

Возможности метода ПЭТ в тераностике онкологических заболеваний

© Р. Н. Красикова*

Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9;
*e-mail: raisa@ihb.spb.ru

Получена 31.07.2019, после доработки 16.10.2019, принята к публикации 17.10.2019

УДК 539.163:61

В настоящее время таргетная радионуклидная терапия (ТРТ) является одним из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Использование концепции тераностики позволяет осуществлять персонализированный подход к выбору тактики лечения на основе диагностического исследования методами молекулярной визуализации, среди которых ПЭТ является наиболее чувствительным и информативным. В данном кратком обзоре рассмотрены важнейшие тераностические пары изотопов и соответствующие РФЛП для ТРТ на основе β -эмиттеров, применяемые в клинической практике, обсуждаются возможности и ограничения хорошо известных агентов и перспективы использования новых РФЛП в ТРТ.

Ключевые слова: тераностика, таргетная радионуклидная терапия, ПЭТ, дозиметрия, радиотрейсеры, РФЛП, НЭО, ПСМА агенты, α -эмиттеры, β -эмиттеры.

DOI: 10.1134/S0033831119060017

Введение

В настоящее время одним из наиболее многообещающих и динамично развивающихся методов лечения онкологических заболеваний является таргетная (направленная) радионуклидная терапия (ТРТ). В отличие от классической дистанционной лучевой терапии в ТРТ для облучения опухоли используют так называемое внутреннее излучение радиоизотопов, входящих в состав радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), таргетно доставляемых в опухолевую ткань с помощью различных механизмов и процессов, характерных для конкретной опухоли. ТРТ основана на концепции тераностики [1–4], объединяющей радионуклидные методы диагностики и последующей радиотерапии с использованием (в идеальном случае) пары изотопов одного и того же элемента ($^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$, $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$, $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$, $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ и др.) в составе однотипного РФЛП. Отличительной особенностью ТРТ является индивидуальный подход к лечению пациента – выбор изотопа и РФЛП, схема применения, сопутствующая терапия и др. (персонализированная медицина). В дополнение к данным КТ или МРТ о локализации и распространенности опухолевого процесса для ТРТ необходима подробная информация об уникальных для данной опухоли патологических процессах на молекулярном уровне. Таким образом, предшествующее диагностическое (предтерапевтическое) исследование методами молекулярной визуализации с использованием РФЛП на основе опухолево-специфичных биомаркеров является неотъемлемой частью ТРТ. Оно позволяет не только определить фенотип опухоли, но и получить количественную информацию о нарушении процессов ме-

таболизма, экспрессии рецепторов, антигенов и др. Отбор пациентов для ТРТ осуществляется на основании данных этого предтерапевтического исследования только после подтверждения достаточности накопления диагностического РФЛП в активных центрах мишени с тем, чтобы обеспечить максимальное накопление в опухолевом очаге при минимальном воздействии на окружающие ткани и выводящие органы (почки, печень).

Метод позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в гибридном варианте ПЭТ/КТ позволяет получать *in vivo* информацию об основных патологических процессах, ассоциирующихся со злокачественностью опухолей (гликолиз, транспорт аминокислот, пролиферация, апоптоз и ангиогенез, уровень гипоксии, экспрессия определенного типа рецепторов и др.) на молекулярном уровне [5]. В отличие от однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) ПЭТ дает возможность определять количественные характеристики физиологических и биохимических процессов с участием РФЛП, поэтому использование ПЭТ в ТРТ более предпочтительно. В более 90% ПЭТ исследований в клинической онкодиагностике используют РФЛП на основе ^{18}F ($T_{1/2}$ 110 мин; 97% β^+ , 3% ЭЗ; E_{β^+} 0.635 МэВ), часто называемого «идеальным» ПЭТ-радионуклидом. Малый пробег испускаемых позитронов в ткани (2.4 мм) обеспечивает максимальное пространственное разрешение ПЭТ-изображения, а относительно большой период полураспада дает возможность получения десятков клинических доз РФЛП за один синтез и доставки в центры, не имеющие собственного циклотронно-радиохимического комплекса. Большинство рутинных ПЭТ-исследований проводится с 2- ^{18}F фтор-2-дезоксид-*D*-глю-

козой (^{18}F FDG) – уникальным радиотрейсером гликолиза [6], позволяющим решать различные задачи онкодиагностики [7]. В дополнение к ^{18}F FDG в ПЭТ-исследованиях опухолей применяют целый ряд РФЛП на основе ^{18}F : 3'-дезоксидеокси-3'- ^{18}F фтортимидин (оценка пролиферации), ^{18}F фторомизонидазол (гипоксические состояния), *O*-2'- ^{18}F фторэтил-*L*-тирозин (^{18}F FET) и 6-*L*- ^{18}F FDOPA (метаболизм аминокислот), ^{18}F фторметилхолин и многие другие [8].

Однако в рамках концепции тераностики востребованы высокоспецифичные РФЛП на основе меченых пептидов, протеинов, интактных моноклональных антител (мкАТ) или их фрагментов, где в качестве метки используют изотопы металлов (^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{89}Zr и др.) [9]. В сравнении с «эталонным» ^{18}F ПЭТ-изотопы металлов отличаются более сложными схемами распада, наличием сопутствующего γ -излучения и других видов излучения, а также меньшим выходом позитронов с более высокой энергией, что приводит к ухудшению пространственного разрешения и качества ПЭТ-изображения в целом. Однако, эта проблема решается за счет использования новых алгоритмов обработки ПЭТ-изображения [10].

Первоочередной задачей ПЭТ в рамках ТРТ является проведение предтерапевтического исследования, на основании которого уточняется диагноз, делается заключение о биораспределении РФЛП при последующей радиотерапии с аналогичным по химической структуре агентом в органах и тканях, определяется специфичность РФЛП в отношении мишени, уровень экспрессии рецепторов, антигенов и др., а также накопление в близлежащих тканях, выводящих органах (почках, печени) и костном мозге. Кроме того, ПЭТ-сканирование проводится и в течение всей радиотерапии по определенной схеме, в промежутках между циклами ТРТ, что позволяет оценить эффективность лечения и при необходимости провести корректировки протокола. Результаты количественного ПЭТ исследования могут использоваться для оценки дозовой нагрузки на опухолевые ткани и близлежащие органы и прогноза эффективности ТРТ на индивидуальной основе. Однако проведение точной дозиметрии является достаточно сложным, трудоемким и дорогостоящим, поскольку для этого необходимо несколько последовательных количественных ПЭТ-исследований через определенные интервалы времени с тем, чтобы построить кривые зависимости активности от времени, а также новые алгоритмы обработки данных. В целом ценность дозиметрии для оптимизации терапевтической дозы на основании данных ПЭТ нуждается в дальнейшем подтверждении [1, 11], тогда как экстраполяция данных дистанционно-лучевой терапии, где рассчитывается направленная, а не поглощенная опухолью доза, будет приводить к ошибочным результатам.

В настоящее время ТРТ с использованием клинически значимых РФЛП является методом выбора при лечении целого ряда онкологических заболеваний [1, 12]; параллельно растет число работ по созданию и доклиническим испытаниям новых перспективных РФЛП [1, 2, 13]. Получению изотопов для ТРТ посвящено множество обзоров; стоит отметить работу [14], где рассмотрены результаты исследований за период с 2008 по 2018 г., включая не только методы производства, но и возможности наработки радионуклидов в дозах, достаточных для клинического применения. В зависимости от локализации и размера опухоли, а также характеристик патологического процесса в ТРТ используют β^- -эмиттеры с энергией β^- -частиц в диапазоне 200–2000 кэВ, α -излучатели с высокой линейной передачей энергии и коротким пробегом частиц (50–100 мкм) и радиоизотопы, претерпевающие распад путем электронного захвата (ЭЗ) и внутренней электронной конверсии (ВЭК). Однако в клинической практике ТРТ применяются в основном β^- -эмиттеры [15], тогда как возможности других групп изотопов, подробно рассмотренных в обзорах [16–18], используются явно недостаточно. В табл. 1 приведены ядерно-физические характеристики радиотерапевтических изотопов, широко применяемых в клинической практике (^{131}I , ^{90}Y , ^{177}Lu), а также используемых в синтезе новых РФЛП, проходящих разные этапы доклинических и клинических испытаний (^{67}Cu , ^{47}Sc , ^{161}Tb), и соответствующие ПЭТ изотопы.

В России имеются все предпосылки для развития ТРТ: успешные научные разработки новых методов получения широко востребованных терапевтических радионуклидов – ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{223}Ra , ^{227}Th и др., а также возможность проведения ПЭТ/КТ-исследований в сети современных ПЭТ-центров. Вместе с тем, на территории РФ для радиотерапии используют лишь три зарегистрированных РФЛП – ^{131}I NaI, ^{89}Sr SrCl₂ и ^{153}Sm оксабифор, причем два последних являются паллиативными агентами. В связи с этим представленный краткий обзор РФЛП, применяемых в клинической практике ТРТ, и соответствующих диагностических ПЭТ радиотрейсеров является актуальным.

Рассмотрение радионуклидной терапии с использованием паллиативных агентов для подавления болевого синдрома при костных метастазах, радиосиноэктомии при воспалительных заболеваниях суставов, радиоэмболизации при опухолях печени выходит за рамки данного обзора.

ТРТ с использованием ^{131}I

Наиболее широко применяемым в практике ТРТ, в том числе и в таких развитых странах, как Япония (более 95% всех радиотерапевтических процедур

Таблица 1. Изотопные пары терапевтических β -эмиттеров и ПЭТ-радионуклидов

ПЭТ-радионуклиды (РН)					Терапевтические радионуклиды (РН)					
РН	$T_{1/2}$	тип распада (%)	$E_{\beta^+, \max}$, кэВ	E_{γ} , кэВ	РН	$T_{1/2}$	тип распада (%)	энергия частиц E_{\max} , кэВ	E_{γ} , кэВ	пробег в ткани, мм
^{124}I	4.18 сут	ЭЗ (78) β^+ (22)	2137	602.7 722.8	^{131}I	8.02 сут	β^- (100)	607	364.5 637.0	2.2
^{86}Y	14.7 ч	ЭЗ (67) β^+ (33)	2335	627.8 1076.7 1153.2	^{90}Y	2.7 сут	β^- (100)	2290	–	12
^{68}Ga	68 мин	ЭЗ (89) β^+ (11)	1899	1345.8	^{177}Lu	6.65 сут	β^- (100)	500	149.0 208.0	1.6
^{64}Cu	12.7 ч	ЭЗ (43.8) β^+ (17.8) β^- (38.4)	653 571	1346.0	^{67}Cu	2.58 сут	β^- (100)	577	184.6	2.4
^{44}Sc	3.9 ч	ЭЗ (5.7) β^+ (94.3)	1470	1157.0	^{47}Sc	3.35 сут	β^- (100)	441 (68%) 600 (32%)	159.4	–
^{152}Tb	17.5 ч	ЭЗ (82) β^+ (18)	2500	344.3	^{161}Tb	6.9 сут	β^- (100)	590	74.6	0.29

[19]), является изотоп ^{131}I , который по праву считают первым тераностическим агентом. ^{131}I в смеси с ^{130}I был впервые применен для лечения токсического диффузного зоба (болезни Грейвса) в 1942 г. [20, 21]. С развитием методов получения медицинских изотопов и доступности реакторного ^{131}I метод радиоiodотерапии с использованием ^{131}I стал широко применяться в развитых странах для лечения различных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), таких как гипертиреоз, токсический или нетоксический узловой зоб и автономно функционирующие токсические или нетоксические узлы. Радиоiodотерапия является основным и высокоэффективным методом выявления и лечения метастазов дифференцированных карцином ЩЖ – папиллярных и фолликулярных. Удобный период полураспада (8.04 сут) обеспечивает возможность избирательного накопления значительной дозы радионуклида за сравнительно небольшой временной интервал. Ввиду малого пробега испускаемых электронов ($E_{\beta_{\max}}$ 0.61 МэВ) в ткани (не более 2 мм) облучение близко расположенных областей минимально. Поскольку распад ^{131}I сопровождается эмиссией γ -квантов (основная линия 0.364 МэВ), этот изотоп долгое время использовался и в диагностике заболеваний ЩЖ методом планарной сцинтиграфии для планирования радиотерапевтической дозы.

Радиоiodотерапия заболеваний ЩЖ основана на механизме активного транспорта ^{131}I из крови посредством NaI-симпортера в фолликулярный эпителий щитовидной железы и способности клеток ЩЖ, в том числе и высокодифференцированных опухолей, к накоплению иода. Важную роль в эффективности радиотерапии опухолей играет вводимая терапевтическая (лечебная) доза изотопа. Существует два подхода к определению рекомендуемой терапевтической активности: введение так называемой стан-

дартной активности, надежно гарантирующей абляцию (разрушение радиоактивным иодом остаточной ткани ЩЖ после проведенного хирургического лечения), или индивидуальный расчет терапевтической дозы, основанный на проведении радионуклидной диагностики (предтерапевтический скан). В настоящее время в большинстве развитых стран применение ^{131}I для *in vivo* диагностики запрещено, поскольку при этом пациент получает необоснованно большую дозовую нагрузку. Кроме того, воздействие диагностической дозы ^{131}I может приводить к снижению захвата терапевтической дозы ^{131}I (так называемый stanning). Для планирования радиотерапии при дифференцированном раке ЩЖ рекомендовано использование ОФЭКТ/КТ с изотопом ^{123}I ($T_{1/2}$ 13.6 ч) [22]. Однако в рамках концепции тераностики для предтерапевтической дозиметрии предпочтительнее проведение ПЭТ/КТ исследования с ^{124}I с периодом полураспада ($T_{1/2}$ 4.176 сут), позволяющим накапливать данные по распределению изотопа в течение нескольких дней после его введения [23]. Кроме того, более высокое пространственное разрешение ПЭТ по сравнению с ОФЭКТ и возможность получения количественной информации позволяют более точно рассчитать максимальную толерантную терапевтическую дозу для конкретного пациента, а также проводить оценку эффективности радиотерапии после лечения и стратификацию индивидуального риска рецидивов [24].

Недостатком ^{124}I является то, что позитронный распад (β^+ 23%, ЭЗ 77%) сопровождается эмиссией γ -квантов энергией 0.603 (62.9%) и 0.723 МэВ (10.35%), что приводит к нежелательной (но существенно более низкой по сравнению с ^{131}I) дозовой нагрузке пациента. Кроме того, ^{124}I является не столь широко доступным из коммерческих источников, как ^{123}I , и, несмотря на то, что большинство совре-

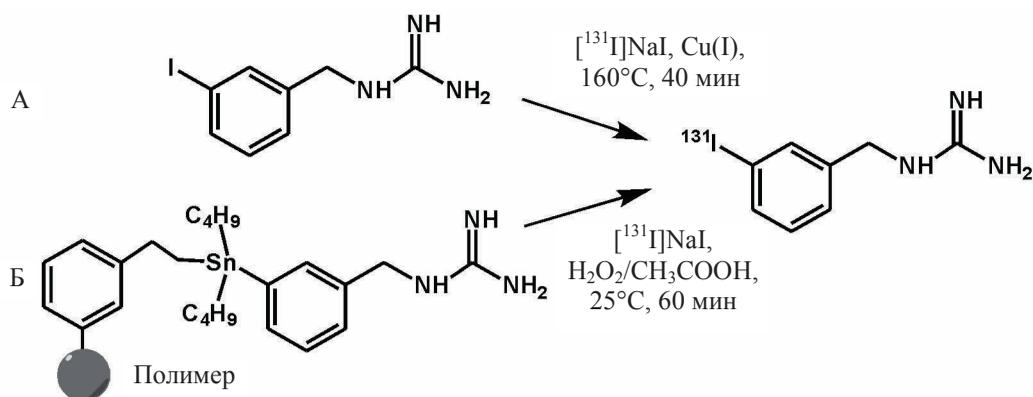


Схема 1. Синтез $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ нуклеофильным (А) и электрофильным (Б) методами.

менных циклотронов снабжено твердотельной мишенью и системой для выделения данного изотопа, его применение остается ограниченным. Для получения ^{124}I чаще всего используют ядерную реакцию $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$; радионуклид выделяют из облученной мишени сухой дистилляцией и улавливают в 0.2 моль/л NaOH.

Вторым по значимости и частоте применения РФП на основе изотопов иода (после $[^{131}\text{I}]\text{NaI}$) является меченый *m*-йодбензилгуанидин (MIBG) – аналог нейротрансмиттера норадреналина, экспрессируемого адреналин-секретирующими нейроэндокринными опухолями. $[^{123}\text{I}/^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ в течение многих лет используется в тераностике метастатической феохромоцитомы, параганглиомы и нейробластомы – злокачественных опухолей, наиболее часто встречающихся у детей. $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ – один из немногих радиотерапевтических препаратов, разрешенных к клиническому применению управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) под маркой Azedra. Он используется в форме «без добавления носителя» {HSA (high specific activity) $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ }. Синтез основан на реакции электрофильного замещения трибутилстаннила («уходящей группы») в молекуле предшественника – трибутилстаннилгуанидина – в присутствии окислителя, протекающей при комнатной температуре [25] (схема 1, Б). При этом предшественник иммобилизован на полимерном сорбенте, что позволяет удалять его из реакционной смеси продуктов радиоiodирования простым фильтрованием. После очистки методом твердофазной экстракции на одноразовом катионообменном картридже полученный по этой Ultratrace-технологии $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ имеет удельную мольную активность >1600 мКи/мкмоль [26]. Для производства $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ продолжают использовать и «классический» нуклеофильный метод синтеза, основанный на реакции изотопного обмена ^{127}I , находящегося в *meta*-положении бензольного кольца MIBG (2–4 мг), на ^{131}I . Для ускорения процесса вво-

дят катализатор [соль Cu(I)], генерируемый *in situ* в присутствии метабисульфата натрия [27] (схема 1, А). После нагревания при 160°C в течение 40 мин продукт выделяют ионообменной хроматографией на небольшой колонке, заполненной смолой Dowex. Ввиду изотопного обмена удельная мольная активность полученного $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ существенно ниже. Присутствие в препарате нерадиоактивного MIBG может влиять на эффективность радиотерапии [26], хотя до настоящего времени прямого сравнения LSA (low specific activity) и HSA $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ не проводилось. Метод электрофильного радиоiodирования применяют и в синтезе диагностических агентов $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ [26] и $[^{124}\text{I}]\text{MIBG}$ [28] с использованием различных станильных предшественников. Несмотря на преимущества диагностики методом ПЭТ, в недавних рекомендациях Европейской ассоциации ядерной медицины в качестве диагностического агента при радиотерапии феохромоцитомы и параганглиом с $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ предлагается $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ [29]. Это, возможно, связано с трудностями проведения точной дозиметрии в случае ^{124}I , имеющего сложную схему распада [30]. Вместе с тем, в недавней работе [31] разработан эффективный протокол ПЭТ-исследования с $[^{124}\text{I}]\text{MIBG}$ (два скана вместо традиционно используемых четырех) для оценки радиационной дозовой нагрузки на опухоль и другие органы у пациентов с нейробластомами. Важную роль играет предтерапевтическое дозиметрическое ПЭТ-исследование при радиоiodотерапии опухолей у детей [32], где дозовые нагрузки должны быть сведены к минимуму.

В последние годы отмечается огромный интерес к меченым моноклональным антителам (мкАТ) и их фрагментам в качестве РФЛП для радиоиммунодиагностики и радиоиммунотерапии [33, 34]. Благодаря высокой специфичности мкАТ и их фрагменты считаются одними из лучших молекул-транспортеров для ТРТ. В большинстве злокачественных новообразований наблюдается гиперэкспрессия характерных для данной опухоли антигенов, и изго-

товление с помощью гибридной технологии соответствующего антитела и получение соответствующего меченого производного дает огромные возможности для радиоиммунотерапии. Ввиду достаточно долгой циркуляции мкАТ в крови и относительно длительных процессов накопления мкАТ в мишени (несколько дней) для целей и диагностики, и терапии нужны изотопы с периодом полураспада, сравнимым со временем накопления терапевтического нуклида в мишени. В настоящее время управлением FDA к клиническому использованию одобрены два РФЛП – [^{90}Y]ибритумомаб тиуксетан (Zevalin®, 2002 г.) и [^{131}I]тозитумомаб (Bexxar, 2003). Оба рекомендованы для радиоиммунотерапии рецидивирующей или резистентной формы фолликулярной В-клеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ) низкой степени злокачественности. Препараты получены на основе мышинных мкАТ к CD20-антигену, присутствующему на поверхности как нормальных В-лимфоцитов, так и большинства В-клеточных лимфом [33]. Эффективность радиоиммунотерапии с РФЛП «[^{131}I]тозитумомаб» подтверждена результатами мультцентровых исследований [35]. Однако по коммерческим причинам с 2013 г. его поставки прекращены, тогда как [^{90}Y]ибритумомаб тиуксетан успешно используется [36]. Несмотря на наличие «тераностического» ^{86}Y ($T_{1/2}$ 14.7 ч), при радиотерапии данным РФЛП в качестве диагностического агента используют ибритумомаб тиуксетан, меченный более долгоживущим ^{89}Zr ($T_{1/2}$ 78.4 ч) [37].

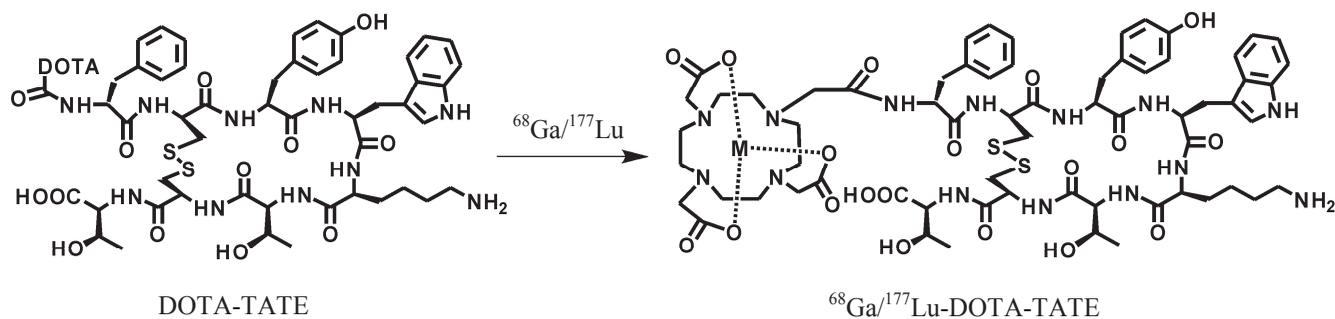
Уникальным примером эффективности использования изотопов иода является ТРТ пациентов с нейроэндокринной злокачественной опухолью – самого распространенного новообразования у детей, составляющего 8% внечерепных солидных опухолей. Нейробластома дает метастазы в труднодоступный лептоменингеальный район мозга с очень плохим прогнозом и медианой выживаемости 6 мес. Для радиоиммунотерапии было предложено использовать антитело 8Н9 (Буртомаб) – мышинный иммуноглобулин [IgG (1)], который распознает В7-Н3 антиген, экспрессируемый различными видами солидных раковых опухолей. После диагностического ПЭТ исследования с [^{124}I]8Н9 дозированно вводили [^{131}I]8Н9, при этом использовали метод компарментальной интратекальной радиоиммунотерапии (сRIT), где РФЛП вводится непосредственно в пораженную область мозга [38]. В итоге пятилетний период выживаемости составил более 30%.

ТРТ с использованием изотопов металлов: пептидно-рецепторная радиотерапия (ПРРТ)

Введение изотопов металлов в молекулы РФЛП основано на связывании (инкорпорировании) радио-

нуклида бифункциональным хелатирующим агентом (БХА), способным, в свою очередь, образовывать ковалентные связи с различными биомолекулами (векторами) с высокой специфичностью и селективностью к определенным мишеням. Этот простой и удобный метод синтеза обеспечивает доступ к широкому кругу радиотрейсеров – меченых пептидов, протеинов, интактных мкАТ и их фрагментов и др. Кроме того, в последние годы для таргетной доставки предложены различные транспортные системы, такие как различные типы наночастиц, липосомы, мицеллы, аффибоды, биодegradуемые полимеры, агрегаты альбумина и многие другие (см. обзоры [17, 39]), большинство из которых пока еще находится на стадии доклинических испытаний. Лидирующую роль в клинической практике ТРТ играет пептидно-рецепторная радиотерапия (ПРРТ) (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) нейроэндокринных опухолей (НЭО), таких как феохромоцитомы, нейробластомы, карциноидные опухоли, инсулиномы и другие [40]. Гиперэкспрессия рецепторов соматостатина различного типа (sstr1–sstr5), характерная для НЭО, дает возможность радионуклидной диагностики и радиотерапии с РФЛП на основе меченых пептидов с высокой аффинностью к этому типу рецепторов.

Для конъюгирования металлов с молекулами пептидов предложены различные БХА как линейного типа (с «открытой» цепью, например DTPA), так и циклические – DOTA, NOTA, TETA и др. Последние характеризуются более эффективным связыванием металлов и высокой *in vitro* и *in vivo* стабильностью [41]. Наибольшее применение в ПРРТ получили два РФЛП – [^{90}Y]DOTATOC ($\text{Ytr}^3\text{-OC}$) и [^{177}Lu]DOTATATE ($\text{Ytr}^3\text{-Thr}^8\text{-OC}$) – конъюгированные с DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан- N,N',N'',N''' -тетрауксусной кислотой) меченые производные октреотида (OC), являющиеся агонистами sstr [40]. Иттрий-90 (100% β^-), получаемый в радиоизотопном генераторе $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, был предложен для радиотерапии опухолей еще в 1970-е гг., однако использование комбинации двух изотопов – $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ (диагностического и терапевтического, табл. 1) – началось лишь в 1992 г., с чего ведет отсчет эра тераностики с использованием изотопов металлов [42]. Основным недостатком [^{90}Y]DOTATOC является миелотоксичность, а главное – высокая нефротоксичность [43, 44], что обусловлено высоким пробегом β^- -частиц в клетке. Применение в качестве радиотерапевтического радионуклида ^{177}Lu с «щадящими» ядерно-физическими характеристиками (минимальный пробег β^- -частиц в ткани 2 мм против 11 мм для ^{90}Y) оказалось гораздо более эффективным ввиду гораздо меньшей нефротоксичности [^{177}Lu]DOTATATE по сравнению с [^{90}Y]DOTATOC [43]. Недавние исследования группы из 807 пациен-

Схема 2. Синтез $[^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}]\text{DOTATATE}$.

тов показали, что ПРРТ с $[^{177}\text{Lu}]\text{DOTATATE}$ лишь в незначительной степени приводит к нарушению функции почек (нефротоксичности); при этом для снижения дозовой нагрузки на почки одновременно с РФЛП вводят аминокислоты (*L*-лизин и *L*-аргинин), ингибирующие реадсорбцию пептида [43]. $[^{177}\text{Lu}]\text{DOTATATE}$ (Lutathera) является единственным РФЛП, одобренным FDA к применению в ПРРТ НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (gastro-entero-pancreatic, GEP) с повышенной экспрессией рецепторов соматостатина, подтвердившим свою высокую эффективность. Успешное применение данного РФЛП стимулировало исследования по созданию технологий производства ^{177}Lu для медицинских целей, подробный обзор которых дан в работе [45].

Становлению метода ПРРТ в его современном варианте в большой степени способствовали разработки «пептидных» РФЛП на основе ^{68}Ga – наиболее широко применяемого генераторного ПЭТ-изотопа металлов [46]. Меченные галлием-68 ($T_{1/2}$ 68 мин) аналоги октреотида широко применяются в ПЭТ-диагностике НЭО [9]. В настоящее время $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTATATE}$, одобренный FDA в 2018 г. под маркой NetSpot, рекомендован к клиническому применению в ПЭТ-диагностике НЭО. Количественное ПЭТ-исследование в этом случае особенно важно, так как НЭО относятся к группе диссеминированных опухолей без четкой локализации, и выявление всех опухолевых участков (lesions) с высокой экспрессией *ssrt* необходимо для последующей радиотерапии с ^{177}Lu , не имеющим собственной «терапевтической пары». По некоторым данным, в результате проведения ПЭТ-исследования с NetSpot изменение курса лечения было отмечено в более 70% случаев. Несомненным преимуществом ^{68}Ga перед другими ПЭТ радионуклидами металлов является возможность его получения в изотопном генераторе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, где материнским радионуклидом служит долгоживущий ^{68}Ga ($T_{1/2}$ 270.8 сут). Срок использования такого генератора составляет 1–2 года, а оптимальное соотношение периодов полураспада материнского и дочернего радионукли-

дов позволяет элюировать ^{68}Ga несколько раз в день (обычно дважды в день через 4 ч) [46]. Вместе с тем, после недавней GMP-сертификации стоимость генератора ^{68}Ga сильно возросла, что стимулировало разработку методов его получения по реакции $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ путем облучения жидкой или твердой мишени циклотрона протонами средних энергий [47, 48]. Важно, что для получения $[^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}]\text{DOTATATE}$ используют один и тот же хелатор (схема 2) [49], хотя состав реагентов в диагностическом и терапевтическом наборе для синтеза РФЛП, различается.

Так, типичная доза $[^{177}\text{Lu}]\text{DOTATATE}$ для введения пациенту содержит 7.4 ГБк ^{177}Lu с удельной активностью 740 ГБк/мг Lu и 140 наномолей (около 200 мкг) DOTATATE, тогда как NetSpot содержит 40 мкг пептида; кроме того, различается и состав дополнительных компонентов [50].

В отличие от ^{90}Y ^{177}Lu является так называемым «тераностиком»; его распад сопровождается низкоэнергетическим γ -излучением (208 и 113 кэВ), и проводимое количественное ОФЭКТ/КТ-исследование может быть использовано для оценки радиотерапевтической дозы. Однако для точной оценки необходимо 4–5 посттерапевтических ОФЭКТ-сканирований, начиная с момента введения РФЛП и далее в течение 3 сут, в каждом цикле лечения. Это является крайне сложным для пациента и увеличивает стоимость ТРТ. В качестве альтернативы предложен метод трехмерной аппроксимации распределения дозы ^{177}Lu по данным единичного ОФЭКТ/КТ-исследования, проводимого на четвертый день после радиотерапии, при этом, по мнению авторов, достигается удовлетворительная точность оценки дозовой нагрузки [51].

Период полураспада ^{68}Ga (68 мин) явно недостаточен для проведения дозиметрического исследования при ПРРТ с ^{177}Lu , более подходящим изотопом для этой цели является ^{64}Cu ($T_{1/2}$ 12.7 ч). Интерес к использованию изотопов меди в ТРТ быстро растет [52, 53], хотя работ по клиническому применению пока мало. В отличие от изотопов трехвалентных металлов конъюгирование изотопов меди с DOTA-

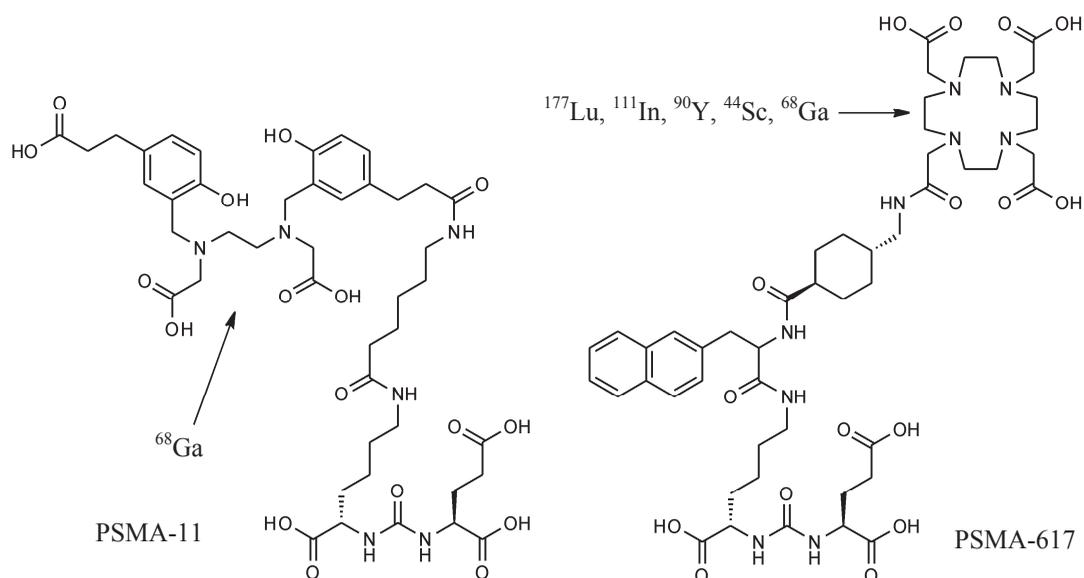


Схема 3. Структурные формулы PSMA-11 и PSMA-617.

TATE оказалось проблематичным, а полученные РФЛП недостаточно устойчивы во времени *in vivo*. Для решения этой проблемы исследовались самые разные БХА (см. обзор [54]), из которых наиболее перспективным считается новый БХА – MeCOSar, образующий очень стабильные комплексы путем образования циклического амина (саркофагина); новый конъюгат, называемый SarTATE, получают реакцией MeCOSar с классическим туморотропным пептидом Тут3-октреотатом [55]. Полученный [^{64}Cu]SarTATE, отличающийся высокой селективностью к ssr2, хорошо зарекомендовал себя в качестве ПЭТ-агента в рамках клинических испытаний [56]. В 2018 г. в Австралии начаты клинические испытания с целью проведения ТРТ с [$^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$]SarTATE, и в случае успеха можно надеяться на внедрение терапевтических РФЛП на основе изотопов меди в клиническую практику ПРРТ. Следует отметить, что ввиду большого разнообразия типов и подтипов НЭО в диагностическом ПЭТ-исследовании используют и другие агенты, выбор которых определяется типом опухоли, экспрессией рецепторов, характеристиками связывания РФЛП с активными сайтами и, конечно, доступностью в рамках конкретного ПЭТ центра. Широко применяются радиотрейсеры на основе ^{68}Ga с другими БХА (DOTATOC, DOTANOC), а также известный РФЛП класса аминокислот – 6-[^{18}F]-L-FDOPA.

Радиолигандная ТРТ

Новейшие разработки в ТРТ направлены на создание агентов, специфичных к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА, PSMA) – интегрированному мембранному протеину, состоящему из 750 аминокислот (100–120 кДа) с интрацеллюлярным, интрамембранным и экстрацеллюлярным доменами [57]. Высокая экспрессия этого анти-

гена обнаруживается при кастрационно-резистентном неоперабельном раке предстательной железы (КРПРЖ) с метастазом в кости, резистентном к гормональной и химиотерапии [58]. В 2012 г. группой ученых из Гейдельберга (Германия) был получен меченый ^{68}Ga ингибитор PSMA – малый пептид, модифицированный мочевиной, – [^{68}Ga]Glucurea-Lys(Ahx)-HBED-CC ([^{68}Ga]PSMA-11, схема 3) [59]. Для РФЛП этого класса характерны благоприятная фармакокинетика, высокое и длительное накопление в опухоли и метастазах, быстрое выведение из организма, что необходимо для визуализации мелких опухолевых очагов. В рекордные сроки [^{68}Ga]PSMA-11 прошел путь от разработки и первых исследований на пациентах [60] до клинического применения. Проведенное в европейских ПЭТ-центрах мультицентровое исследование подтвердило исключительно высокие диагностические свойства [^{68}Ga]PSMA-11, позволяющего выявлять рецидив РПЖ даже при очень низких (0.2 нг/мл) уровнях простат-специфического антигена (PSA) в плазме крови, что невозможно в традиционном ПЭТ-исследовании с [^{18}F]фторметилхолином. В 2015 г. той же группой в рамках концепции тераностики получен и [^{177}Lu]PSMA-617 [60, 61], структурно отличающийся от PSMA-11 наличием хелатирующего агента DOTA (схема 3). В настоящее время [^{177}Lu]PSMA-617 широко применяется в клинической практике в различных центрах ядерной медицины. Основным биохимическим показателем эффективности радиотерапии является уровень PSA в плазме крови, снижение которого отмечалось у 70% пациентов с КРПРЖ после циклов терапии с [^{177}Lu]PSMA-617 [62].

Для дальнейшего увеличения дозы у пациентов, не реагирующих на «стандартную» радиотерапию

(non-respondents), необходима предтерапевтическая дозиметрическая оценка. Несмотря на высокий уровень диагностики КРПДЖ с ^{68}Ga]PSMA-11, ^{68}Ga не может применяться в дозиметрическом исследовании ТРТ с ^{177}Lu]Lu-PSMA-617, так как его период полураспада (68 мин) не сравним с таковым для ^{177}Lu (6.7 сут). Проведение дозиметрического ОФЭКТ-исследования с использованием самого ^{177}Lu]PSMA-617 возможно, но имеет ряд ограничений ввиду необходимости проведения серии сканирований в разные интервалы времени, а также побочными эффектами, связанными с накоплением радионуклида в слюнных и слезных железах, также экспрессирующих PSMA, такими, как сухость во рту (ксеростомия), ухудшающими качество жизни пациента.

В качестве альтернативы ^{177}Lu]PSMA-617 в настоящее время рассматривается ^{161}Tb]PSMA-617 [63], поскольку ^{161}Tb ($T_{1/2}$ 6.89 сут) является не только мягким β -эмиттером с пробегом β -частиц в клетке 0.27 мм, но и Оже-эмиттером с большим выходом электронов Оже (12 электронов на распад). Облучение опухоли электронами Оже существенно улучшает профиль поглощенной дозы и обеспечивает более эффективный терапевтический эффект. Следует отметить, что в отличие от ^{177}Lu ^{161}Tb образует тераностическую пару с ПЭТ-изотопом ^{152}Tb ($T_{1/2}$ 17.5 ч) и ОФЭКТ-изотопом ^{155}Tb ($T_{1/2}$ 5.32 сут), что дает возможность более точной дозиметрической оценки терапевтической дозы. Представляет интерес и другой изотоп тербия – ^{149}Tb ($T_{1/2}$ 4.1 ч), который может быть использован для α -радиотерапии с одновременной регистрацией ПЭТ-изображения (7% β^+). Однако возможность наработки терапевтических изотопов Tb в клинически значимых дозах и выбор метода получения до сих пор являются предметом дискуссии [64]. Большой интерес для тераностики КРПДЖ представляют радиоизотопы скандия – ^{43}Sc ($T_{1/2}$ 3.9 ч) и ^{44}Sc ($T_{1/2}$ 4.0 ч), которые могут применяться в ПЭТ-диагностике, и ^{47}Sc ($T_{1/2}$ 3.35 сут), пригодный для радиотерапии [64]. Генераторный ПЭТ-изотоп ^{44}Sc ($^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$) успешно использован в синтезе ^{44}Sc]PSMA-617 [65], однако получение терапевтического нуклида ^{47}Sc до сих пор остается проблематичным [66].

Таким образом, в тераностике КРПДЖ лидирующую роль играет изотопная пара $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$. Однако, несмотря на широко известные преимущества «генераторного» ^{68}Ga , его использование имеет ряд ограничений, одним из которых является малая активность изотопа, получаемая при однократном элюировании дорогостоящего $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -генератора, высокая стоимость самого генератора, а также тот факт, что потребность в проведении диагностических ПЭТ-сканов с PSMA-агентами превышает возмож-

ности производства генераторов ^{68}Ga . ПЭТ-центры, оборудованные собственным циклотроном и уже инвестировавшие в дорогостоящие циклотрон и радиохимию, могут получать 40–700 ГБк ^{18}F за одно облучение и соответственно производить PSMA-специфичные радиотрейсеры с туморотропными характеристиками, близкими к ^{68}Ga]PSMA-11, но содержащие в качестве радиоактивной метки ^{18}F ($T_{1/2}$ 110 мин). Как уже отмечалось, для ^{18}F пробег позитронов в ткани составляет всего 2.4 мм (против 9.6 мм в случае ^{68}Ga), что дает наилучшее пространственное разрешение ПЭТ. Начатые в 2008 г. работы по синтезу первых PSMA-агентов [67, 68] дали толчок исследованиям в этой области. Наибольшее применение в настоящее время получил ^{18}F]PSMA-1007 [69, 70], структура которого близка к PSMA-617, входящего в состав радиотерапевтического агента. Метод синтеза ^{18}F]PSMA-1007 разработан в сотрудничестве с фирмой АВХ (Германия) – крупнейшим производителем предшественников для синтеза РФЛП для ПЭТ и ОФЭКТ – и включает всего одну стадию с очисткой продукта методом твердофазной экстракции (схема 4). Это позволило адаптировать синтез к условиям GMP (good manufacturing practice) [71, 72] и автоматизировать технологию синтеза на практически всех известных модулях синтеза РФЛП для ПЭТ, включая кассетные, что обеспечивает очень быстрое внедрение. Одной из последних разработок является синтез агента ^{18}F]JK-PSMA-7 [73], преимуществом которого является детектирование метастазов при биохимическом рецидиве КРПДЖ с очень низким уровнем PSA. Структура нового агента кардинально отличается от PSMA-617, однако по туморотропным характеристикам он успешно конкурирует с ^{18}F]PSMA-1007; в то же время синтез ^{18}F]JK-PSMA-7 намного сложнее и требует полупрепаративной ВЭЖХ-очистки.

РФЛП на основе α -эмиттеров для радиотерапии КРПДЖ

В последние годы большие надежды возлагаются на РФП на основе α -эмиттеров (табл. 2), которые за счет высокой энергии последовательных альфа-переходов приводят к большему числу разрывов ДНК и обладают высокой поражающей способностью в отношении раковых клеток.

По сравнению с β -эмиттерами α -эмиттеры обладают более высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ) – ~100 кэВ/мкм – и малым пробегом в тканях и органах [74], что дает преимущества в радиотерапии опухолей малого размера. В радиотерапии КРПДЖ отличные результаты получены с применением ^{225}Ac]PSMA-617 [75]. Лечение пациента с

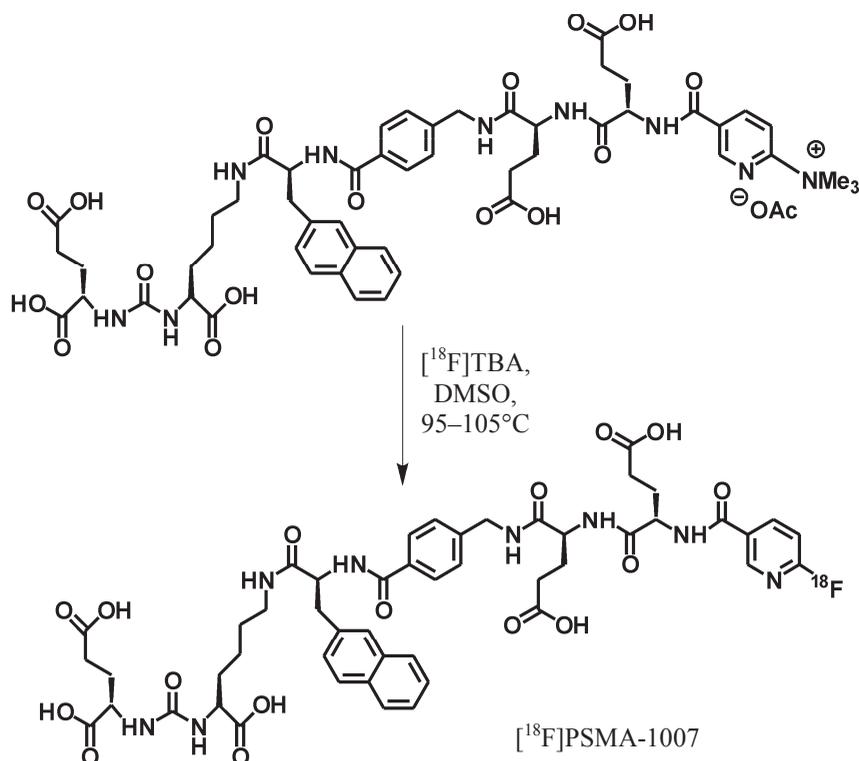


Схема 4. Синтез [¹⁸F]PSMA-1007 методом прямого нуклеофильного радиофторирования.

очень высоким уровнем PSA (294 нг/мл) двумя курсами [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 не привело к какому-либо результату, тогда как при последующей радиотерапии с [²²⁵Ac]PSMA-617 (3 курса) уровень PSA снизился до нормального – 0.1 нг/мл. Посттерапевтический ПЭТ-скан с [⁶⁸Ga]PSMA-11 показал полное отсутствие метастазов в кости скелета. На настоящий момент радиотерапия α-излучателями считается наиболее эффективным методом лечения КРРПЖ [76], однако, применение важнейшего из них – ²²⁵Ac, а также и генераторного ²¹³Bi (²²⁵Ac/²¹³Bi) ограничено труднодоступностью ²³³U (исходного радионуклидного сырья для выделения ²²⁵Ac) в связи с требованиями о нераспространении оружейных материалов. Получение ²²⁵Ac на ускорителях протонов высоких энергий (их всего 5 в мире) является крайне дорогостоящим и требует сложной технологии радиохимического выделения [77, 78].

На сегодняшний день первым и единственным РФЛП на основе α-эмиттеров, зарегистрированным

Таблица 2. Ядерно-физические характеристики основных α-эмиттеров для ТРТ

Радионуклид	$T_{1/2}$	Испускаемые частицы	E_{\max} , МэВ
²¹¹ At	7.2 ч	1α/1α/1β ⁺	5.982
²¹² Bi	1 ч	1α/1β ⁻	6.207
²¹³ Bi	46 мин	2α/2β ⁻	5.982
²²³ Ra	11.43 сут	4α/2β ⁻	5.979
²²⁵ Ac	9.95 сут	4α/2β ⁻	5.935
²²⁷ Th	18.68 сут	5α/2β ⁻	6.147

FDA в 2013 г., является ²²³RaCl₂ (Xofigo), применение которого было начато более 15 лет назад. ²²³RaCl₂ таргетно воздействует на участки ремоделирования костной ткани. Встраиваясь в зоны повышенной активности остеокластов (опухолевый очаг) подобно кальцию, ²²³Ra способствует полемкам в структуре ДНК опухолевых клеток, приводя к выраженному местному цитотоксическому эффекту на метастатические очаги. Тем не менее, данный РФЛП не относится к категории таргетных, и рассмотрение возможностей его использования выходит за рамки обзора.

Таким образом, таргетная радионуклидная терапия является одним из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Использование концепции тераностики позволяет осуществлять персонализированный подход к выбору тактики лечения на основе диагностического исследования методами молекулярной визуализации, среди которых ПЭТ является наиболее чувствительным и информативным. В данном кратком обзоре рассмотрены важнейшие тераностические пары изотопов и соответствующие РФЛП для β- и в меньшей степени α-радиотерапии, применяемые в клинической практике, обсуждаются возможности и ограничения хорошо известных агентов и перспективы использования новых РФЛП в ТРТ.

Список литературы

- [1] Turner J. H. // Br. J. Radiol. 2018. Vol. 91, N 1091. Paper 20170893.

- [2] Dash A., Knapp F. F., Pillai M. R. // *Curr. Radiopharm.* 2013. Vol. 6, N 3. P. 152–180.
- [3] Чернов В. И., Медведева А. А., Синилкин И. Г. и др. // *Бюл. сиб. медицины.* 2018. Т. 17, N 1. С. 220–231.
- [4] Крылов В. В., Гарбузов П. И., Дроздовский Б. Я. и др. // *Терапевтическая радиология: Руководство для врачей / Под ред. А. Ф. Цыба, Ю. С. Мардынского. М., 2010. С. 383–407.*
- [5] Wood K. A., Hoskin P. J., Saunders M. L. // *Clin. Oncol.* 2007. Vol. 19. P. 237–255.
- [6] Gallagher B. M., Fowler J. S., Guttererson N. I. et al. // *J. Nucl. Med.* 1978. Vol. 19. P. 1154–1161.
- [7] Петриев В. М., Тищенко В. К., Красикова Р. Н. // *Хим.-фармацевт. журн.* 2016. Т. 50, N 4. С. 3–14.
- [8] Coenen H. H., Elsinga P. H., Iwata R. et al. // *Nucl. Med. Biol.* 2010. Vol. 37. P. 727–740.
- [9] Krasikova R. N., Aliev R. A., Kalmykov S. N. // *Mendeleev Commun.* 2016. Vol. 26. P. 85–94.
- [10] Laforest R., Liu X. // *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2008. Vol. 52. P. 151–158.
- [11] Eberlein U., Cremonesi M., Lassmann M. // *J. Nucl. Med.* 2017. Vol. 58. P. 97S–103S.
- [12] Dolgin E. // *Nature Biotechnol.* 2018. Vol. 36, N 12. P. 1125–1127.
- [13] Müller C., Domnanich K. A., Umbricht C. A., van der Meulen N. P. // *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91 (1091). P. 20180074.
- [14] Uccelli L., Martini P., Cittanti C. et al. // *Molecules.* 2019. Vol. 24, N 3. P. E640.
- [15] Qaim S. M., Scholten B., Neumaier B. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2018. Vol. 318, N 3. P. 1493–1509.
- [16] Müller C., van der Meulen N. P., Benesova M. et al. // *J. Nucl. Med.* 2017. Vol. 58. P. 91S–96S.
- [17] Соболев А. С., Алиев Р. А., Калмыков С. Н. // *Успехи химии.* 2016. Т. 85, N 9. С. 1011–1032.
- [18] Гаращенко Б. Л., Корсакова В. А., Яковлева Р. Ю. // *Ядерная физика и инжиниринг.* 2017. Т. 8, N 6. С. 582–592.
- [19] Nishiyama Y., Kinuya S., Kato T. et al. // *Ann. Nucl. Med.* <https://doi.org/10.1007/s12149-019-01382-5>
- [20] Hertz S., Roberts A. // *J. Clin. Invest.* 1942. Vol. 21, N 5. P. 624.
- [21] Hertz B., Schuller K. E. // *Endocr. Pract.* 2010. Vol. 16. P. 713–715.
- [22] Luster M., Clarke S. E., Dietlein M. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2008. Vol. 35. P. 1941–1959.
- [23] Freudenberg L. S., Antoch G., Knust J. et al. // *Eur. Radiol.* 2004. Vol. 14. P. 2092–2098.
- [24] Grewal R. K., Lubberink M., Pentlow K. S., Larson S. M. // *PET Clinics.* 2007. Vol. 2, N 3. P. 313–320.
- [25] Hunter D. H., Zhu X. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 1999. Vol. 42. P. 653–661.
- [26] Barrett J. A., Joyal J. L., Hillier S. M. et al. // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2010. Vol. 25, N 3. P. 299–308.
- [27] Neves M., Paulo A., Patricio L. // *Appl. Radiat. Isot.* 1992. Vol. 43. P. 737–740.
- [28] Green M., Lowe J., Kadirvel M. et al. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2017. Vol. 311, N 1. P. 727–732.
- [29] Taïeb D., Hicks R. J., Hindîé E. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2019. Vol. 46, N 10. P. 2112–2137.
- [30] Kuker R., Szejnberg M., Gulec S. // *Mol. Imag. Radionucl. Ther.* 2017. Vol. 26, Suppl. 1. P. 66–73.
- [31] Seo Y., Huh Y., Huang S. Y. et al. // *Med. Phys.* 2019. Vol. 46, N 5. P. 2477–2486.
- [32] Huang S., Bolch W., Lee C. et al. // *Mol. Imag. Biol.* 2015. Vol. 17, N 2. P. 284–294.
- [33] Larson S., Carrasquillo J. A., Cheung N.-K. V., Press O. W. // *Nature Rev. Cancer.* 2015. Vol. 15. P. 347–360.
- [34] Чернов В. И., Брагина О. Д., Синилкин И. Г. и др. // *Сиб. онкол. журн.* 2016. Т. 15, N 2. С. 101–106.
- [35] Leahy M. F., Seymour J. F., Hicks R. J., Turner J. H. // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24, N 27. P. 4418–4425.
- [36] Mondello P., Cuzzocrea S., Navarra M., Mian M. // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, N 7. P. 7597–7609.
- [37] Rizvi S. N., Visser O. J., Vosjan M. J. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2012. Vol. 39, N 3. P. 512–520.
- [38] Kramer K., Kushner B. H., Modak S. et al. // *J. Neurooncol.* 2010. Vol. 97, N 3. P. 409–418.
- [39] Chakravarty R., Hong H., Cai W. // *Mol. Pharm.* 2014. Vol. 11, N 11. P. 3777–3797.
- [40] Sabet A., Biersack H.-J., Ezziddin S. // *Sem. Nucl. Med.* 2016. Vol. 46. P. 40–46.
- [41] Price E. W., Orvig C. // *Chem. Soc. Rev.* 2014. Vol. 43. P. 260–290.
- [42] Rösch F., Herzog H., Qaim S. M. // *Pharmaceuticals.* 2017. Vol. 10, N 2. P. E569.
- [43] Ote A., Herrmann R., Heppeler A. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 26. P. 1439–1447.
- [44] Bodei L., Cremonesi M., Ferrari M. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2008. Vol. 35. P. 1847–1856.
- [45] Кузнецов Р. А., Бобровская К. С., Светухина В. В. // *Радиохимия.* 2019. Т. 61, N 4. С. 273–285.
- [46] Rosch F. // *Appl. Radiat. Isot.* 2013. Vol. 76. P. 24–30.
- [47] Riga S., Cicoria G., Pancaldi D. et al. // *Phys. Med.* 2018. Vol. 55. P. 116–126.
- [48] Lin M., Waligorski G. J., Lepera C. G. // *Appl. Radiat. Isot.* 2018. Vol. 133. P. 1–3.
- [49] Liu F., Zhu H., Yu J. et al. // *Tumour Biol.* 2017. Vol. 39, N 6. <https://doi.org/10.1177/1010428317705519>
- [50] Breeman W. A., Chan H. S., de Zanger R. M. et al. // *Curr. Radiopharm.* 2016. Vol. 9, N 1. P. 8–18.
- [51] Hanscheid H., Lapa C., Buck A. K. et al. // *J. Nucl. Med.* 2018. Vol. 59. P. 75–81.
- [52] Ahmedova A., Todorov B., Burdzhiev N., Goze C. // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 157. P. 1406–1425.
- [53] Follacchio G. A., De Feo M. S., de Vincentis G. // *Curr. Radiopharm.* 2018. Vol. 11. P. 22–33.
- [54] Marciniak A., Brasuñ J. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2017. Vol. 313, N 2. P. 279–289.
- [55] Paterson B. M., Roselt P., Denoyer D. et al. // *Dalton Trans.* 2014. Vol. 43. P. 1386–1396.
- [56] Hicks R. J., Jackson P., Kong G. et al. // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60, N 6. P. 777–785.
- [57] Demirkol M. O., Acar O., Ucar B. et al. // *Prostate.* 2015. Vol. 75. P. 748–757.
- [58] Eder M., Schafer M., Bauder-Wust U. et al. // *Bioconjug. Chem.* 2012. Vol. 23. P. 688–697.
- [59] Afshar-Oromieh A., Malcher A., Eder M. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2013. Vol. 40. P. 486–495.
- [60] Kratochwil C., Giesel F. L., Eder M. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2015. Vol. 42. P. 987–988.
- [61] Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C. et al. // *J. Nucl. Med.* 2017. Vol. 58, N 1. P. 85–90.
- [62] Ahmadzadehfar H., Wegen S., Yordanova A. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2017. Vol. 44. P. 1448–1454.
- [63] Müller C., Umbricht C. A., Gracheva N. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2019. Vol. 46, N 9. P. 1919–1930.
- [64] Müller C., Umbricht C. A., Gracheva N. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2019. Vol. 46, N 9. P. 1919–1930.
- [65] Eppard E., de la Fuente A., Benešová M. et al. // *Theranostics.* 2017. Vol. 7, N 18. P. 4359–4369.
- [66] Domnanich K. A., Müller C., Benešová M. et al. // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2017. Vol. 2, N 1. P. 2–17.

- [67] Mease R. C., Dusich C. L., Foss C. A. et al. // Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 14. P. 3036–3043.
- [68] Szabo Z., Mena E., Rowe S. P. // Mol. Imag. Biol. 2015. Vol. 17. P. 565–574.
- [69] Cardinale J., Schäfe M., Benešová M. et al. // J. Nucl. Med. 2017. Vol. 58. P. 425–431.
- [70] Giesel F. L., Hadaschik B., Cardinale J. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2017. Vol. 44, N 4. P. 678–688.
- [71] Cardinale J., Martin R., Remde Y. et al. // Pharmaceuticals (Basel). 2017. Vol. 10, N 4. pii: E77
- [72] Shamni O., Nebeling B., Grievink H., Mishani E. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2019. Vol. 62, N 6. P. 252–258.
- [73] Dietlein F., Hohberg M., Kobe C. et al. // J. Nucl. Med. 2019. pii: jnumed.119.229542
- [74] Makvandi M., Dupis E., Engle J. W. et al. // Target Oncol. 2018. Vol. 13, N 2. P. 189–203.
- [75] Kratochwil C., Bruchertseifer F., Giesel F. L. // J. Nucl. Med. 2016. Vol. 57, N 12. P. 1941–1944.
- [76] Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H. et al. // J. Nucl. Med. 2018. Vol. 59. P. 795–802.
- [77] Griswold J. R., Medvedev D. G., Engle J. W. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2016. Vol. 118. P. 366–374.
- [78] Жуйков Б. Л., Калмыков С. Н., Ермолаев С. В. и др. // Радиохимия. 2011. Т. 53, N 1. С. 66–72.