

## Сучасні напрямки радіонуклідної діагностики і терапії хворих на рак передміхурової залози

П.О. Король<sup>1,2</sup>,  
М.М. Ткаченко<sup>1</sup>

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця<sup>1</sup>  
Київська міська клінічна  
лікарня № 12<sup>2</sup>

В ядерній медицині з метою діагностики раку передміхурової залози (РПЗ) з успіхом застосовується широкий спектр візуалізуючих маркерів: <sup>18</sup>F-/<sup>11</sup>C-холін, <sup>11</sup>C-ацетат, <sup>18</sup>F-флюцілловін, <sup>18</sup>F-16β-фтор-5α-дигідротестостерон, <sup>18</sup>F-натрію фосфат, а також <sup>99m</sup>Tc (технецій), що маркований фосфонатами.

Більше ніж 20 років тому в університеті Джона Хопкінса [59] вперше було застосовано радіоактивне маркування лігандами простат-специфічного мембранного антигену (ПСМА) [59]. Ці сполуки поступово набували широкого клінічного поширення до 2012 року, коли перші дослідження людини з <sup>68</sup>Ga (галій)-ПСМА-11-лігандом було виконано в Гейдельберзі [20, 21]. Протягом останніх 5 років бурхливий розвиток різноманітних маркерів ПСМА та їх клінічне застосування призвело до численних публікацій, які визначили новий етап ядерної медицини – від візуалізації до персоналізованої пептидної радіонуклідної лігандної терапії пацієнтів на РПЗ.

ПСМА – це трансмембранний білок, фізіологічно виражений на клітинній поверхні здорової передміхурової залози та інших тканин, таких як слинні залози і нирки, концентрація якого приблизно в тисячу разів збільшується при РПЗ [34, 45]. З патофізіологічної точки зору ПСМА функціонує як гідролаза фолієвої кислоти, таким чином він є залученим до пухлинного росту при РПЗ за рахунок збільшення рівня фолатів [46]. Слід також зазначити, що збільшення концентрації ПСМА було знайдено в периферичній стромальній тканині солідних пухлин, що свідчить про можливу його участь у процесах неоангіогенезу завдяки своєму вибірково визначенню [7, 50]. У пацієнтів на РПЗ з метастазами у регіонарні лімфовузли (ЛВ) цей аспект ПСМА можна використовувати як мішень для діагностичної візуалізації, а також застосовувати з терапевтичною метою, особливо в тих випадках, коли похідні холіну показали низьку чутливість і специфічність. Дослідження з ПСМА-

лігандами набувають актуальності у хворих з низьким рівнем простат-специфічного антигену (ПСА) – нижче 1 нг/мл, у випадках біохімічного рецидиву РПЗ або при високих кількісних показниках, згідно оцінки за шкалою Глісона, коли експресія ПСМА зазвичай вища [22]. В країнах Європи більш широкого застосування з діагностичною та терапевтичною метою набули радіонукліди <sup>68</sup>Ga, що мічені лігандами ПСМА [60]. Першим специфічним ПСМА-лігандом був <sup>111</sup>In-капромаб пендетид (Prostascint®), <sup>111</sup>In (індій), мічений анти-ПСМА антитілом, застосування якого було досить обмежено через його зв'язування з внутрішньоклітинним доменом ПСМА. Цей аспект передбачав, що поглинання ліганду можливе лише після інтерналізації або в клітинах з порушеними мембранами. В подальшому кілька ПСМА-лігандів було розроблено в різних дослідницьких групах, що показували багатообіцяючі результати для точного встановлення первинного РПЗ і діагностики біохімічного рецидиву РПЗ, навіть у випадку незначного підвищення ПСА [44].

Наприклад, ліганд ПСМА-11 характеризується високою спорідненістю до зв'язування з <sup>68</sup>Ga [15, 65]. Маркування ліганду радіонуклідом <sup>68</sup>Ga легко доступна і економічно ефективна процедура, що забезпечує зменшення неспецифічного зв'язування і значно підвищує специфічну інтерналізацію [33]. Крім того, <sup>68</sup>Ga-ПСМА-11 має добрі кінетичні властивості із швидкою елімінацією з крові та паренхіматозних органів, низькою питомою концентрацією ПСМА в печінці та високою – в пухлині [16]. В останні роки результати аналізу діагностичної інформативності позитронно-емісійної томографії/комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ) з <sup>68</sup>Ga-ПСМА-11 перевищили відповідні показники візуалізації з <sup>99m</sup>Tc-метилдифосфонатом (<sup>99m</sup>Tc-МДФ) в контексті оцінки метастазів РПЗ в регіонарні ЛВ [1]. Ці дані підтвердили високий потенціал <sup>68</sup>Ga-ПСМА-11 та його клінічну корисність при ви-

явленні рецидивів РПЗ у хворих з незначним підвищенням ПСА, в той час як дослідження з  $^{11}\text{C}$ -холіном, незважаючи на широке використання, продемонстрували низькі показники чутливості. Нещодавно було доведено інший підхід використання модифікованого ліганду ПСМА-617, маркованого  $^{68}\text{Ga}$  [37]. У порівнянні з ПСМА-11 ліганд ПСМА-617 також дозволяє встановлювати стійкі зв'язки з терапевтичними радіонуклідами, наприклад з  $^{177}\text{Lu}$  (лютецієм), що має значний потенціал в контексті діагностично-лікувального підходу у хворих на РПЗ [3].

### Первинна радіонуклідна візуалізація РПЗ.

За даними Європейської асоціації урологів (EAU), Європейського товариства променевої терапії та онкології (ESTRO) та Рекомендацій Міжнародного товариства геріатричної онкології (SIOG) [15] при локалізованих або розширених формах РПЗ високого ризику первинна інструментальна візуалізація повинна здійснюватись за допомогою мультипараметричної магнітно-резонансної томографії (мпМРТ), а також сцинтиграфії скелету з метою скринінгу метастатичного ураження кісток [29, 50]. Слід зазначити, що в контексті первинного стадіювання РПЗ діагностична точність ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА ще не доведена і, на сьогоднішній день, лише декілька досліджень опубліковано в літературних джерелах. Наприклад, ретроспективно оцінено фармакокінетику та біологічний розподіл  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 у 24 пацієнтів на первинний РПЗ за допомогою ПЕТ/КТ [19]. За результатами аналізу 23/24 пацієнти (95,8 %) були  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 ПЕТ-позитивними, тобто у хворих за допомогою ПЕТ було візуалізовано вогнище гіперфіксації радіофармпрепарату (РФП) в зоні ураження передміхурової залози, а у 9/24 пацієнтів (37,5 %) було виявлено метастази в кістках скелету. Криві «активність-час», що отримано від вогнищ ураження передміхурової залози, показали збільшення накопичення  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 при ПЕТ в динамічному режимі дослідження. Інші дослідники ретроспективно оцінювали ефективність первинної візуалізації за допомогою ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 у 90 пацієнтів на РПЗ (середнє значення ПСА дорівнювало 9,7 нг/мл, оцінка за шкалою Глісона: 6-10). У 82 пацієнтів (91 %) було зафіксовано підвищене накопичення патологічного маркера в первинній пухлині, що перевищувало рівень показника фізіологічного поглинання в здоровій тканині передміхурової залози (медіана  $\text{SUV}_{\text{max}}$  (стандартизований рівень накопичення

РФП): 12,5 проти 3,9). Пухлини з оцінкою за шкалою Глісона 6,7a (3+4) та 7b (4+3) показали суттєве зниження поглинання  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11, при середньому  $\text{SUV}_{\text{max}}$  5,9, 8,3 та 8,2 відповідно, у порівнянні з пацієнтами, що мали пухлини з оцінкою за шкалою Глісона  $> 7$  (медіана  $\text{SUV}_{\text{max}}$ : 21,2;  $p < 0,001$ ) [23]. У пацієнтів на РПЗ, що мали рівні ПСА  $\geq 10,0$  нг/мл, спостерігалось більш високе поглинання патологічного маркера, ніж у тих, що мали рівні ПСА  $< 10,0$  нг/мл (медіана  $\text{SUV}_{\text{max}}$ : 17,6 проти 7,7;  $p < 0,001$ ). У 24/90 хворих (26,7 %) візуалізували підвищене включення РФП в уражені пухлинним процесом регіонарні ЛВ (медіана  $\text{SUV}_{\text{max}}$ : 10,6). У одинадцяти хворих (12,2 %) виявили 55 метастатичних вогнищ в кістки скелету (середня  $\text{SUV}_{\text{max}}$ : 11,6). Результати проведеного аналізу дозволили зробити висновок, що ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 слід застосовувати переважно з метою первинного стадіювання у пацієнтів на РПЗ з оцінкою за шкалою Глісона  $> 7$  або при рівнях ПСА  $\geq 10$  нг/мл. Деякі автори [12] ретроспективно оцінили діагностичну ефективність ПЕТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 у порівнянні із звичайною візуалізацією КТ/мпМРТ для виявлення залучення в патологічний процес регіонарних ЛВ у 130 хворих на РПЗ. Метастази в ЛВ було виявлено у 41/130 пацієнтів (31,5 %). За результатами аналізу діагностичної інформативності показники чутливості, специфічності та точності ПЕТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 дорівнювали 65,9, 98,9 та 88,5 %, відповідно. Параметри чутливості, специфічності та точності КТ/мпМРТ дорівнювали 43,9, 85,4 та 72,3 %, відповідно.

Інша група дослідників здійснила ретроспективне порівняння передопераційної ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 з метою виявлення метастазів в регіонарні ЛВ у 30 пацієнтів на РПЗ та даних гістологічної верифікації після оперативного втручання [26]. За даними спостережень, в цілому, було візуалізовано 608 ЛВ, з котрих 53 були уражені метастазами. За допомогою ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 метастатичне ураження ЛВ візуалізовано у 12/30 пацієнтів (40 %). Слід зазначити, що середній розмір виявлених метастазів шляхом ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 по відношенню до невиявлених вогнищ становив 1,36 см проти 0,43 см ( $p < 0,05$ ). Загальна чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення та негативне прогностичне значення методу ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 при візуалізації метастазів в регіонарні ЛВ дорівнювали 33,3, 100, 100 і 69,2%, відповідно.

### Стадіювання РПЗ.

З метою стадіювання РПЗ в діагностичному протоколі все частіше застосовують ПЕТ/мпМРТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА (рис. 1). Групою дослідників [54] за допомогою ПЕТ/мпМРТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА обстежено 53 пацієнта. Суміщена візуалізація ПЕТ/мпМРТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА в контексті кількості диференційованих злоякісних вогнищ РПЗ статистично перевищувала відповідні показники при застосуванні методики мпМРТ ( $p < 0,001$ ) і ПЕТ візуалізації ( $p = 0,002$ ). У порівнянні з мпМРТ візуалізоване зображення ПЕТ виявилось більш точним ( $p = 0,003$ ) і забезпечувало високе співвідношення поглинання між злоякісною та незлоякісною тканиною, а саме 5,02 (діапазон: 0,89–29,8), але не було виявлено суттєвої кореляції між кількісними параметрами ПЕТ та значеннями оцінки за шкалою Глісона або ПСА.

Дослідники [36] показали, що комбінація методів ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА та мпМРТ була ще кращою з точки зору чутливості та специфічності, що має потенційну роль при плануванні променевої терапії.

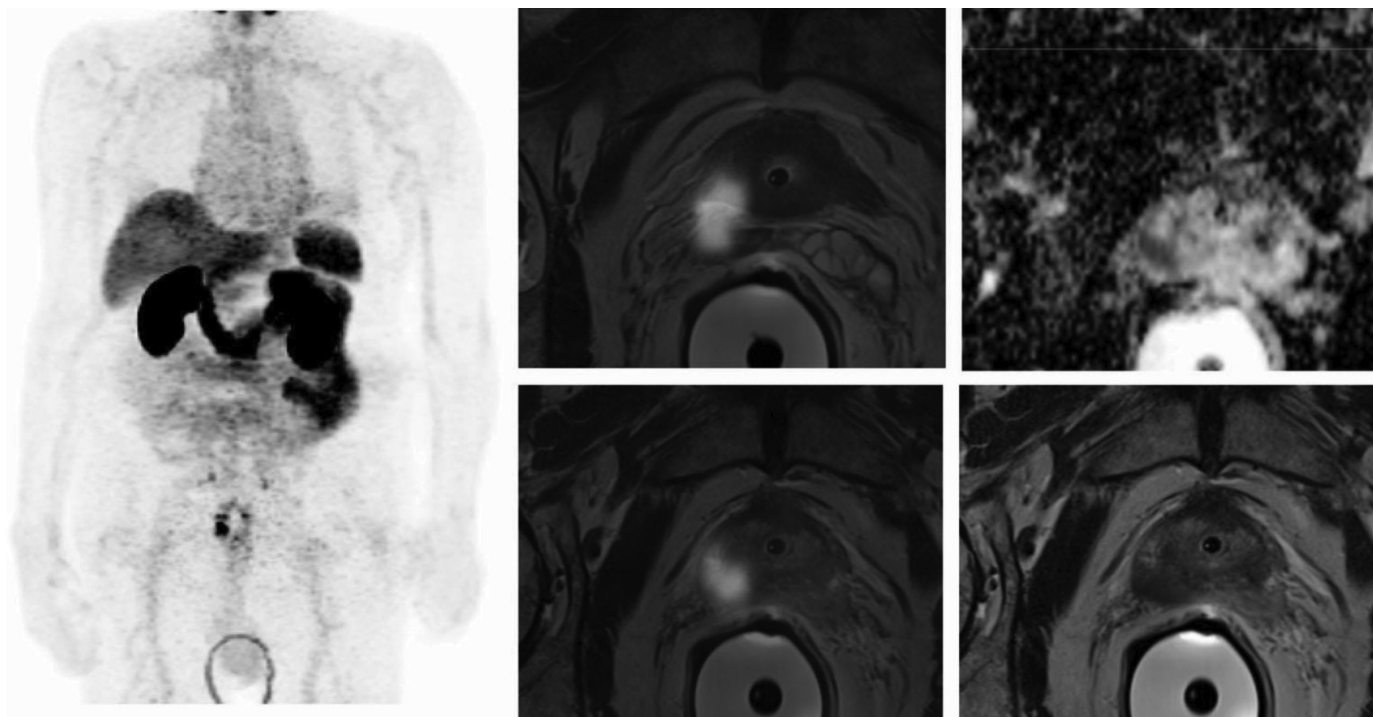
За допомогою мпМРТ патологічне вогнище РПЗ було верифіковано шляхом гістологічного обстеження в 89,4 % випадках, в той час як при суміщеній візуалізації ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА – в

96,8 %. На даному етапі тривають дослідження оцінки клінічної корисності методу ПЕТ/мпМРТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА у пацієнтів з проміжним та високим ризиком РПЗ, що спонсоровані Стенфордським університетом [24], з передбачуваною датою остаточного збору даних у 2021 р. для первинної оцінки результатів.

Інші автори [5] запропонували застосування методу ПЕТ/мпМРТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА у хворих на РПЗ з метою пошуку та оцінки метастазів в м'якій тканині малого тазу. За результатами аналізу у 44/56 пацієнтів (79 %) ПЕТ/мпМРТ виявився позитивним в контексті візуалізації метастазів РПЗ, при чому у 44 % пацієнтів показник ПСА знаходився в діапазоні від 0,05 до 0,2 нг/мл, у 56 % хворих значення ПСА дорівнювало 0,2 до 0,5 нг/мл. Слід зазначити, що метод ПЕТ/КТ у даних пацієнтів виявився позитивним лише у 57,9 % хворих на РПЗ ( $p = 0,001$ ) при значеннях ПСА у діапазоні від 0,2 до 0,5 нг/мл.

### Порівняльна характеристика ПЕТ/КТ з $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА та $^{11}\text{C}$ -/ $^{18}\text{F}$ -холіном.

Незважаючи на те, що Національна міжнародна мережа раку (NCCN) [44] з метою виявлення хворих на рецидив РПЗ рекомендує застосовувати ПЕТ з  $^{11}\text{C}$ -/ $^{18}\text{F}$ -холіном, діагностична роль даної методики до кінця не вивчена, оскільки

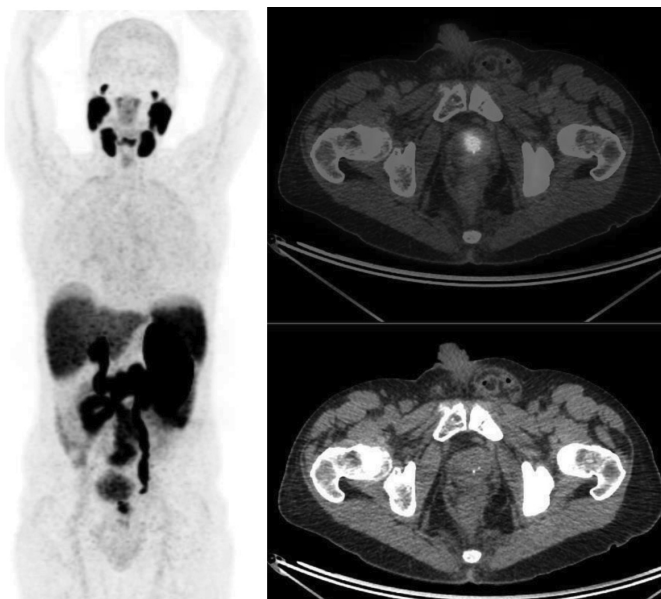


**Рис. 1.** Рак передміхурової залози. ПСА = 16,2 нг/мл. Оцінка за шкалою Глісона (3 + 4). На ПЕТ/МРТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА візуалізується підвищене включення РФП в проекції передньої частки передміхурової та семенних залоз (інвазія).

більшість наукових публікацій носить ретроспективний характер. За даними літературних джерел частка виявлених випадків рецидиву РПЗ шляхом ПЕТ з  $^{11}\text{C}$ -холіном у 51 пацієнта з рівнем ПСА < 51,0 нг/мл складала лише 19 % [9]. За результатами аналізу більш ніж 4000 ПЕТ/КТ-сканів з  $^{11}\text{C}$ -холіном, частка виявлення рецидиву РПЗ складала 27 % у пацієнтів з рівнем ПСА < 1,16 нг/мл [9].

Здійснено критичний аналіз 18 наукових публікацій з метою оцінки діагностичної інформативності ПЕТ/КТ з  $^{11}\text{C}$ -холіном в первинному стадіюванні 2126 пацієнтів на РПЗ [16, 38]. Загальна чутливість методики складала 89 %, специфічність 86 %. В той же час, за даними інших літературних джерел, за допомогою ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА було діагностовано рецидивуючий РПЗ у 43,8 % випадків, в той час як ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -холіном у цих хворих виявилась негативною [11]. Групою авторів з метою розрахунку діагностичної інформативності методів ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА та ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -холіном в контексті виявлення рецидиву РПЗ було обстежено 38 пролікованих пацієнтів з приводу РПЗ, у котрих діагностовано підвищений рівень ПСА [43]. З них 34 (89 %) пацієнти отримали хірургічне лікування, 4 (11 %) – променеву терапію. Результати сканування ПЕТ/КТ з обома лігандами були позитивними у 26 (68 %) пацієнтів та негативними – у 12 (32 %). Слід зазначити, що з 26 позитивних сканів ПЕТ/КТ, у 14 (54 %) пацієнтів результати були позитивними при проведенні дослідження лише з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА, у 11 (42 %) – при дослідженні з обома лігандами і лише у 1 (4 %) – при ПЕТ/КТ тільки з  $^{18}\text{F}$ -холіном. При рівнях ПСА нижче, ніж 0,5 нг/мл, за допомогою ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА рецидив РПЗ було виявлено в 50 % випадків, в той час як при скануванні з  $^{18}\text{F}$ -холіном – лише в 12,5 %. При рівнях ПСА 0,5-2,0 нг/мл сканування з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА виявилось позитивним в 69 % випадках, з  $^{18}\text{F}$ -холіном – в 31 %. Якщо рівень ПСА перевищував 2,0 нг/мл, позитивний результат ПЕТ/КТ як з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА, так і з  $^{18}\text{F}$ -холіном було отримано в 57 % випадків. Таким чином, за результатами загального аналізу за допомогою ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА рецидив РПЗ було виявлено у 59 пацієнтів, з  $^{18}\text{F}$ -холіном – у 29 ( $p < 0,001$ ). Для ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА по відношенню до сканування з  $^{18}\text{F}$ -холіном показники чутливості дорівнювали 86,9 та 71,2 %, специфічності – 93,1 % та 86,9 %, точності – 91,9 % та 82,5 %, відповідно. Таким чином, методика ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА ви-

явилися більш діагностично інформативною ніж сканування з  $^{18}\text{F}$ -холіном в контексті виявлення місцевих рецидивів РПЗ (рис. 2).



**Рис. 2.** Рак передміхурової залози. ПСА = 22 нг/мл. Оцінка за шкалою Глісона (4 + 5). На ПЕТ/КТ зображеннях з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 візуалізується підвищене включення РФП в проекції передміхурової.

#### Протоколи радіонуклідної візуалізації хворих на РПЗ (динамічний, стандартний, відтермінований).

Після введення  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 «час накопичення РФП» становить 1 годину (діапазон від 50 до 100 хв.) [10], хоча стандартний протокол діагностичної обробки ще не визначений. Поточні дані дозволяють припустити, що рання динамічна візуалізація покращує рівень виявлення місцевих рецидивів і, таким чином, має виконуватися на додаток до сканування усього тіла у пацієнтів на біохімічний рецидив РПЗ через одну годину після ін'єкції. Згідно [13, 60] клінічна ефективність режиму відстроченого сканування (через 3 години після введення РФП) полягає в кращому контрастуванні анатомічних структур відносно фонового зображення у порівнянні з візуалізацією, що було здійснено через 1 годину після ін'єкції препарату.

Збільшення поглинання РФП в гістологічно верифікованих пухлинних вогнищах при застосуванні відстроченого режиму сканування було виявлено [40] у пацієнтів на рецидивуючий РПЗ та РПЗ з високим ризиком. Крім того, накопичення РФП в сечовому міхурі знижувалось че-

рез 3 години, особливо після застосування фуросеміду.

Відносно оцінки місцевого рецидиву РПЗ, проведено ретроспективний аналіз 80 пацієнтів на РПЗ, у яких за допомогою раннього динамічного ПЕТ/КТ, що виконувалось відразу після введення  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА, було виявлено вірогідну відмінність між інтенсивністю включення РФП в проекції сечового міхура і вогнищах ураження в передміхуровій залозі [14]. За результатами аналізу даних ПЕТ/КТ, через 6 хв. після введення РФП, стандартизоване включення РФП було значно вищим в ділянках ураження передміхурової залози у порівнянні з накопиченням  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА в проекції сечового міхура ( $p < 0,001$ ). У хворих на біохімічний рецидив РПЗ частота виявлення місцевого рецидиву РПЗ була значно вищою при застосуванні раннього динамічного режиму ПЕТ/КТ (29,7 %) у порівнянні з відтермінованим режимом сканування (20,3 %).

#### **Порівняльна характеристика $^{68}\text{Ga}$ - та $^{18}\text{F}$ -лігандів в діагностичній візуалізації хворих на РПЗ.**

В Європі широкого діагностичного застосування набули генераторні системи  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Враховуючи тривалий період напіврозпаду материнського нукліду  $^{68}\text{Ge}$ , що складає 271 добу, річна потреба в даних генераторних системах для клінічного застосування становить 1-2 генератори на рік.  $^{68}\text{Ga}$  має період напіврозпаду 68 хв., тому його клінічне застосування, як і  $^{18}\text{F}$  (період напіврозпаду якого становить 110 хв.), можливе з використанням сателітної інфраструктури доставки в сусідні лікувальні заклади, що мають в структурі відділень ядерної медицини ПЕТ-системи. В той же час, за даними літературних джерел, в клінічних закладах вводяться в експлуатацію циклотрони  $^{68}\text{Ga}$ , щоб потенційно дозволити виробництво великих об'ємів  $^{68}\text{Ga}$  для централізованого використання [8]. Позитронна енергія  $^{68}\text{Ga}$  становить 1,90 МеВ, глибина його проникнення теоретично висока (в легенях), але в солідних тканинах вона незначна; застосовуються стандартні алгоритми реконструкції та регульована фільтрація.  $^{18}\text{F}$  має позитронну енергію 0,65 МеВ з теоретично більш високою роздільною здатністю та стрімким випромінюванням.

Маркування  $^{68}\text{Ga}$  виконується за допомогою молекул хелаторів, що дає можливість комплектувати композиції, тоді як для маркування  $^{18}\text{F}$  потрібна наявність молекулярних груп, так званих «гарячих» клітин, які дистанційно керуються ра-

діосинтезаторами. Застосування  $^{68}\text{Ga}$  потенційно пропонує одномолекулярний тераностичний підхід, тоді як  $^{18}\text{F}$  потребує тандемного підходу в комплексуванні з іншою хімічною структурою діагностичного та структурно-пов'язаного терапевтичного ліганду (наприклад, ПСМА-1007/ПСМА-617).

В публікаціях [18, 27, 47, 53, 56] представлений досвід застосування ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -міченим ПСМА-лігандами у 100 пацієнтів на РПЗ. В дослідженнях було порівняно застосування ПЕТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 та ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL (дікарбоксипропіл-флуоробензіл-L-цистеїн) з метою оцінки біохімічного рецидиву РПЗ. За результатами аналізу було виявлено більш високу чутливість ПЕТ-сканування з  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL при оцінці місцевих рецидивів РПЗ у пацієнтів після хірургічного втручання при помірно підвищених рівнях ПСА. Слід зазначити, що чутливість методики значно покращувалась у випадках, коли рівень ПСА перевищував 0,5 мкг/л. Для значень ПСА в діапазоні 0,5-3,5 мкг/л чутливість дорівнювала 88 % для ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL та 66 % – для ПЕТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11. Незважаючи на те, що стандартні протоколи, що використовувались для ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL та  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 у цьому дослідженні, обумовлюють різну активність та час інтерпретації даних після ін'єкції, отримані висновки є перспективним обґрунтуванням для подальших клінічних розробок застосування ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL у майбутніх проспективних випробуваннях [66].

Як повідомляють [13], ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 є перспективною альтернативою ПЕТ-скануванню з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 з метою ранньої діагностики РПЗ. По інших даних [27] застосування комбінації  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 і  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 є дуже ефективним тандемом для діагностично-лікувального застосування (тераностики) хворих на РПЗ з високим ризиком.

#### **ПСМА-спрямована радіонуклідна лігандна терапія. Тераностична концепція персоналізованої терапії хворих на РПЗ.**

До теперішнього часу практично всім пацієнтам з гормонально модифікованим РПЗ традиційно призначали антиандрогенну терапію по стандартизованій схемі [15]. Проте, клінічний ефект від подібного лікування спостерігався на протязі від одного до двох років. З цієї причини ПСМА-лігандний цільовий підхід до радіонуклідної терапії хворих на РПЗ набуває актуальності.

Ретроспективно оцінено реакцію пухлинної тканини, побічні ефекти та показник виживання

в групі з 28 хворих з метастатичними кастраційно-стійкими формами РПЗ у відповідь на радіолігандну терапію  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617. Результати показали добру переносимість лікування при зниженні рівня ПСА у 75 % пацієнтів після двох циклів терапії [30].

Згідно [19, 52], було запропоновано у доклінічному обстеженні клітинних ліній РПЗ, застосування  $^{44}\text{Sc}$  (скандію)-ПСМА-617 в комплексуванні з  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, у порівнянні з використанням  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 і  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-617.

$^{44}\text{Sc}$  може бути вироблений з високою радіонуклідною частотою (> 99 %) та активністю (> 2 ГБк) за допомогою ядерної позитронно-нейтронної реакції у невеликих циклотронах, які вже застосовуються в деяких світових ПЕТ-центрах. Також,  $^{44}\text{Sc}$  у порівнянні з  $^{68}\text{Ga}$  має в 4 рази довший період напіврозпаду (3,97 год проти 68 хв), який забезпечує сателітну доставку  $^{44}\text{Sc}$  до ПЕТ-центрів, що не мають циклотронів. У цьому дослідженні автори продемонстрували практично однаковий розподіл радіоіндикаторів  $^{44}\text{Sc}$ -ПСМА-617 і  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 в період візуалізації у порівнянні з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11. Зокрема, в цьому і лежить основна перевага  $^{44}\text{Sc}$ , а також аналогічна з  $^{177}\text{Lu}$  фармакокінетика ліганду, що дозволяє проводити точний прогноз його розподілу в тканинах на основі результатів ПЕТ-зображень з  $^{44}\text{Sc}$ -ПСМА-617.

#### **$^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-ліганд. Дозиметрія та побічні ефекти радіонуклідної терапії $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА.**

Дозиметрія є обов'язковою складовою діагностично-лікувальних заходів хворих на РПЗ після лікування  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 [62]. Після призначення хворим на РПЗ терапії  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 сумарною активністю  $18,2 \pm 0,9$  ГБк, середня поглинена доза в пухлині РПЗ становила  $2,8 \pm 0,52$  Гр/ГБк, доза в нирках –  $0,6 \pm 0,36$  Гр/ГБк, поглинена доза в червоному кістковому мозку складала  $0,04 \pm 0,03$  Гр/ГБк, доза в навколівушних залозах дорівнювала  $0,56 \pm 0,25$  Гр/ГБк, підщелепних залозах –  $0,50 \pm 0,15$  Гр/ГБк, слюзних залозах –  $1,01 \pm 0,69$  Гр/ГБк. Середня ефективна доза дорівнювала  $0,08 \pm 0,07$  Зв/ГБк (діапазон  $0,02$ - $0,26$  Зв/ГБк).

За даними [62] у пацієнтів на РПЗ з терапевтичною метою доцільно застосовувати високі активності препарату  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 та невеликі інтервали між лікувальними процедурами. Загальна терапевтична активність  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, на думку авторів, повинна сягати 30 ГБк, а інтервал між курсами – від 6 до 10 тижнів, особливо враховуючи ліміт дози в нирках та

кістковому мозку. За іншими даними [61]  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 має виражену нефротоксичність для хворих на РПЗ. Авторами виявлено підвищення рівню цистатину С у 32/35 пацієнтів на РПЗ, з яких 14 хворих вже мали підвищений рівень цистатину С до лікування  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617. Разом з тим, у даних хворих було виявлено вірогідну кореляцію між нирковою функцією та віком пацієнтів ( $p < 0,05$ ), гіпертонічною хворобою ( $p = 0,001$ ) та наявністю ниркової патології ( $p = 0,001$ ). При наявності у хворих, що підлягають лікуванню  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, супутніх захворювань, таких як цукровий діабет або гіпертонічна хвороба [28], доцільно одночасно з радіонуклідною терапією застосовувати інгібітори ПСМА, наприклад, 2-(фосфонометил) пентандіолу кислоту [39].

За даними дозиметричного дослідження 18 пацієнтів на РПЗ, які з терапевтичною метою отримували 1-4 курси лікування  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, показано, що поглинена доза в передміхуровій залозі мала відносно постійні значення в кожному з чотирьох різних курсів лікування [51]. Що стосується нефротоксичного ефекту терапії  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, кумулятивна активність РФП 40 ГБк виявилась безпечною та обгрунтованою. Транзиторна ксеростомія, яка може погіршити якість життя пацієнта, спостерігалась у 5-10 % пацієнтів, що отримали терапію лігандами  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА, та була викликана високим поглинанням РФП в слинних залозах. Повторні цикли терапії  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 призвели до значного зниження максимального значення SUV при здійсненні діагностичного ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11, що супроводжувалось значним зменшенням об'єму слинних залоз ( $p < 0,05$ ) [62]. Якщо припустити, що при лікуванні  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 питома поглинена доза в слинних залозах складає  $0,5$ - $1,0$  Гр/ГБк, середня поглинена доза складатиме приблизно 10 Гр, при застосуванні 18 ГБк РФП. Згідно отриманих даних, загальна терапевтична активність  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 повинна призначатись із значною індивідуальною варіацією.

Щоб зменшити ймовірність токсичного ураження кісткового мозку під час радіонуклідної терапії  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, рекомендований дозиметричний поріг поглинутої дози для червоного кісткового мозку повинен становити 2 Гр [64].

Середні питомі значення поглинутої дози на червоний кістковий мозок сягають близько  $0,04$  Гр/ГБк, що відповідає загальній поглинутій дозі в  $0,7$  Гр та свідчить про те, що толерантна на-

копичена активність  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 в кістковому мозку становить близько 45 ГБк, що обумовлює важливість дотерапевтичної дозиметрії [62]. Повідомляється [42], що навіть введена терапевтична активність  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 у 65 ГБк є клінічно безпечною для кісткового мозку. Автори підкреслюють, що фракціонування заходів є найкращим способом уникнути значного токсичного впливу від застосування терапевтичної активності  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 у хворих на РПЗ, оскільки зазначені обмеження толерантності не є надійними для цієї концепції [19, 49].

### Ефективність радіонуклідної лігандної терапії.

Можна припустити, що ефективна біохімічна відповідь на радіонуклідну терапію лігандами  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА пояснюється застосуванням високих активностей РФП, що підводяться до пухлини. Поглинута доза у вогнищі ураження передміхурової залози перевищує 50 Гр у пацієнтів, які отримали з терапевтичною метою  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА середньою активністю 18 ГБк [62]. Зазвичай доза РФП, яка поглинена пухлиною, приблизно в десять разів перевищує дозу, розраховану для критичних органів, таких як нирки і слинні залози [39, 41, 42, 62]. Спочатку було доведено потенціал концепції  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -випромінювачів за допомогою лігандів ПСМА-I&T [16] та ПСМА-617 [32]. Початкові повідомлення показують, що дані дотерапевтичної ПЕТ у співвідношенні  $\text{SUV}_{\text{max}}$  значень з поглиненою дозою в пухлині призводять до зменшення  $\text{SUV}_{\text{max}}$ . Результати, що отримано після радіонуклідної терапії  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-I & T [134] або  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 [118], підкреслюють необхідність застосування діагностичної ПЕТ з ПСМА-лігандами з метою відбору пацієнтів для радіо-лігандної терапії.

При застосуванні з метою радіонуклідної терапії ліганду  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-I&T група дослідників [30] першими повідомила про результати ефективного лікування пацієнтів на РПЗ, які отримали до 6 курсів терапії активністю 3,4-8,7 ГБк/курс з інтервалом 8 тижнів. Загалом було виявлено зниження рівня ПСА у 45/56 (80,4 %) хворих. Зниження рівня ПСА  $\geq 50$  % спостерігається у 33 пацієнтів (58,9 %). У 25 пацієнтів, які отримали більше ніж два терапевтичні курси, було повідомлено про часткову ремісію (до 14 років), у 2 пацієнтів – про стабілізацію процесу, у 9 хворих – про прогресування хвороби. Разом з тим, в іншій когорті з 190 пацієнтів на РПЗ після отримання 1-7 циклів лікування  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-I&T з середньою активністю 6 ГБк за курс було

досягнуто значного поліпшення клінічних симптомів та відмінного паліативного ефекту [48]. Після застосування одного курсу лікування  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 або  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-I&T спостерігалось зниження рівня ПСА у 61/80 (76,3 %) пацієнтів на РПЗ, при цьому у 46/80 (57,6 %) хворих діагностували зниження рівня ПСА більш ніж на 50 %. За результатами аналізу отриманих даних автори повідомили, що найбільш поширеною побічною дією радіонуклідної терапії була незначна втомлюваність хворих (12,1 % випадків) та сухість в порожнині рота (4,2 %).

Дослідники повідомили про результати радіонуклідної терапії  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 у 145 пацієнтів на РПЗ [19]. Хворим, що досліджувались, було призначено 1-4 курси (всього 248 курсів) лікування  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 активністю 2,8 ГБк кожний з інтервалом між курсами 8-12 тижнів. Середній час спостереження складав 16 тижнів, діапазон – 2-30 тижнів. Основною кінцевою точкою оцінки ефективності лікування було зниження рівня ПСА більш ніж на 50 % від вихідного рівня принаймні через 2 тижні після початку радіонуклідної терапії. Характеристика хворих включала застосування широкого спектру попередніх методів лікування, таких як хіміотерапія, радіонуклідна терапія  $^{223}\text{Ra}$ -радієм або променева терапія. Кількість проведених терапевтичних курсів  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 також мала широкий діапазон, але більшість пацієнтів отримали тільки один або два курси лікування. Показник швидкості біохімічної відповіді на лікування становив 45 % випадків після всіх терапевтичних циклів, тоді як 40 % пацієнтів вже мали біохімічну відповідь на радіонуклідну терапію вже після першого терапевтичного циклу. З точки зору виникнення шкідливих ефектів на радіонуклідну терапію  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, гематотоксичність 3-4 ступеня спостерігали у 18 % пацієнтів, лейкопенію – у 3 % хворих, в 10 % випадках діагностували анемією, в 4 % – тромбоцитопенію, та в 8 % – ксеростомію. Примітно, що підвищений рівень в крові лужної фосфатази та діагностування вісцеральних метастазів були негативними предикторами, тоді як загальна кількість курсів радіонуклідної терапії – позитивним предиктором біологічної відповіді на лікування. Проаналізовано результати аналізу 31 пацієнтів на РПЗ після 1-4 курсів радіонуклідної терапії  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 середньою активністю  $5,0 \pm 1,8$  ГБк [31]. Біохімічну відповідь на лікування спостерігали у 22/32 пацієнта (70,9 %).

Використання рівня ПСА, як параметра біохімічної відповіді на радіонуклідну терапію  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, розглядалось багатьма дослідними групами. За даними результатів аналізу [49] у більшості обстежених пацієнтів після одного курсу  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 спостерігалось стійке зниження рівня ПСА більше ніж на 50 %. Представлено дані спостережень за результатами лікування 31 хворого на РПЗ 1-4 курсами  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 середньою активністю  $5,0 \pm 1,8$  ГБк, кожний [31]. Біохімічну відповідь на лікування було виявлено у 22/31 пацієнта на РПЗ (70,9 %). Метаболічну відповідь на лікування  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 діагностували у 6 хворих на РПЗ. У 2/6 пацієнтів виявлено повну ремісію, у 3/6 – часткову, у 1/6 хворих – стабілізацію патологічного процесу. За іншими даними [57] результатів лікування курсом  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-I&T 19 хворих на РПЗ активністю 7,4 ГБк/курс стабілізацію патологічного процесу спостерігали у 63 % пацієнтів, прогресування хвороби – у 32 %, зменшення больового синдрому – у 58 %.

Підкреслюється [63] важлива роль рівнів ПСА, як параметру біохімічної відповіді на радіонуклідну терапію  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 у хворих на РПЗ. У 47/74 пацієнтів (64 %) спостерігали зниження рівня ПСА лише після одного терапевтичного курсу  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 активністю  $5,9 \pm 0,5$  ГБк, при цьому у 23/74 (31%) хворих рівень ПСА був знижений більш ніж на 50 %. Отримано дані [30] стосовно зниження рівня ПСА у 60 % пацієнтів на РПЗ після п'яти курсів радіонуклідної терапії  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-I & T.

#### **Альфа-випромінюючі ПСМА-ліганди.**

Нещодавно в дослідженні [58] представлено дозиметричний аналіз застосування альфа-випромінюючих ПСМА-лігандів з метою радіонуклідної терапії хворих на РПЗ. Емпірично оцінено результати ретроспективного аналізу токсичності та ефективності лікування хворих на РПЗ лігандом  $^{225}\text{Ac}$  (актій)-ПСМА-617 терапевтичними активностями 50 кБк / кг ( $n = 4$ ), 100 кБк / кг ( $n = 4$ ), 150 кБк / кг ( $n = 2$ ), 200 кБк / кг ( $n = 4$ ). 8/14 пацієнтів отримали додаткові курси лікування з інтервалом в два або чотири місяці. Проведено дозиметричну оцінку біологічної ефективності після введення середніх терапевтичних активностей  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617. Параметри ефективної дози для слинних залоз дорівнювали 2,3 Зв, для нирок – 0,7 Зв, для червоного кісткового мозку – 0,05 Зв, які склали 99,4 % альфа, 0,5 % бета та 0,1 % фото-

нного випромінювання, відповідно. При радіонуклідній терапії  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 активністю 100 кБк/кг тривалість зниження рівнів ПСА складало менше ніж 4 місяці. Але було зазначено, якщо терапія продовжувалась кожні 2 місяці, у пацієнтів на РПЗ спостерігались додаткові протипухлинні клінічні ефекти. З іншої сторони, терапевтична активність ліганду 50 кБк/кг виявилась нетоксичною для пацієнтів, але було індуковано недостатню протипухлинну біохімічну відповідь на лікування. Автори дійшли висновку, що у хворих з прогресуючою стадією РПЗ активність радіонуклідної терапії  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА-617 повинна складати 100 кБк/кг з інтервалом між курсами 8 тижнів, що є розумним компромісом між ефективністю біохімічної відповіді на лікування та токсичністю радіонуклідної терапії.

Представлено пілотні дані [4] щодо ефективної біохімічної відповіді пацієнтів на РПЗ після отримання 2 курсів радіонуклідної терапії  $^{213}\text{Bi}$  (вісмуту)-ПСМА-617 сумарною активністю 592 МБк.

Існуючі дозиметричні дані дозволяють припустити радіонуклідну терапевтичну комбінацію  $^{223}\text{Ra}$  і  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617, яка вкладається в спеціально розроблену Стратегію лікування пацієнтів з прогресуючою формою РПЗ.  $^{223}\text{Ra}$  є легкодоступним та клінічно ефективним радіонуклідом для оцінки скелетних метастазів [1], які, в свою чергу, реагують на терапію  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА гетерогенно. Крім того, побічні ефекти при  $^{223}\text{Ra}$ -терапії є помірними [17]. Повідомляється, що повторні цикли  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 після попередньої терапії  $^{223}\text{Ra}$  є безпечними з дуже малою ймовірністю гематотоксичності [63]. Практично,  $\alpha$ -частинки мають явні переваги над  $\beta$ -частинками для лікування мікрометастазів, що забезпечує обмежену енергію осадження при збереженні навколишньої здорової тканини [35]. Отже, побічні ефекти, що можливі після наступної  $^{223}\text{Ra}$ -терапії, переважно обумовлені ураженням кісткового мозку, тоді як  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617-терапія практично не викликає негативного впливу на кістковий мозок. Для лікування метастазів РПЗ в регіонарні ЛВ та внутрішньоклітинні метастази було б доцільно додавати радіонуклідну терапію  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 до існуючої  $^{223}\text{Ra}$ -терапії. В контексті застосування цієї моделі лікування можливо очікування побічних ефектів з боку слинних залоз, які в основному є незначними та тимчасовими [35].



## Висновки

У пацієнтів із високим ризиком РПЗ ймовірність виникнення метастазів в регіонарні ЛВ та кістки скелету збільшуються. Їх можна виявляти за допомогою ПЕТ або ПЕТ/МРТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-лігандом [8]. Ряд досліджень демонструє перевагу ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА над ПЕТ/МРТ з  $^{18}\text{F}$ -холіном, а також методиками КТ, мпМРТ та остеосцинтиграфією в контексті первинного стадіювання пухлинного процесу, виявлення і оцінки регіонарних та віддалених метастазів РПЗ. При виявленні місцевих рецидивів РПЗ найкращу ефективність показали ПЕТ/КТ та ПЕТ/МРТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА у комбінації з мпМРТ. З метою діагностики віддалених рецидивів доцільне застосування методики ПЕТ/КТ, що є найбільш швидкою за виконанням, економічно доступною та має аналогічну точність по відношенню до ПЕТ/МРТ. Застосування на сучасному етапі генераторів  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  сприяє використанню ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА в клінічних закладах, які не мають в своїй структурі циклотрону. Також слід зазначити, що останні ретроспективні дослідження з  $^{177}\text{Lu}$ -альфа-випромінюючим ПСМА-лігандом показують високу терапевтичну ефективність та низьку радіотоксичність цих сполук, по відношенню до інших методів лікування, що застосовуються у хворих на РПЗ [8].

Чисельні дослідження з ПСМА-лігандами тривають, і, напевне, в майбутньому визначать та стандартизують оптимальний діагностично-лікувальний алгоритм у пацієнтів на РПЗ при будь яких клінічних сценаріях.

## Література

1. Alpha emitter  $^{223}\text{Ra}$  and survival in metastatic prostate cancer / C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 213-223.
2. Biphasic  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC-PET/CT in patients with recurrent and high-risk PC / C. O. Sahlmann, B. Meller, C. Bouter [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 898-905.
3. Bone-targeted imaging and radionuclide therapy in PC / A. H. Iagaru, E. Mittra, P. M. Colletti // *J Nucl Med.* – 2016. – Vol. 57, Suppl. № 3. – P. 19-24.
4.  $^{213}\text{Bi}$ -PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in mCRPC / M. Sathekge, O. Knoesen, M. Meckel // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2017. – Vol. 44. – P. 1099-1100.
5. Clinical performance of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/MRI for the detection of recurrent prostate cancer following radical prostatectomy / B. Kranzbühler, H. Nagel, A. S. Becker [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2018. – Vol. 45. – № 1. – P. 20-30.
6. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC PSMA-PET/CT and ultraparameetric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary PC based on slice by slice comparison with histopathology / C. Zamboglou, V. Drendel, C. A. Jilg [et al.] // *Theranostics.* – 2017. – Vol. 7. – P. 228-237.
7. Correlation of primary tumour prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer / J. S. Ross, C. E. Sheehan, H. A. Fisher [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 6357-6362.
8. Current status of theranostics in prostate cancer / I. Virgolini, C. Decristoforo, A. Haung [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2018. – Vol. 45. – P. 471-495.
9.  $^{11}\text{C}$ -Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series / T. Graziani, F. Ceci, P. Castellucci [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 1971-1979.
10. Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase) / A.P. Kozikowski, F. Nan, P. Conti [et al.] // *J Med Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P. 298-301.
11. Detection of recurrent PC-lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC than with  $^{18}\text{F}$ -fluoroethylcholine PET/CT / D. Pfister, D. Porres, A. Heidenreich [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 1410-1417.
12. Diagnostic efficacy of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET compared to conventional imaging for LN-staging of 130 consecutive patients with intermediate to high-risk PC / T. Maurer, J. E. Gschwend, I. Rauscher [et al.] // *J Urol.* – 2016. – Vol. 195. – P. 1436-1443.
13. Diagnostic performance of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11(HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* / A. Afshar-Oromieh, T. Holland-Letz, F. L. Giesel [et al.]. – 2017. – Vol. 44. – P. 1258-1268.
14. Early dynamic imaging in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT allows discrimination of urinary bladder activity and PC-lesions / C. Uprimny, A. S. Kroiss,

C. Decristoforo [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 765-775.

15. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on PC. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and CRPC / P. Cornford, J. Bellmunt, M. Bolla [et al.] // *Eur Urol*. – 2017. – Vol. 71. – P. 630-642.

16. Evaluation of PC with  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT for treatment planning, response assessment, and prognosis / F. Ceci, P. Castellucci, P. Mapelli [et al.] // *J Nucl Med*. – 2016. – Vol. 57, Suppl. № 3. – P. 49-54.

17. Florimonte L.  $^{223}\text{Ra}$  dichloride in clinical practice: a review / L. Florimonte, L. Dellavedova, L. S. Maffioli // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2016. – Vol. 43. – P. 1896-1909.

18.  $^{18}\text{F}$ -labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617 / F. L. Giesel, J. Cardinale, M. Schäfer [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2016. – Vol. 43. – P. 1929-1930.

19. German multicenter study investigating  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy in advanced PC-patients / K. Rahbar, H. Ahmadzadehfar, C. Kratochwil [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 85-90.

20.  $^{68}\text{Ga}$ -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging / M. Eder, M. Schäfer, U. Bauder-Wüst [et al.] // *Bioconj Chem*. – 2012. – Vol. 23. – P. 688-697.

21. [ $^{68}\text{Ga}$ ] Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of PC: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FECH / A. Afshar-Oromieh, U. Haberkorn, M. Eder [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2012. – Vol. 39. – P. 1085-1086.

22.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for PC imaging: version 1.0. / W. P. Fendler, M. Eiber, M. Beheshti [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 1014-1024.

23.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT in primary staging of PC: PSA and GS predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour / C. Uprimny, A. S. Kroiss, C. Decristoforo [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 941-949.

24. Iagaru A.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/MRI for detection of regional nodal and distant metastases in patients with intermediate and high-risk PC / A. Iagaru // *Anco Fax News*. – 2016. – Vol. 15. – P. 8.

25. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on  $^{11}\text{C}$ -Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy / P. Castellucci, C. Fuccio, C. Nanni [et al.] // *J Nucl Med*. – 2009. – Vol. 50. – P. 1394-1400.

26. Initial experience of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT imaging in high-risk PC-patients prior to RP / L. Budäus, S.R. Leyh-Bannurah, G. Salomon [et al.] // *Eur Urol*. – 2016. – Vol. 69. – P. 393-396.

27. Intra-individual comparison of  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007-PET/CT, multi-parametric MRI and radical prostatectomy specimen in patients with primary PC—a retrospective, proof of concept study / C. Kesch, M. Vinsensia, J. P. Radtke [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – № 11. – P. 1805-1810.

28. Korol P. Diagnostic role of radionuclide renography in patients with renovascular hypertension / P. Korol // *Kidneys*. – Vol. 7. – № 2. – P. 107-111.

29. Korol P.O. Diagnostic significance of dynamic kidney scan in patients who are administered immunodepressive therapy after liver transplantation / P. O. Korol, O. V. Kashchenko, N. V. Shinkarenko // *Ukrayinskij Radiologychnij Zhurnal*. – Vol. 18. – № 3. – P. 301-303.

30. Lutetium-177 PSMA radioligand therapy of mCRPC: safety and efficacy / R. P. Baum, H. R. Kulkarni, C. Schuchardt [et al.] // *J Nucl Med*. 2016. – Vol. 57. – P. 1006-1013.

31.  $^{177}\text{Lu}$ -DKFZ-PSMA-617 therapy in mCRPC: safety, efficacy, and quality of life assessment / M. P. Yadav, S. Ballal, M. Tripathi [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 81-91.

32.  $^{177}\text{Lu}$ -labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with mPC / C. Kratochwil, F. L. Giesel, M. Eder [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2015. – Vol. 42. – P. 987-988.

33. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature / S. Punnen, M. R. Cooperberg, A. V. D'Amico [et al.] // *Eur Urol*. – 2013. – Vol. 64. – P. 905-915.

34. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen / R. S. Israeli, C. T. Powell, W. R. [et al.] // *Cancer Res*. – 1993. – Vol. 53. – P. 227-230.

35. MIRD pamphlet no.22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy / G. Sgourus, J. C. Roeske, M. R. McDevitt [et al.] // *J Nucl Med*. – 2010. – Vol. 51. – P. 311-328.

36. MRI versus  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT for gross tumour volume delineation in radiation treatment planning of primary prostate cancer / C. Zamboglou, G. Wieser, S. Hennies [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2016. – Vol. 43. – P. 889-897.

37. Novel radiolabeled bisphosphonates for PET diagnosis and endoradiotherapy of bone metastases / N. Pfannkuchen, M. Meckel, R. Berg-

- mann [et al.] // *Pharmaceuticals* (Basel). – 2017. – Vol. 18. – P. 10-12.
38. PET/CT with  $^{11}\text{C}$ -choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data / S. Fanti, S. Minozzi, P. Castellucci [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2016. – Vol. 43. – P. 55-69.
39. PMPA for nephroprotection in PSMA-targeted radionuclide therapy of PC / C. Kratochwil, F. L. Giesel, K. Leotta [et al.] // *J Nucl Med*. – 2015. – Vol. 56. – P. 293-298.
40. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of PC / M. Benešová, M. Schäfer, U. Bauder-Wüst [et al.] // *J Nucl Med*. – 2015. – Vol. 56. – P. 914-920.
41. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 therapy for mCRPC / W. P. Fendler, S. Reinhardt, H. Ilhan [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 3581-3590.
42. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with CRPC / L. Kabasakal, M. AbuQbeitah, A. Aygün [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2015. – Vol. 42. – P. 1976-1983.
43. Prospective comparison of  $^{18}\text{F}$ -fluoromethylcholine versus  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in PC-patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy / J. J. Morigi, P. D. Stricker, P. J. van Leeuwen [et al.] // *J Nucl Med*. – 2015. – Vol. 56. – P. 1185-1190.
44. Prostate cancer, version 1.2016 / J. L. Mohle, A. J. Armstrong, R. R. Bahnson [et al.] // *J Natl Compr Cancer Netw*. – 2016. – Vol. 14. – P. 19-30.
45. Prostate-specific membrane antigen anovel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells / J. T. Pinto, B. R. Suffoletto, T. M. Berzin [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 1996. – Vol. 2. – P. 1445-1451.
46. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression / S. Perner, M. D. Hofer, R. Kim [et al.] // *Hum Pathol*. – 2007. – Vol. 38. – P. 696-701.
47. PSA-stratified performance of  $^{18}\text{F}$ - and  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET in patients with biochemical recurrence of prostate cancer / F. Dietlein, C. Kobe, S. Neubauer [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 947-952.
48. PSMA-based radioligand therapy for mCRPC: the Bad Berka experience since 2013 / H. R. Kulkarni, A. Singh, C. Schuchardt [et al.] // *J Nucl Med*. – 2016. – Vol. 57. – P. 97-104.
49. PSMA-targeted radionuclide therapy of mCRPC with  $^{177}\text{Lu}$ -labeled PSMA-617 / C. Kratochwil, F. L. Giesel, M. Stefanova M [et al.] // *J Nucl Med*. – 2016. – Vol. 57. – P. 1170-1176.
50. PSMA-targeted  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL PET/CT imaging of clear cell renal cell carcinoma: results from a rapid autopsy / M. A. Gorin, S. P. Rowe, J. E. Hooper [et al.] // *Eur Urol*. – 2017. – Vol. 71. – P. 145-146.
51. Radiation dosimetry for  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T in mCRPC: absorbed activity in normal organs and tumour lesions / S. Okamoto, A. Thieme, J. Allmann [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 445-450.
52. Response and tolerability of a single activity of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 in patients with mCRPC: a multicenter retrospective analysis / K. Rahbar, M. Schmidt, A. Heinzl [et al.] // *J Nucl Med*. – 2016. – Vol. 57. – P. 1334-1338.
53. Semiquantitative parameters in PSMA-targeted PET-imaging with  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL: variability in normal-organ uptake / X. Li, S. P. Rowe, J. P. Leal [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 942-946.
54. Simultaneous  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA HBED-CC PET/mpMRI improves the localization of primary PC / M. Eiber, G. Weirich, K. Holzapfel [et al.] // *Eur Urol*. – 2016. – Vol. 70. – P. 829-836.
55. Study of PSMA-targeted  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL PET/CT in the evaluation of men with an elevated PSA following RP / M. A. Gorin, S. P. Rowe, M. Mana-ay [et al.] // *J Urol*. – 2016. – Vol. 195. – Suppl 4. – P. 679-680.
56. Synthesis and pre-clinical evaluation of a new class of high-affinity  $^{18}\text{F}$ -labeled PSMA ligands for detection of PC by PET imaging / J. Kelly, A. Amor-Coarasa, A. Nikolopoulou [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 647-661.
57. Systemic radioligand therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -labeled prostate-specific membrane antigen-ligand for imaging and therapy in patients with mCRPC / M. M. Heck, M. Retz, C. D'Alessandria [et al.] // *J Urol*. – 2016. – Vol. 196. – P. 382-391.
58. Targeted alpha therapy of mCRPC with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617: dosimetry estimate and empirical activity finding / C. Kratochwil, F. Bruchertseifer, H. Rathke [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 1624-1631.
59. Targeting metastatic prostate cancer with radiolabeled monoclonal antibody J591 to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen / N. H. Bander, E. J. Trabulsi, L. Kostakoglu [et al.] // *J Urol*. – 2003. – Vol. 170. – № 17. – P. 17-21.

60. The clinical impact of additional late PET/CT imaging with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (HBED-CC) in the diagnosis of PC / A. Afshar-Oromieh, L. P. Sattler, W. Mier [et al.] // J Nucl Med. – 2017. – Vol. 58. – P. 750-755.

61. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory mPC / A. Yordanova, A. Becker, E. Eppard [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44. – P. 1473-1479.

62. The  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$  theragnostic concept in PSMA targeting of CRPC: correlation of SUV<sub>max</sub> values and absorbed activity estimates / L. Scarpa, S. Buxbaum, D. Kandler [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44. – P. 788-800.

63. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-DK-FZ-617 of mCRPC / H. Ahmadzadehfar, E. Eppard, S. Kürpig [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7. – P. 12477-12488.

64. 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.

65. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores / A. Briganti, A. Larcher, F. Abdollah [et al.] // Eur Urol. – 2012. – Vol. 61. – P. 480-487.

66. Utility of [ $^{11}\text{C}$ ]-choline PET/CT in guiding lesion-targeted salvage therapies in patients with prostate cancer recurrence localized to a single lymph node at imaging: results from a pathologically validated series / N. M. Passoni, N. Suardi, F. Abdollah [et al.] // Urol Oncol. – 2014. – Vol. 32. – № 1. – P. 9-16.

### СУЧАСНІ НАПРЯМКИ РАДІОНУКЛІДНОЇ ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ

*П.О. Король, М.М. Ткаченко*

В огляді розглянуто питання сучасних напрямків радіонуклідної діагностики, стадіювання, оцінки результатів радіонуклідної лігандної терапії, прогнозування та моніторингу раку передміхурової залози. Показано, що адекватне використання сучасних діагностичних радіофармпрепаратів (РФП), таких як  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА (простат-специфічний мембранний антиген) у комплексі з терапевтичними РФП ( $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА,

$^{225}\text{Ac}$ -ПСМА), дозволяють підвищити точність комплексної діагностики, оптимізувати тактику обстеження та лікування хворих і може бути економічно виправданим.

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, радіофармпрепарат, простат-специфічний мембранний антиген, позитронна емісійна томографія

### СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*П.А. Король, М.Н. Ткаченко*

В обзоре рассмотрены вопросы современных направлений радионуклидной диагностики, стадирования, оценки результатов радионуклидной лигандной терапии, прогнозирования и мониторинга рака предстательной железы. Показано, что адекватное использование современных радиофармпрепаратов (РФП), таких как  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА (простат-специфический мембранный антиген) в комплексе с терапевтическими РФП ( $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА,  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА), позволяет повысить точность комплексной диагностики, оптимизировать тактику обследования и лечения пациентов и может быть экономически оправданным.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радиофармпрепарат, простат-специфический мембранный антиген, позитронная эмиссионная томография.

### MODERN TRENDS IN RADIONUCLIDE DIAGNOSTICS AND THERAPY OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

*P.A. Korol, M.N. Tkachenko*

The review deals with modern directions of radionuclide diagnostics, staging, evaluation of the results of radio-ligand therapy, prediction and monitoring of prostate cancer. It was demonstrated that the adequate application of modern radiopharmaceuticals, such as  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (prostate-specific membrane antigen) in combination with therapeutic RF ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA,  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA), allows to improve the accuracy of complex diagnostics, optimize the tactics of examination and treatment of patients and may be economically justified. .

**Key words:** prostate cancer, radiopharmaceuticals, prostate-specific membrane antigen, positron emission tomography.