як функція базової середньої величини SUV [20]. Ефективний період напіввиведення ^{223}Ra в метастатичних вогнищах коливався від 44 год до 274 год, що в середньому склало 136 год. В деяких дослідженнях виявлена достовірна висока кореляція між поглинанням радіонукліду в метастазі під час першого та другого курсів терапії ($r = 0,88$; $p < 0,0001$). Взаємозв'язок між ефективним періодом напіввиведення ^{223}Ra , також суттєво корелював з поглинутими дозами в метастатичних вогнищах ($r = 0,85$; $p < 0,0001$) [20].

В деяких дослідженнях вивчались поглинуті дози при метастатичних ураженнях кісток, вони становили від 0,6 Гр до 44,1 Гр. Тобто, існує значна неоднорідність поглинутих доз у популяції пацієнтів [12].

Для оцінки детермінованих факторів впливу на пухлинну клітину за допомогою альфа-випромінювачів запропоновано коефіцієнт відносної біологічної ефективності, однак, це потребує додаткових клінічних обстежень для внесення виправлень щодо даного коефіцієнту [22, 23]. Потребує вивчення наявності кореляції між об'ємом ураження і поглинутою дозою ^{223}Ra .

Деякими авторами було продемонстровано зв'язок між поглинанням ^{18}F -фториду та ^{223}Ra . Цей взаємозв'язок подібний до лінійного співвідношення між поглинанням ^{223}Ra та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, продемонстрованого раніше Pacilio зі співавт. [12]. Також, визначається високого рівня кореляція між поглинанням ^{18}F -фториду та ^{223}Ra , незважаючи на широкий діапазон ефективного періоду напіввиведення лікувального радіофармпрепарату.

Висновки

В проаналізованих дослідженнях вивчена дозиметрія ураження ^{223}Ra , виконана з використанням планарного WB, і статичних зображень розподілу ^{223}Ra показує широкий діапазон поглинених доз у кількох ділянках метастазів. Спостерігали ознаки зв'язку між поглиненою дозою ^{223}Ra на вогнище ураження і подальшою відповіддю, визначеною за допомогою серійної візуалізації ^{18}F -фториду. Також спостерігався зв'язок між поглинанням ^{18}F -фториду до лікування ^{223}Ra -дихлоридом і подальшою реакцією ураження, що вказує на те, що значення SUV для ^{18}F -фториду потенційно може діяти як предиктор поглиненої дози ураження. Це, ймовірно, пов'язано з тим, що поглинання ^{18}F -фториду кістковими метастазами

The uptake of ^{18}F -fluoride to predict the accumulation of ^{223}Ra during the first course of therapy was evaluated in some studies. The mean SUV after 6 and 12 weeks of the ^{223}Ra -dichloride treatment was determined as a function of baseline mean SUV [20]. The effective biological half-life of ^{223}Ra in metastatic foci ranged from 44 h to 274 h with 36 h average. Some studies have shown a significantly high correlation between the uptake of radionuclide in metastasis during the first and second course of therapy ($r = 0.88$, $p < 0.0001$). Relationship between the effective biological half-life of ^{223}Ra also significantly correlated with the absorbed doses in metastatic foci ($r = 0.85$, $p < 0.0001$) [20].

The absorbed doses in bone metastases ranging from 0.6 Gy to 44.1 Gy were evaluated in some studies. That is, there was a significant heterogeneity of absorbed doses in the patient population [12].

A coefficient of relative biological efficiency has been proposed to assess the determinants of the impact of alpha emitters on a tumor cell. This, however, requires some additional clinical examinations to correct this coefficient [22, 23]. Correlation between the metastasis volume and absorbed dose of ^{223}Ra requires further research.

Some authors have demonstrated an association between the ^{18}F -fluoride and ^{223}Ra uptake. This relationship is similar to the linear relationship between ^{223}Ra and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP uptake previously demonstrated by Pacilio et al. [12]. Also, a high level of correlation between the ^{18}F -fluoride and ^{223}Ra uptake was determined, despite a wide range of the effective biological half-lives of therapeutic RPS.

Conclusions

The studied dosimetry of ^{223}Ra accumulation in lesions performed using planar WB, and static images of ^{223}Ra distribution indicate a wide range of absorbed doses in several metastatic sites according to the analyzed publications. Signs of association between the absorbed dose from ^{223}Ra at the lesion site and subsequent response determined by the serial ^{18}F -fluoride imaging were observed. There was also an association between the ^{18}F -fluoride uptake prior to the ^{223}Ra -dichloride treatment and subsequent lesion response, suggesting that the SUV for ^{18}F -fluoride could be a predictor of the absorbed metastatic dose. This is probably due to the fact that the ^{18}F -fluoride uptake by bone metastases is signif-

значно корелює як з відповідним поглинанням ^{223}Ra , так і з пов'язаною дозою ^{223}Ra .

Перспективи подальших досліджень

Потребують подальшого дослідження зв'язок між поглинутою дозою та іншими клінічно значущими кінцевими точками, включаючи індекс болю, зміни рівня лужної фосфатази або простатичного антигену, показники виживаності, а також, розробка альтернативних схем лікування залежно від дози РФП.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Gartrell B. A., Saad F. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 11. P. 335–345. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.70.
- Рак в Україні, 2019-2020 рр. / З. Федоренко, Ю. Михайлович, Є. Горох та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. Київ : Національний інститут раку, 2021. Т. 22. С. 145. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index_e.htm (дата звернення: 13.01.2022).
- A phase 1, open-label study of the Biodistribution, pharmacokinetics, and Dosimetry of ^{223}Ra -dichloride in patients with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases / S. J. Chittenden, C. Hindorf, C. C. Parker et al. *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. P. 1304–1309. doi:10.2967/jnumed.115.157123.
- EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain / L. Bodei, M. Lam, C. Chiesa et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008. Vol. 35. P. 1934–1940. doi:10.1007/s00259-008-0841-y.
- Florimonte L., Dellavedova L., Maffioli L. S. Radium-223 dichloride in clinical practice: a review. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016. Vol. 43. P. 1896–1909. doi:10.1007/s00259-016-3386-5.
- A bone marrow toxicity model for Ra-223 alpha-emitter radiopharmaceutical therapy / R. F. Hobbs, H. Song, C. J. Watchman et al. *Phys. Med. Biol.* 2012. Vol. 57. P. 3207–3222. doi:10.1088/0031-9155/57/10/3207.
- First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases / S. Nilsson, R. H. Larsen, S. D. Fossa et al. *Clin. Cancer. Res.* 2005. Vol. 11. P. 4451–4459. doi:10.1158/1078-0432.ccr-04-2244.
- Quantitative imaging of Ra-223-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases / C. Hindorf, S. Chittenden, A. K. Aksnes et al. *Nucl. Med.*

icantly correlated with both corresponding uptake of ^{223}Ra and associated dose from ^{223}Ra .

Prospects for further research

Relationship between the absorbed dose and other clinically relevant endpoints, including pain index, changes in alkaline phosphatase or prostate antigen levels, survival rates, and development of alternative treatment regimens depending on RPS dose requires further research.

Funding

The work was funded by the State Budget of Ukraine.

Conflicts of interest statement

The authors declare having no conflict of interests.

REFERENCES

- Gartrell BA, Saad F. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:335-345. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.70.
- Cancer in Ukraine 2019-2020: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine.* 2021;22:145. URL: CANCER IN UKRAINE 2019–2020 – Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine Vol.22 (ncru.inf.ua) (accessed: 13.01.2022). Ukrainian.
- Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, Lewington VJ, Pratt BE, Johnson B, et al. A phase 1, open-label study of the Biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of ^{223}Ra -dichloride in patients with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases. *J Nucl Med.* 2015;56:1304-1309. doi: 10.2967/jnumed.115.157123.
- Bodei L, Lam M, Chiesa C, Flux G, Brans B, Chiti A, et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl med Mol Imaging.* 2008;35:1934-1940. doi: 10.1007/s00259-008-0841-y.
- Florimonte L, Dellavedova L, Maffioli LS. Radium-223 dichloride in clinical practice: a review. *Eur J Nucl med Mol Imaging.* 2016;43:1896-1909. doi: 10.1007/s00259-016-3386-5.
- Hobbs RF, Song H, Watchman CJ, Bolch WE, Aksnes AK, Ramdahl T, et al. A bone marrow toxicity model for Ra-223 alpha-emitter radiopharmaceutical therapy. *Phys Med Biol.* 2012;57:3207-3222. doi: 10.1088/0031-9155/57/10/3207.
- Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4451-4459. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-04-2244.
- Hindorf C, Chittenden S, Aksnes AK, Parker C, Flux GD. Quantitative imaging of Ra-223-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting

- Commun.* 2012. Vol. 33. P. 726–732. doi: 10.1097/MNM.0b013e328353bb6e.
9. A Monte Carlo study on ^{223}Ra imaging for unsealed radionuclide therapy / A. Takahashi, K. Miwa, M. Sasaki, S. Baba. *Med. Phys.* 2016. Vol. 43. P. 2965. doi:10.1118/1.4948682.
10. Pharmacokinetics of single dose radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases / K. Yoshida, T. Kaneta, S. Takano et al. *Ann. Nucl. Med.* 2016. Vol. 30. P. 453–460. doi:10.1007/s12149-016-1093-8.
11. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ^{223}Ra -dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer / J. A. Carrasquillo, J. A. O'Donoghue, N. Pandit-Taskar et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013. Vol. 40. P. 1384–1393. doi:10.1007/s00259-013-2427-6.
12. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting ^{223}Ra -dichloride / M. Pacilio, G. Ventroni, G. De Vincentis et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016. Vol. 43, no. 1. P. 21–33. doi: 10.1007/s00259-015-3150-2.
13. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer / S. Nilsson, P. Strang, A. K. Aksnes et al. *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. P. 678–686. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.023.
14. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer / C. C. Parker, S. Pascoe, A. Chodacki et al. *Eur. Urol.* 2013. Vol. 63. P. 189–197. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.008.
15. Segall G. M. PET/CT with sodium ^{18}F -fluoride for management of patients with prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55. P. 531–533. doi:10.2967/jnumed.113.133546.
16. Molecular imaging in oncology: ^{18}F -sodium fluoride PET imaging of osseous metastatic disease / C. G. Mick, T. James, J. D. Hill et al. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2014. Vol. 203. P. 263–271. doi:10.2214/AJR.13.12158.
17. Assessment of porcine bone metabolism by dynamic [^{18}F]fluoride ion PET: correlation with bone histomorphometry / M. Piert, T. T. Zittel, G. A. Becker et al. *J. Nucl. Med.* 2001. Vol. 42. P. 1091–1100.
18. On the mechanism of skeletal fixation of radium / W. F. Neuman, J. B. Hursh, J. Boyd, H. C. Hodge. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1955. Vol. 62. P. 125–136. doi:10.1111/j.1749-6632.1955.tb35369.x.
19. ^{18}F -fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with ^{223}Ra -chloride (Alpharadin) / G. J. R. Cook, C. Parker, S. Chua et al. *EJNMMI Res.* 2011. Vol. 1. Art no. 4. doi: 10.1186/2191-219X-1-4.
20. The potential of ^{223}Ra and ^{18}F -fluoride imaging to predict bone lesion response to treatment with ^{223}Ra -dichloride in castration-resistant prostate cancer / I. Murray, S. J. Chittenden, A. M. Denis-radionuclide therapy of bone metastases. *Nucl. Med. Commun.* 2012;33:726-732. doi: 10.1097/MNM.0b013e328353bb6e.
9. Takahashi A, Miwa K, Sasaki M, Baba S. A Monte Carlo study on ^{223}Ra imaging for unsealed radionuclide therapy. *Med Phys.* 2016;43:2965. doi: 10.1118/1.4948682.
10. Yoshida K, Kaneta T, Takano S, Sugiura M, Kawano T, Hino A, et al. Pharmacokinetics of single dose radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Ann Nucl Med.* 2016;30:453-460. doi: 10.1007/s12149-016-1093-8.
11. Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, Humm JL, Rathkopf DE, Slovin SF, et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ^{223}Ra -dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1384-1393. doi: 10.1007/s00259-013-2427-6.
12. Pacilio M, Ventroni G, De Vincentis G, Cassano B, Pellegrini R, Di Castro E, et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting ^{223}Ra -dichloride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):21-33. doi: 10.1007/s00259-015-3150-2.
13. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzen L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48:678-686. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.023.
14. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germa JR, O'Bryan-Tear CG, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2013;63:189-197. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.008.
15. Segall GM. PET/CT with sodium ^{18}F -fluoride for management of patients with prostate cancer. *J Nucl Med.* 2014;55:531-533. doi: 10.2967/jnumed.113.133546.
16. Mick CG, James T, Hill JD, Williams P, Perry M. Molecular imaging in oncology: ^{18}F -sodium fluoride PET imaging of osseous metastatic disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203:263-271. doi: 10.2214/AJR.13.12158.
17. Piert M, Zittel TT, Becker GA, Jahn M, Stahlschmidt A, Maier G, et al. Assessment of porcine bone metabolism by dynamic [^{18}F]fluoride ion PET: correlation with bone histomorphometry. *J Nucl Med.* 2001;42:1091-1100.
18. Neuman WF, Hursh JB, Boyd J, Hodge HC. On the mechanism of skeletal fixation of radium. *Ann N Y Acad Sci.* 1955;62:125-136. doi: 10.1111/j.1749-6632.1955.tb35369.x.
19. Cook GJR, Parker C, Chua S, Johnson B, Aksnes AK, Lewington VJ. ^{18}F -fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with ^{223}Ra -chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res.* 2011;1:Art no 4. doi: 10.1186/2191-219X-1-4.
20. Murray I, Chittenden SJ, Denis-Bacelar AM, Hindorf C, Parker CC, Chua S, Flux GD. The potential of ^{223}Ra and ^{18}F -fluoride imaging to predict bone lesion response to treatment with ^{223}Ra -dichloride in

- Bacelar et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017, Vol. 44, no. 11. P. 1832–1844. doi: 10.1007/s00259-017-3744-y.
21. Absolute organ activity estimated by five different methods of background correction / W. C. A. M. Buijs, J. A. Siegel, O. C. Boerman, F. H. M. Corstens. *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 39. P. 2167–2172.
22. MIRDO pamphlet no. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy / G. Sgouros, J. C. Roeske, M. R. McDevitt et al. *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 311–328. doi:10.2967/jnumed.108.058651.
23. Feinendegen L. E., McClure J. J. Meeting report – alpha-emitters for medical therapy – workshop of the United States Department of Energy – Denver, Colorado, may 30–31, 1996. *Radiat. Res.* 1997. Vol. 148. P. 195–201. doi:10.2307/3579579.
- castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(11):1832-1844. doi: 10.1007/s00259-017-3744-y.
21. Buijs WCAM, Siegel JA, Boerman OC, Corstens FHM. Absolute organ activity estimated by five different methods of background correction. *J Nucl Med*. 1998;39:2167-2172.
22. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et al. MIRDO pamphlet no. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2010;51:311-328. doi: 10.2967/jnumed.108.058651.
23. Feinendegen LE, McClure JJ. Meeting report – alpha-emitters for medical therapy – workshop of the United States Department of Energy – Denver, Colorado, may 30–31, 1996. *Radiat Res*. 1997; 148:195-201. doi: 10.2307/3579579.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Солодяникова Оксана Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувач н/д відділення ядерної медицини, Національний інститут раку, м. Київ

Шипко Андрій Федорович – доктор медичних наук, Заслужений працівник охорони здоров'я України, в. о. директора Національного інституту раку, м. Київ

Даниленко Вікторія Вікторівна – науковий співробітник н/д відділення ядерної медицини, Національний інститут раку, м. Київ

Сукач Георгій Георгійович – кандидат медичних наук, завідувач клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії, Національний інститут раку, м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Oksana I. Solodyannikova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Department of Nuclear Medicine, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Andrii F. Shipko – Doctor of Medical Sciences, Honored Health Care Worker of Ukraine, Director of the National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Viktoriya V. Danilenko – Research Associate at the Research Department of Nuclear Medicine, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Georgy G. Sukach – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 09.02.2022

Received: 09.02.2022