

ФТОР-18 ИЛИ ГАЛЛИЙ-68: МНЕНИЕ ПЭТ РАДИОХИМИКА

© 2023 г. Р. Н. Красикова

*Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН,
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12а
e-mail: raisa@ihb.spb.ru*

Поступила в редакцию 17.01.2023, после доработки 17.01.2023, принята к публикации 18.01.2023

На данном этапе развития позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) лидирующую роль играют два радионуклида – ^{18}F ($T_{1/2}$ 110 мин) и ^{68}Ga ($T_{1/2}$ 68 мин). В представленном обзоре сравниваются ядерно-физические свойства фтора-18 и галлия-68 и методы их получения, а также на примере наиболее востребованных радиофармпрепаратов обсуждаются преимущества и недостатки двух конкурирующих радионуклидов в клинических ПЭТ исследованиях.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, диагностика, радиофармпрепараты, пептиды, нейроэндокринные опухоли, PSMA агенты, FAPi.

DOI: 10.31857/S003383112302003X, **EDN:** WZXJK

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) занимает ведущее место в группе методов медицинской визуализации (medical imaging). Применение ПЭТ в комбинации с компьютерной рентгеновской томографией или магнитно-резонансной томографией (ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ) позволяет решать многие задачи диагностики онкологических, кардиологических и нейропсихических заболеваний, его использование позволяет сократить сроки клинических исследований (и расходы) при разработке новых лекарственных средств. В основе метода лежит использование радиотрейсеров (радиофармпрепаратов – РФЛП) – биологически активных соединений, в состав которых входят короткоживущие радиоактивные изотопы (^{15}O , ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , изотопы металлов и др.) с позитронным типом распада. Возможности метода ПЭТ во многом определяются доступностью радиотрейсеров для визуализации различных процессов (гликолиза, пролиферации, гипоксии, перфузии, рецепторных и нейротрансмиссивных взаимодействий) и, соответственно, доступностью соответствующих радионуклидов. В течение всего периода развития ПЭТ наиболее востребованным радионуклидом по праву считается фтор-18 ($T_{1/2}$ 109.8 мин), что обусловлено его «идеальными» ядерно-физическими характеристиками,

простым и высокопроизводительным методом (до 25 Ки) получения в водной мишени циклотрона и возможностью доставки РФЛП на достаточно большие расстояния. Основным РФЛП для ПЭТ, используемым в более 90% всех исследований, был и остается меченный фтором-18 фторированный аналог глюкозы – 2- $[^{18}\text{F}]$ фтор-2-дезоксид-глюкоза ($[^{18}\text{F}]$ FDG) [1]. Большинство других клинически используемых РФЛП на основе фтора-18 [2, 3] также представляют собой простые молекулы (аминокислоты, нуклеотиды, рецепторные радиолиганды и др.), получаемые подобно $[^{18}\text{F}]$ FDG методом прямого нуклеофильного фторирования, легко поддающимся автоматизации. Что касается РФЛП на основе сложных биологически активных молекул (пептиды, протеины и др.), для введения метки фтора-18 в эти соединения необходимы сложные многоступенчатые синтезы, включающие стадию трудоемкой и длительной очистки с помощью полупрепаративной ВЭЖХ [4]. Эти методы так называемого «непрямого» радиофторирования существенно уступают простым методам введения радиоизотопов металлов через бифункциональные хелатирующие агенты (БХА), в свою очередь образующие ковалентные связи с различными биомолекулами. В качестве основного конкурента фтору-18 выступает

Таблица 1. Ядерные характеристики ^{18}F и ^{68}Ga

Радионуклид	$T_{1/2}$, мин	Тип распада	$E_{\beta^+\text{max}}$, МэВ	Пробег позитронов в ткани, мм	Основной метод получения
^{18}F	109.8	β^+ 96.9%, ЭЗ 3.1%	0.634	2.45	Циклотрон, $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, водная мишень
^{68}Ga	67.7	β^+ 88.9%, ЭЗ 11.1 %	1.9	9.6	Генератор, ^{68}Ge (270.95 сут)

галлий-68 ($T_{1/2}$ 68 мин) [5, 6], важнейшим преимуществом которого является доступность из изотопного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. В настоящее время ПЭТ с РФЛП на основе галлия-68 лидирует в диагностике нейроэндокринных опухолей (^{68}Ga]DOTA-TATE, ^{68}Ga]DOTA-TOC) [7], рака предстательной железы (меченые галлием-68 ПСМА-ингибиторы – ^{68}Ga]PSMA-11, ^{68}Ga]PSMA-617 [8]), многих эпителиальных опухолей (^{68}Ga]FAPi-46) [9] и др. Однако, в последние годы благодаря разработке новых подходов к радиофторированию, основанных на хелатировании фтора-18 в форме $\text{Al}[^{18}\text{F}]\text{F}$ различными БХА [10], наблюдается заметный сдвиг в сторону использования соответствующих РФЛП в качестве альтернативы галлийсодержащим радиотрейсерам. В представленном мини-обзоре сравниваются ядерно-физические свойства фтора-18 и галлия-68 и методы их получения, а также на примере наиболее востребованных РФЛП обсуждаются преимущества и недостатки двух конкурирующих радионуклидов в клинических ПЭТ исследованиях.

Ядерно-физические характеристики фтора-18 и галлия-68 и методы их получения

Ядерно-физические характеристики двух радионуклидов приведены в табл. 1.

Детальное сравнение свойств ^{18}F и ^{68}Ga можно найти в работе [6]. Фтор-18 имеет ряд преимуществ по сравнению с галлием-68: высокий процент эмиссии позитронов и их малый пробег в ткани (2.4 мм у ^{18}F против 9.6 мм у ^{68}Ga), и, как результат, максимальное пространственное разрешение ПЭТ изображения и относительно большой период полураспада ^{18}F , совместимый с длительными протоколами ПЭТ исследования. Ввиду высокой активности ^{18}F фторида, генерируемого в водной мишени циклотрона, можно получать десятки клинических доз РФЛП за один синтез для обеспечения работы нескольких сканнеров или централизован-

ной поставки радиотрейсеров на достаточно большие расстояния. Кроме того, в отличие от галлия-68 с фтором-18 получено множество радиотрейсеров метаболизма (аминокислоты, сахара, нуклеотиды и др.) и различных рецепторных радиолигандов. Что касается галлия-68, производство в коммерчески доступном генераторе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ непосредственно в медицинском учреждении, несомненно, является преимуществом. Интерес к ^{68}Ga обусловлен и быстрым развитием таргетной радиотерапии (ТРТ) с использованием изотопов металлов (^{177}Lu , ^{225}Ac и др.), где РФЛП на основе галлия-68 необходимы как для первичной диагностики опухоли, отбора пациентов для ТРТ и последующего контроля эффективности лечения в рамках концепции тераностики [11–13].

Методы получения фтора-18

Из более двадцати известных методов получения фтора-18 на практике применяют две ядерные реакции (табл. 2), из которых получение радионуклида при облучении $^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ (обогащение 95–97%) в водной мишени циклотрона протонами является приоритетным. Радионуклид стабилизируется в химической форме ^{18}F фторида и после его активации используется в синтезе РФЛП методом нуклеофильного радиофторирования. Газообразный $^{18}\text{F}]\text{F}_2$, используемой в реакциях электрофильного фторирования, традиционно получают облучением газовой мишени, заполненной смесью неона и фтора, дейтонами по реакции $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$, хотя более производительным является облучение газовой мишени, заполненной смесью обогащенного $^{18}\text{O}]\text{O}_2$ и фтора.

Нуклеофильное радиофторирование с использованием высоких активностей получаемого в водной мишени ^{18}F фторида – наиболее распространенный метод получения различных классов радиотрейсеров [2, 3]; именно он применяется в автоматизиро-

Таблица 2. Основные ядерные реакции получения фтора-18

Ядерная реакция	Облучаемое вещество	Химическая форма фтора-18	Сечение σ_{\max} , мб	Максимальная активность	Добавление носителя
$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	$[^{18}\text{F}]\text{фторид}$	700	до 25 Ки*	Нет
$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	Ne (0.5–1% F ₂)	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	115	300 мКи	Да
$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$[^{18}\text{O}]\text{O}_2$ (1% F ₂)	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	700	1.3 Ки	Да

* При одновременном облучении двух мишеней током пучка 80 мкА в течение 2 ч [14].

ванном синтезе [15, 16] большинства клинически значимых РФЛП, включая $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. Принципиально важным является тот факт, что $[^{18}\text{F}]\text{фторид}$ производится без добавления носителя (no carrier added), снимая тем самым проблемы, связанные с низкой мольной активностью РФЛП, получаемых из $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ электрофильным методом. Ограничением электрофильного метода, кроме низкой мольной активности, является невысокая производительность газовой мишени по сравнению с водной мишенью и необходимость использования двухступенчатого протокола облучения [17]. Кроме того, теоретический выход электрофильного радиофторирования составляет лишь 50%, поскольку в молекулу «внедряется» лишь один из двух атомов фтора. В целом электрофильный метод не позволяет получать высокие активности РФЛП. Он применяется в тех случаях, когда введение метки в молекулу нуклеофильным методом невозможно или требует многостадийного синтеза [18], как, например, в случае 6-L- $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ – важнейшего радиотрейсера для оценки плотности дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона и диагностики ряда опухолей [19].

Производство галлия-68 в радиоизотопном генераторе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Несомненным преимуществом ^{68}Ga ($T_{1/2}$ 67.71 мин) перед ^{18}F является возможность его получения в изотопном генераторе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, где материнским радионуклидом является долгоживущий ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270.8$ сут). ^{68}Ge путем электронного захвата распадается до ^{68}Ga и далее до стабильного ^{68}Zn [6]. Срок использования такого генератора составляет около года, а оптимальное соотношение периодов полураспада материнского и дочернего радионуклидов позволяет элюировать ^{68}Ga два-три раза в день (каждые 4 ч, в среднем 2–3 клинических

дозы РФЛП за одно элюирование). Несмотря на то, что первые генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ были предложены около 60 лет назад [20], интенсивное клиническое применение началось лишь с возможностью получения ^{68}Ga в форме $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$ (элюент – раствор соляной кислоты), наиболее подходящей для образования комплексов с БХА. Различные этапы разработки генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ и исторические аспекты подробно обсуждаются в ряде обзоров и монографий [21–25], и их рассмотрение выходит за рамки данной статьи.

Один из первых генераторов галлия-68 был создан в России в результате работ Института биофизики МЗ СССР (Москва) и ЗАО «Циклотрон» (Обнинск) [26, 27]. Этот генератор интенсивно использовался в доклинических и клинических исследованиях РФЛП не только в России, но и многих других странах [28, 29] и в настоящее время применяется в ПЭТ исследованиях пациентов в четырех российских ПЭТ центрах. За последние годы в мире налажено массовое производство генераторов галлия-68 различных марок (IGG, Eckert & Ziegler (Германия), iThemba. LABS (ЮАР) и другие), отличающихся типом сорбента (TiO_2 , SiO_2 , CeO_2 , SnO_2) и составом элюента (0.05–1 М HCl). В генераторе ЗАО «Циклотрон» сорбентом служит TiO_2 , элюентом – 0.1 М HCl, активность ^{68}Ge 3.7 ГБк, эффективность элюирования более 70%.

Номинальная активность большинства коммерчески доступных генераторов составляет 1.85–3.7 ГБк (50–100 мКи) германия-68 [23, 30], активность может быть увеличена до 4.04 ГБк (109 мКи) без потери качества элюата [31]. Предварительным этапом является очистка элюата, обеспечивающая минимальный «проскок» материнского ^{68}Ge (<0.001%) и удаление примесных количеств катионов металлов (Fe^{3+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и In^{3+}), конкурирующих с $^{68}\text{Ga}^{3+}$, а также концентрирование элюата для получения ^{68}Ga высокой объемной активности

[22, 25, 32]. Для этого используют различные приемы, включая фракционирование, использование катионообменных или анионообменных картриджей и их комбинации, варьирование концентрации соляной кислоты или использование в качестве элюата смеси HCl/EtOH. Помимо очистки элюата синтез РФЛП на основе галлия-68 включает ключевую стадию комплексообразования (при нагревании или комнатной температуре) с лигандом в присутствии буфера (ацетат натрия, HEPES и др.) и очистку методом твердофазной экстракции на одноразовых картриджах. Несмотря на относительно простую процедуру синтеза, для минимизации радиационной нагрузки на оператора необходимы автоматизированные модули синтеза, примеры которых приведены в работах [24, 33, 34]. В РНЦРХТ (Санкт-Петербург) разработан автоматизированный модуль [35], обеспечивающий как очистку элюата одновременно из двух генераторов, так и проведение синтеза РФЛП, что позволяет снизить стоимость клинической дозы и справляться с потоком пациентов.

С недавнего времени стали доступными и генераторы «фармацевтического качества», одобренные FDA – GalliaPharm R (Eckert & Ziegler AG, Германия) и GalliAd R (IRE Elit, Бельгия), в которых не требуется предварительная очистка элюата. В этом случае синтез РФЛП можно проводить из наборов реагентов (kit labeling), в состав которых входит предшественник, буфер и стабилизирующий агент [36–38]. Несмотря на существенно более высокую стоимость таких генераторов, их использование полностью соответствует требованиям GMP (Good Manufacturing Practice), что важно для клинического применения.

Циклотронные методы производства галлия-68

Растущий спрос на ПЭТ исследования с галлием-68 в концепции тераностики существенно опережает возможности производства и поставки генераторов. Это стимулировало развитие циклотронных методов получения ^{68}Ga по ядерной реакции $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$, реализуемой при облучении водной [39] или твердой [40–42] мишени циклотрона протонами средних энергий. Циклотронные методы позволяют набирать гораздо большие ак-

тивности радионуклида по сравнению с изотопным генератором, и практически все мировые производители циклотронов уже имеют в своем арсенале мишени для рутинного производства ^{68}Ga . Облучение раствора $[^{68}\text{Zn}]\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ (0.6–1.7 М в азотной кислоте 0.01–0.3 М) в водной мишени циклотрона током пучка 30–45 мкА в течение 30–60 мин позволяет набирать до 5 ГБк радионуклида [43, 44]. Этот метод является наиболее удобным для рутинного применения, поскольку он практически идентичен хорошо знакомому ПЭТ радиохимикам процессу производства фтора-18 в водной мишени циклотрона. Обычно ^{68}Ga выделяют из облученного раствора методом твердофазной экстракции с использованием двух типов одноразовых картриджей. Процесс выделения легко адаптируется к любым, в том числе и кассетным, модулям синтеза, как, например, GE FASTlab Developer [39]. Перспективным является и предложенный недавно метод выделения ^{68}Ga методом жидкостной экстракции, позволяющим извлекать дорогостоящий обогащенный цинк-68 в режиме непрерывного потока [45]. Более высокие активности галлия-68 (370 ГБк на конец облучения током пучка 80 мкА в течение 102 мин и 175 ГБк после очистки) получают облучением твердой мишени из ^{68}Zn , нанесенного электроплатинированием на металлическую подложку [42]. Этот метод включает ряд технически сложных и трудоемких этапов, начиная с изготовления самой мишени, ее доставки в горячую камеру, растворения мишени и выделения галлия-68, однако эти задачи успешно решаются с помощью автоматизированных линий доставки и кассетных модулей синтеза [42]. Производимый в мишени циклотрона радионуклид может поставляться либо в виде $[^{68}\text{Ga}]\text{GaCl}_3$ как активной фармацевтической субстанции, либо в форме готовых к инъекции РФЛП, таких как $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTA-TATE}$ или $[^{68}\text{Ga}]\text{PSMA-11}$. Следует учитывать и образование до 1–2% радионуклидных примесей ^{66}Ga и ^{67}Ga , содержание которых зависит от состава мишени и условий облучения. Галлий-67 образуется по реакции $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$, и его содержание можно уменьшить путем снижения энергии протонов с помощью деградера [40]. Галлий-66 образуется по реакции $^{66}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$, поскольку ^{68}Zn неизбежно содержит примесь ^{66}Zn . В целом производство ^{68}Ga в мишени циклотрона не только сложнее, но и дороже, чем в изотопном генераторе. Однако с учетом большого

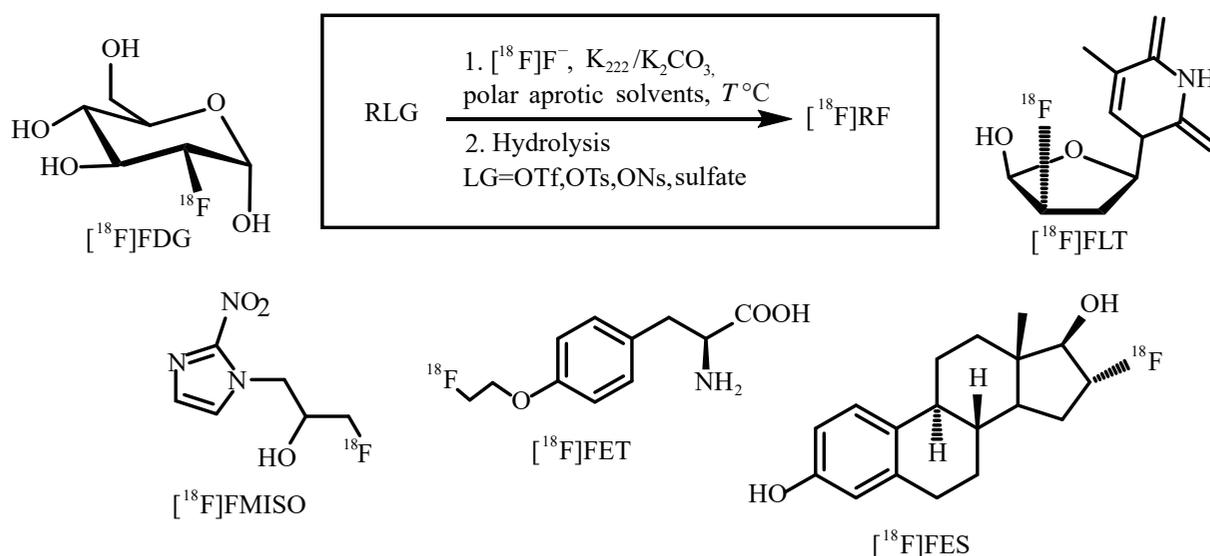


Схема 1. Нуклеофильный синтез РФЛП методом прямого алифатического радиофторирования.

количества установленных в мире, в том числе и в России, ПЭТ циклотронов и возможности получения мультидозовых количеств РФЛП циклотронное производство вполне перспективно. Все аспекты производства ^{68}Ga в различных мишенях и методы выделения радионуклида, а также методы контроля качества и особенности регистрации РФЛП рассмотрены в обзорах [23, 46].

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ФТОРА-18 И ГАЛЛИЯ-68

Нуклеофильный синтез РФЛП на основе фтора-18

Большинство клинически значимых РФЛП, включая $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, получают методом прямого алифатического нуклеофильного замещения «уходящей» группы (Leaving Group – LG, схема 1) в молекуле предшественника сходной структуры активированным $[^{18}\text{F}]\text{фторидом}$. Функциональные группы с подвижными атомами водорода должны быть при этом защищены для предотвращения атаки нуклеофила в нежелательное положение. Защитные группы удаляют путем гидролиза, после чего целевой продукт выделяют из реакционной смеси методами полупрепаративной ВЭЖХ или более эффективным методом твердофазной экстракции. Этот подход использован при рутинном производстве ряда радиотрейсеров для ПЭТ исследований

опухолей, таких как 3'-дезоксигуанозин-3'- $[^{18}\text{F}]\text{фтортимидин}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FLT}$, оценка пролиферации), $[^{18}\text{F}]\text{фторомизонидазол}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$, гипоксические состояния), *O*-2'- $[^{18}\text{F}]\text{фторэтил-L-тирозин}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FET}$, метаболизм аминокислот), 16 α - $[^{18}\text{F}]\text{фтор-17}\beta$ -эстрадиол ($[^{18}\text{F}]\text{FES}$, эстроген-положительные опухоли груди), структуры которых показаны на схеме 1, и многих других РФЛП на основе простых молекул [2]. Для использования в реакциях нуклеофильного фторирования $[^{18}\text{F}]\text{фторид}$ сорбируют на одноразовом анионообменном картридже и элюируют растворами различного состава, содержащими межфазный катализатор (МФК), обеспечивающий перевод фтора из сильно сольватированной формы в форму активированного комплекса. В качестве МФК используют краун-эфиры или криптанды в комбинации с различными основаниями, а также соли тетрабутил- или тетраэтил-аммония; чаще всего аминополиэфир криптофикс (4,7,13,16,20,24-гексокса-1,10-диазабисцикло[8.8.8]гексакозан, или K_{222}) и карбонат калия ($\text{K}_{222}/\text{K}_2\text{CO}_3$). При этом именно выбор МФК играет определяющую роль в достижении высокой эффективности радиофторирования [47, 48].

В отличие от большинства простых молекул жесткие щелочные условия непригодны для введения метки фтор-18 в сложные биологически активные молекулы (пептиды, протеины); для этой цели используют процессы конъюгации радиоактивных синтонов (получение которых является первым эта-

пом радиохимического синтеза) с целевой молекулой, протекающие в более мягких условиях [4]. Эти «непрямые» методы синтеза требуют длительного времени и плохо поддаются автоматизации, что являлось основным препятствием к внедрению меченых фтором-18 пептидов и других сложных молекул в клинические ПЭТ исследования. Огромный успех в ПЭТ диагностике опухолей с мечеными галлием-68 производными октреотида и другими пептидами дал мощный толчок разработке принципиально новых и простых для применения методов получения меченых фторированных аналогов, которые будут рассмотрены далее в применении к конкретным классам РФЛП.

Радиотрейсеры метаболизма

Фтор-18. Важнейшим преимуществом метода ПЭТ является возможность оценки нарушения процессов метаболизма при различных патологиях, прежде всего при опухолевом процессе. В настоящее время разработан целый арсенал радиотрейсеров на основе углеводов (сахаров), аминокислот, нуклеотидов, производных холина, по накоплению которых в неоплазме можно проследить различные метаболические процессы [49]. Более половины этих агентов содержат фтор-18, который, в отличие от ^{15}O , ^{13}N и ^{11}C , не входит в число элементов-органогенов. Введение ^{18}F в структуру молекул осуществляется путем замещения атома водорода или гидроксильной группы с близкими ван-дер-ваальсовыми радиусами, что приводит к минимальным структурным изменениям, но существенно влияет на метаболизм. Так, фторированный аналог глюкозы – ^{18}F FDG – подобно глюкозе фосфорилируется гексокиназой, однако на этом процесс метаболизма обрывается из-за наличия фтора в молекуле, и ^{18}F FDG удерживается в клетке (концепция «блокированного метаболизма»). Злокачественные клетки характеризуются более активными процессами гликолиза, что обусловлено повышенным уровнем белков, транспортирующих глюкозу (Глут1 и Глут2), и, в большей степени, увеличением активности гексокиназы в неоплазме. На этом основано ПЭТ исследование с ^{18}F FDG в онкодиагностике (выявление первичных опухолей и метастазов, определение стадии опухоли, оценка эффективности терапии и др.), информативность и значимость которого для

онкологии трудно переоценить. Кроме того, ПЭТ исследования с ^{18}F FDG проводят для оценки жизнеспособности миокарда, нарушений метаболизма глюкозы при болезнях Паркинсона и Альцгеймера и др. Разработка простого и эффективного метода синтеза ^{18}F FDG реакцией прямого алифатического нуклеофильного замещения трифлатной группы в молекуле трифлата маннозы с последующим гидролизом [1] и его автоматизация в современных кассетных модулях обеспечили широкую доступность радиотрейсера, применяемого в более 80% всех ПЭТ исследований [50].

Важнейшую группу радиотрейсеров метаболизма составляют меченные фтором-18 аналоги аминокислот [51, 52], которые отличаются высокой специфичностью в отношении злокачественных новообразований мозга, где использование ^{18}F ФДГ ограничено ввиду высокого накопления глюкозы в сером веществе. Наибольшее применение получил фторэтилированный аналог тирозина – O-(2'- ^{18}F фторэтил)-L-тирозин (^{18}F FET), который по туморотропным характеристикам проявляет огромное сходство с L- ^{11}C -метил]метионином (^{11}C МЕТ) – «золотым стандартом» диагностики церебральных опухолей, но отличается более простым транспортным механизмом в опухолевые клетки [53, 54]. Благодаря разработкам эффективного автоматизированного синтеза ^{18}F FET производится в мультидозовых количествах, что в сочетании с большим периодом полураспада ^{18}F (109 мин против 20.4 мин для ^{11}C) дает возможность поставки в центры, не имеющие циклотрона.

Галлий-68. Немногочисленные попытки получения метаболических радиотрейсеров, содержащих галлий-68, за счет введения изотопа через различные хелаторы не привели к желаемым результатам. Так, в 2012 г. в качестве альтернативы ^{18}F FDG был синтезирован ^{68}Ga DOTA-Ga – производное 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты-глюкозамина, где введение метки осуществлялось через наиболее распространенный в химии галлия-68 хелатор DOTA [55]. Однако авторы ограничились исследованием нового радиотрейсера на модели эпителиальной карциномы мышей, и работы не нашли продолжения. В синтезе галлийсодержащего конъюгата с L-тирозином в качестве хелатирующего агента впервые была применена 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диуксусная

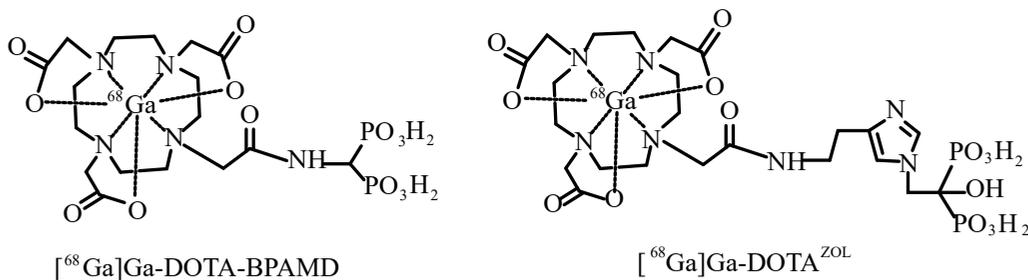


Схема 2. Структурные формулы меченых галлием-68 радиотрейсеров для диагностики метастазов скелета.

кислота (DO_2A) [56]. Несмотря на высокий радиохимический выход и высокое накопление полученного $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DO}_2\text{A-(OBu-L-tyr)}_2$ в клетках глиобластомы, дальнейшие исследования нового агента не проводились. Этот же хелатор использован и в синтезе конъюгатов галлия-68 с аланином [57]. Хотя ПЭТ исследования на сканере для малых животных на модели мышей с привитым раком прямой кишки указывали на накопление нового радиотрейсера в опухоли, подтвердить механизм его переноса в опухоль белками-транспортёрами аланина не удалось, и работы не были продолжены. Очевидно, что использование хелатора для введения ^{68}Ga кардинально меняет биохимическое поведение аминокислоты.

Радиотрейсеры для визуализации метастазов скелета

Фтор-18. Важнейшей задачей радионуклидной диагностики является визуализация метастазов скелета, образующихся на поздних стадиях большинства онкологических заболеваний и являющихся основной причиной ухудшения качества жизни пациентов. Базовым диагностическим методом является планарная остеосцинтиграфия (или реже ОФЭКТ) с РФЛП на основе фосфонатов (метилендифосфоната и гидроксиметилендифосфоната), меченных технецием-99m [58, 59]. Преимуществом метода является доступность радионуклида из недорогого генератора $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ и простой способ получения РФЛП из наборов реагентов. Тем не менее, «золотым стандартом» для диагностики костных метастазов по праву считается $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ [60], предложенный еще в 1960-е годы [61]. Синтез $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ требует минимальных затрат времени и оборудования, поскольку радионуклид, генерируемый в результате облучения

воды- ^{18}O в мишени циклотрона, уже получается в форме $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$. Показано, что $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ связывается с гидроксиапатитом (HAp) – основным компонентом неорганического матрикса кости – путем замены гидроксила в решетке HAp , и его накопление отражает изменение метаболической активности костной ткани в результате опухолевой инвазии. Для этой цели также используется и $[^{18}\text{F}]\text{ФДГ}$, однако чувствительность ПЭТ исследования сильно зависит от типа опухоли, служащей источником метастазов [62]. Сравнительное исследование трех РФЛП – $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MDP}$ – подтвердило преимущества $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, такие как более высокая чувствительность и специфичность в выявлении очагов поражения костной ткани [62, 63].

Галлий-68. В качестве альтернативы циклотронному фтору-18 разработан ряд РФЛП, главным образом бисфосфонатов, меченных галлием-68 [64, 65], подробно рассмотренных в обзоре [66]. В отличие от ^{99m}Tc , для введения ^{68}Ga в молекулы бисфосфонатов используют макроциклические хелаторы, такие как DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан- $\text{N},\text{N}',\text{N}'',\text{N}'''$ -тетрауксусная кислота), NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота) и другие. Из серии полученных на основе DOTA радиотрейсеров на основе α - H -бисфосфонатов наиболее перспективным является $^{68}\text{Ga-DOTA-BPAMD}$ (4-{{бис(фосфонометил)карбамоил} метил}-7,10-бис(карбокси-метил)-1,4,7,10-тетраазациклододец-1-ил)-ацетат) (схема 2). По специфичности $^{68}\text{Ga-DOTA-BPAMD}$ не уступает $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ [67], а предложенный недавно метод синтеза из лиофилизированных наборов реагентов [68] открывает возможности широкого применения радиотрейсера в клинике. Получение $^{177}\text{Lu-BPAMD}$ [69] открывает возможности радиотерапии костных метастазов в рамках концепции тераностики. Пер-

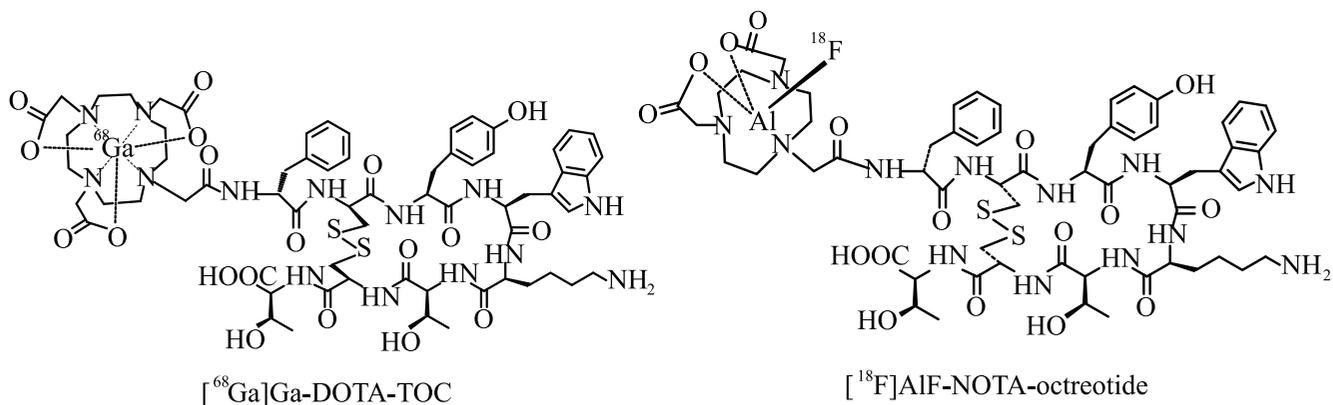


Схема 3. Структурные формулы производных октреотида, меченных галлием-68 и фтором-18, для ПЭТ диагностики НЭО.

спективным РФЛП на основе бисфосфонатов является $^{68}\text{Ga-NO}_2\text{AP}^{\text{BP}}$ [70], где в качестве хелатора выступает NOTA – девятичленный хелатор, образующий более стабильные комплексы с ^{68}Ga , чем DOTA, а реакция комплексообразования протекает при комнатной температуре. ПЭТ-КТ исследование пациентов продемонстрировало сходную эффективность $^{68}\text{Ga-NO}_2\text{AP}^{\text{BP}}$ и $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ [65] в выявлении очагов метастазирования, тогда как не все из них четко визуализировались при стандартном ОФЭКТ исследовании с $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{MDP}$.

Другую группу РФЛП на основе α -ОН-бисфосфонатов представляют меченые ^{68}Ga азотсодержащие фосфоновые кислоты памидроната ($^{68}\text{Ga-DOTA}^{\text{PAM}}$) и золедроната ($^{68}\text{Ga-DOTA}^{\text{ZOL}}$) (схема 2, справа) [64]. Благодаря дополнительной –ОН группе они отличаются более высоким накоплением в костной ткани по сравнению с «классическими» α -Н-бисфосфонатами, такими как $^{68}\text{Ga-DOTA-VRAMD}$ [64]. Однако сложный синтез $^{68}\text{Ga-DOTA}^{\text{ZOL}}$, включающий стадию очистки методом полупрепаративной ВЭЖХ и последующей очистки на картриджах [71], тормозит внедрение радиотрейсера в клиническую практику. В целом число клинических ПЭТ исследований с остеотропными РФЛП на основе ^{68}Ga пока невелико в сравнении с $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ и $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. В России также ведутся работы по созданию новых меченых галлием-68 остеотропных препаратов на основе аминокислот [72], а также предложен новый РФЛП на основе оксабифора (оксабис(этиленнитрило)тетраметилфосфоновой кислоты) («Оксабигал, ^{68}Ga ») [59], продемонстрировавший высокую специ-

фичность на экспериментальной модели костной патологии [73].

Радиотрейсеры для диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО)

Галлий-68. Быстрое развитие ПЭТ/КТ диагностики с ^{68}Ga связано прежде всего с разработками DOTA-конъюгированных пептидов – синтетических аналогов соматостатина (октретиода – ОС), предложенных более 20 лет назад для диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО) [74, 75]. Отличительной особенностью НЭО, чаще всего обнаруживаемых в желудочно-кишечном или респираторном тракте, является гиперэкспрессия рецепторов соматостатина (sst) различных типов (sst1, sst2A, sst2B, sst3, sst4, sst5). Рецепторы соматостатина являются идеальной мишенью как для радиодиагностических, так и для радиотерапевтических РФЛП ($[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTATOC}$ и $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTATATE}$), что обеспечивает персонализированный подход к лечению НЭО в рамках концепции радиотерапии. В настоящее время наибольшее применение получили три радиотрейсера этой группы - $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide}$ ($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATOC}$) (схема 3), $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate}$ ($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE}$) и $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-D-Phe1-Nal3-octreotide}$ ($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTANOC}$). В структуре этих меченых пептидов можно выделить активную часть (вектор), которая связывается с sstr рецептором (ТОС, ТАТЕ, НОС), хелатор (DOTA) и сам радионуклид ^{68}Ga (схема 3, слева).

Данные РФЛП – агонисты соматостатиновых рецепторов (ssrt 2, 3 и 5) – рекомендованы в качестве «золотого стандарта» для диагностики НЭО: характеристики первичной опухоли, оценки степени ее распространенности и других критериев отбора пациентов для пептид-рецепторной радиотерапии (ПРРТ) [76, 77]. Несмотря на различия в аффинности к различным подтипам соматостатиновых рецепторов, высокая чувствительность ПЭТ (>95%) в выявлении нейроэндокринных неоплазий различных локализаций отмечается для любого из DOTA-конъюгированных пептидов, а качество диагностики существенно выше по сравнению с традиционным ОФЭКТ радиотрейсером – ^{111}In In-DTPA-октреотидом (Октреосканом) [78]. Благодаря разработке лицензированных наборов реагентов (reagents kits) для ^{68}Ga Ga-DOTATOC (SomakitTOC) и ^{68}Ga Ga-DOTATATE (NETSpot) синтез этих РФЛП является простым и удобным и протекает практически с количественным радиохимическим выходом. При использовании генераторов галлия-68 «фармацевтического качества» (Eckert & Ziegler GalliaPharm, IRE ELiT Galli Eo), не требующих дополнительной очистки элюата, и набора реагентов производство РФЛП не требует квалифицированных радиохимиков. За последние годы в этой области отмечен огромный прогресс: созданы наборы реагентов для синтеза различных классов радиотрейсеров, меченных галлием-68, обзор которых можно найти в недавних работах [36–38].

В дополнение к агонистам соматостатиновых рецепторов было предложено использовать ssrt2 антагонисты, такие, как ^{68}Ga Ga-DOTA-JR11 [79], с более высокой чувствительностью при выявлении НЭО и высоким отношением опухоль–ткань, однако работ по их клиническому применению пока немного. Следует отметить, что DOTA-конъюгированные аналоги соматостатина, в частности, ^{68}Ga Ga-DOTATATE, с высокой аффинностью к ssrt2 применяют в диагностике церебральных менингиом [80], в кардиодиагностике для визуализации нестабильных атеросклеротических бляшек [81] и других видах диагностики.

Наряду с DOTA в синтезе различных пептидных и других РФЛП используются и другие хелаторы [82], в числе наиболее известных циклические БХА – NOTA (1,4,7-триазаацетонан-1,4,7-триуксусная кислота) и NODAGA

(1,4,7-триазаацетонан-N-глутаминовая кислота-N',N''-диуксусная кислота), а также гибридные (ациклические и циклические) – DATA^{5m} (6-пентановая кислота-6-(амино)метил-1,4-дiazепинтриацетат) [83]. Существенно, что выбор хелатора не только позволяет изменять условия синтеза (хелатирование с DATA протекает в отличие от DOTA быстро и при комнатной температуре), но влияет и на аффинность радиотрейсера к определенному подтипу рецептора. Обзоры DOTA-конъюгированных и других пептидов, меченных ^{68}Ga и содержащих различные БХА, можно найти в работах [22, 82].

Фтор-18. Что касается меченных фтором-18 агентов для визуализации НЭО, традиционно для этой цели используются «малые молекулы» – ^{18}F FDG и 6-L- ^{18}F FDOPA, и с недавнего времени меченый фтором-18 аналог *мета*-иодбензилгуанидина – ^{18}F F-MFBG. Несмотря на то, что высокодифференцированные НЭО характеризуются низкой скоростью метаболизма глюкозы, было показано, что накопление ^{18}F FDG в опухоли хорошо коррелирует с Ki-67 (индексом пролиферации) и указывает на плохой прогноз лечения [84]. Однако наиболее эффективно использование ^{18}F FDG для визуализации недифференцированных форм НЭО высокой степени злокачественности [85] с высокой скоростью гликолиза. Для редко встречающихся НЭО, таких, как медуллярная карцинома щитовидной железы, нейроblastома, феохромоцитомы (группа хромофинных опухолей надпочечников), в качестве приоритетного РФЛП в Европейских рекомендациях [77] предлагается использование 6-L- ^{18}F FDOPA – меченного фтором-18 аналога аминокислоты L-2,4-дигидроксифенилаланина (DOPA), широко известного радиотрейсера для оценки плотности дофаминергических терминалов при болезни Паркинсона [19, 86]. Хромофинные опухоли характеризуются повышенной выработкой катехоламинов, в частности, дофамина, и в малой степени экспрессией рецепторов соматостатина. 6-L- ^{18}F FDOPA попадает в нейроэндокринные клетки с помощью аминокислотного транспортера (LAT1/CD98), где метаболизируется декарбоксилазой ароматических аминокислот в меченый фтордофамин (6-L- ^{18}F FDA), накапливающийся в неоплазме. В целом ПЭТ с 6-L- ^{18}F FDOPA обеспечивает более контрастные изображения по

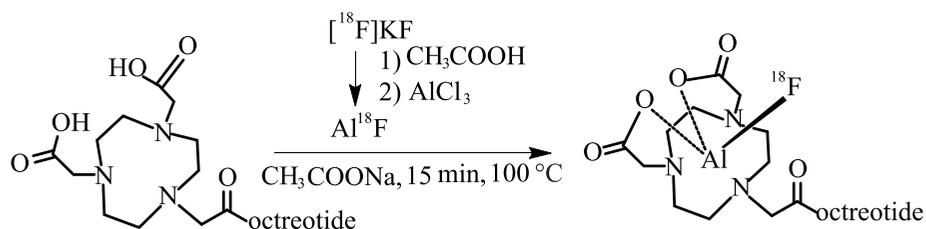


Схема 4. Радиохимический синтез $[^{18}\text{F}]\text{AlF-NOTA-OC}$ [99].

сравнению с $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE}$ [87], однако вопрос о возможности использования полученных данных для отбора пациентов на радиотерапию или при оценке ее эффективности остается дискуссионным [88]. Кроме того, в отличие от $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ и других РФЛП (схема 1), синтез 6-L- $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ нуклеофильным методом до сих пор остается достаточно сложным для применения в рутинном производстве.

Поскольку лидирующую роль в диагностике большинства НЭО сохраняют пептид рецепторные РФЛП, прежде всего DOTA-конъюгаты октреотида [89], в течение ряда лет ведется поиск подходов к синтезу соответствующих радиотрейсеров на основе фтора-18, подробно рассмотренных в обзоре [90]. Первые производные октреотида, меченные фтором-18, Gluc-Lys($[^{18}\text{F}]\text{FP}$)-ТОСА (N_α -(1-деокси-D-фруктозил)- N_ϵ -(2- $[^{18}\text{F}]\text{фторпропионил}$)-Lys(0)-Tyr(3)-октреотат) с высокой аффинностью к *ssr2*, были получены уже в 2003 г [91]. Авторы использовали классический радиохимический подход для введения фтора-18 через простетическую группу 4-нитрофенил-2- $[^{18}\text{F}]\text{фторпропионата}$ – реакционноспособного агента для N-ацилирования производного октреотида. Однако ввиду сложного радиохимического синтеза и необходимости очистки методом полупрепаративной ВЭЖХ радиотрейсер не был внедрен в клиническую практику.

В 2006 г. был предложен принципиально новый подход к введению фтора-18 в сложные молекулы через использование кремний-фторидного акцептора (silicon fluoride acceptor (SiFA)), получаемого прямым нуклеофильным методом (изотопным обменом) в присутствии криптофикса при комнатной температуре и не требующим удаления следов воды перед радиофторированием [92, 93]. Связь Si-F в $[^{18}\text{F}]\text{SiFA}$ отличается исключительно высокой

in-vivo стабильностью, и метод был быстро применен к синтезу различных классов РФЛП (см. обзор [94]), включая производное октреотида $[^{18}\text{F}]\text{SiTATE}$ [95]. Автоматизированный синтез на кассетной платформе Scintomics GRP™ обеспечивает получение $[^{18}\text{F}]\text{SiTATE}$ с более чем 50%-ным радиохимическим выходом (без поправки на радиоактивный распад), что более чем достаточно для рутинного применения [96]. Несмотря на то, что по диагностическим качествам $[^{18}\text{F}]\text{SiTATE}$ сравним или даже превосходит $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE}$, радиотрейсер не получил широкого применения в ПЭТ исследованиях. Это обусловлено созданием в 2010 г. [97] альтернативного метода введения фтора-18 в молекулы путем хелатирования катиона монофторида алюминия – ($[^{18}\text{F}]\text{AlF}^{2+}$) – в 1,4,7-триазациклолонан-1,4,7-триуксусную кислоту (NOTA)-октреотид с образованием $[^{18}\text{F}]\text{AlF-NOTA-октреотида}$ ($[^{18}\text{F}]\text{AlF-NOTA-OC}$) (схема 3, справа). Метод отличается исключительной простотой (схема 4): сорбированный на анионообменном картридже $[^{18}\text{F}]\text{фторид}$ элюируют водным раствором NaCl непосредственно в реакционный сосуд, содержащий AlCl_3 , NOTA-прекурсор и ацетатный буфер. Смесь нагревают в течение 10–15 мин при 100°C , после чего радиотрейсер выделяют очисткой на одноразовом обращенно-фазовом картридже. Такой подход легко поддается автоматизации, в том числе и на кассетном модуле синтеза Trasis AllInOne с радиохимическим выходом около 26% (с поправкой на радиоактивный распад) [98]. В синтезе используют очень малые количества $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, что является критичным; после оптимизации (27 мкл раствора 4 мМ хлорида алюминия) радиохимический выход $[^{18}\text{F}]\text{AlF-NOTA-OC}$ был увеличен до 58% [99] с использованием того же самого кассетного модуля синтеза.

Сравнительные ПЭТ исследования пациентов с $[^{18}\text{F}]\text{AlF-NOTA-OC}$ и $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE}$ под-

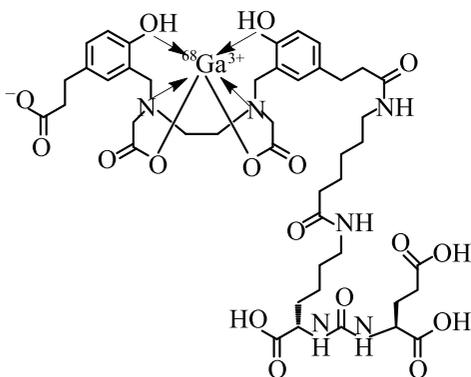


Схема 5. Структурная формула $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-HBED-CC}$ ($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$).

твердили сходство в накоплении двух РФЛП в высоко дифференцированных НЭО, экспрессирующих *ssrt2*, но более высоким отношением опухоль/окружающая ткань для $[^{18}\text{F}]\text{AlF-NOTA-OC}$ [100–102]. Следует принимать во внимание то, что протокол ПЭТ исследования с $[^{18}\text{F}]\text{AlF-NOTA-OC}$ предусматривает начало сканирования через 120 мин после инъекции, тогда как для $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTATATE}$ это время составляет 45–60 мин. Поскольку катион $[^{18}\text{F}]\text{AlF}^{2+}$ может рассматриваться как «псевдометалл», замещающий галлий-68 и другие радиометаллы в структуре БХА, этот подход к радиофторированию был быстро применен не только к $[^{18}\text{F}]\text{AlF-NOTA-OC}$, но и синтезу многих важнейших РФЛП на основе ^{68}Ga (см. обзоры [10, 103]).

Радиотрейсеры для диагностики рака предстательной железы (РПЖ)

Галлий-68. Революционным этапом радиофармацевтики галлия-68 было создание радиотрейсеров, специфичных к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА) (prostate specific membrane antigen, PSMA). Молекула ПСМА, экспрессируемая в эпителии выводных канальцев ткани предстательной железы (а также в проксимальных канальцах почек, в слюнных, слезных железах, печени, селезенке, тонкой кишке и симпатических ганглиях), оказалась удобной мишенью для визуализации РПЖ. Она представляет собой интегрированный мембранный протеин, состоящий из 750 аминокислот (100–120 кДа) с интрацеллюлярным, интрамембранным и экстрацеллюлярным

доменами. В 2012 г. группой ученых из Гейдельберга (Германия) [104] был разработан радиотрейсер $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-Glu-urea-Lys(Ahx)-HBED-CC}$ ($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DKFZ-11}$) или ($[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$) (схема 5), являющийся ингибитором ПСМА, связывающимся с экстрацеллюлярным доменом. В рекордные сроки $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ прошел путь от разработки и первых исследований на пациентах [105] до клинического применения. Реакция хелатирования радионуклида с предшественником HBED-CC-PSMA-11 (5 мкг) протекает при комнатной температуре в течение 15 мин, для синтеза радиотрейсера имеются и наборы реагентов [38, 106]. Мультицентровое исследование подтвердило исключительные диагностические свойства $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ для выявления как первичных опухолевых очагов, так и единичных, находящихся в лимфоузлах, и множественных метастазов скелета, а также рецидива РПЖ при очень низких (0.2 нг/мл) уровнях ПСА, что невозможно с классическим РФЛП для ПЭТ – $[^{18}\text{F}]\text{фторметилхолином}$. По данным ПЭТ-КТ исследования 1007 пациентов, частота обнаружения биохимического рецидива достигала 79.5% [107]. В рамках концепции тераностики получен и радиотерапевтический агент $[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA-17}$, содержащий DOTA для хелатирования радиометалла, успешно применяемый для радиотерапии пациентов с кастрационно-резистентным неоперабельным раком предстательной железы (КРПЖ) с метастазом в кости, резистентным к гормональной и химиотерапии. Кроме того, для целей диагностики и терапии был разработан DOTAGA-конъюгированный радиотрейсер DOTAGA-(D-I-Tyr)FK(Sub-Lys-Urea-Glu) (PSMA I&T, от «Imaging and therapy»), где DOTAGA – 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-(глютаминивая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота) [108]. Подробное обсуждение этапов разработки и клинического применения меченных галлием-68 PSMA агентов можно найти в обзорах [109, 110].

Фтор-18. Традиционно для ПЭТ диагностики РПЖ используются меченые фтором-18 производные холина, главным образом $[^{18}\text{F}]\text{фторметилхолин}$ [111], а также синтетическая аминокислота фторциклобутан-1-карбоновая кислота) [112]. Однако с появлением меченых галлием-68 ингибиторов PSMA, $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ – золотого стандарта для ПЭТ диагностики и мониторинга радиотерапии РПЖ –

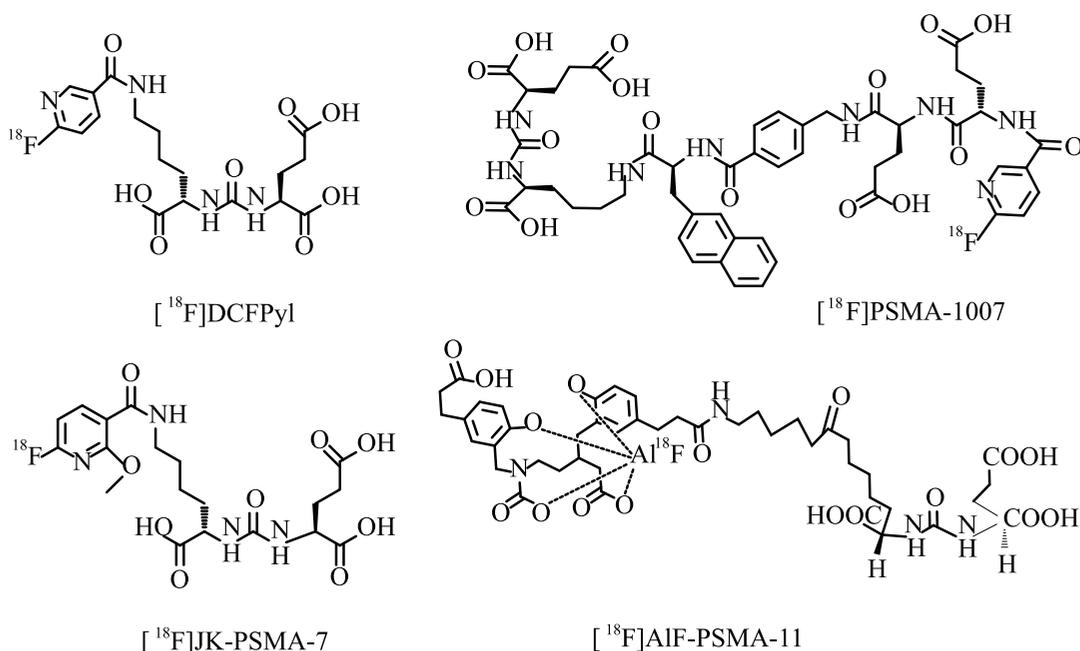


Схема 6. Структурные формулы меченных фтором-18 PSMA-агентов для диагностики РПЖ.

за достаточно короткий период были разработаны и PSMA агенты на основе фтора-18 [113, 114]. Так, в последних европейских рекомендациях по PSMA диагностике РПЖ [115] кроме двух вышеупомянутых РФЛП на основе галлия-68 представлены и три меченных фтором-18 агента [^{18}F]DCFPyL, [^{18}F]PSMA-1007 и [^{18}F]-rhPSMA-7 (схема 6), которые будут рассмотрены ниже.

Разработки первых PSMA радиотрейсеров, меченных фтором-18, были начаты уже в 2008 г. в университете Джона Хопкинса, Балтимор, США. Наиболее перспективным оказался [^{18}F]DCFPyL с высокой аффинностью к PSMA (K_i 1.1 нМ) [116], но достаточно сложным радиохимическим синтезом. Было показано, что ПЭТ с [^{18}F]DCFPyL позволяет эффективно выявлять метастазы РПЖ в лимфатические узлы, и, благодаря быстрому выведению из кровяного русла, даже те, которые находятся в непосредственной близости от кровеносных сосудов в области малого таза [117]. Широкое признание радиотрейсера началось лишь после разработки синтеза [^{18}F]DCFPyL методом прямого нуклеофильного радиофторирования (схема 7) и его автоматизации [118], обеспечившим приемлемый РХВ 23% (против 2.3% в работе [116]).

Сравнительное исследование пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ показало, что [^{18}F]DCFPyL выявляет больше метастаз (lesions), чем [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 [119]. Клинические испытания группы 135 пациентов с рецидивом, но очень низким уровнем ПСА (0.5–1 нг) показали 78%-ную выявляемость [120], что существенно выше по сравнению с [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 (57%) [120]. Это указывает на высокую чувствительность и перспективность применения [^{18}F]DCFPyL. Добавлением одной метокси группы в положение 2 пиридинового кольца получен [^{18}F]JK-PSMA-7 (схема 6) [121], преимуществом которого является высокое накопление в неоплазме, что дает возможность детектирования малых очагов метастазов при биохимическом рецидиве КРРПЖ с низким уровнем ПСА [122]. Однако сложный двухстадийный синтез с очисткой полупрепаративной ВЭЖХ снижает интерес к его клиническому использованию.

Радиотрейсером, занявшим прочное место в клинической практике, является [^{18}F]PSMA-1007 [123], близкий по структуре тераностическому агенту PSMA-617 (схема 6). Синтез [^{18}F]PSMA-1007 включает всего одну стадию (прямое ароматическое нуклеофильное радиофторирование коммерчески доступного предшественника) с очисткой радиотрейсера методом твердофазной экстракции; он

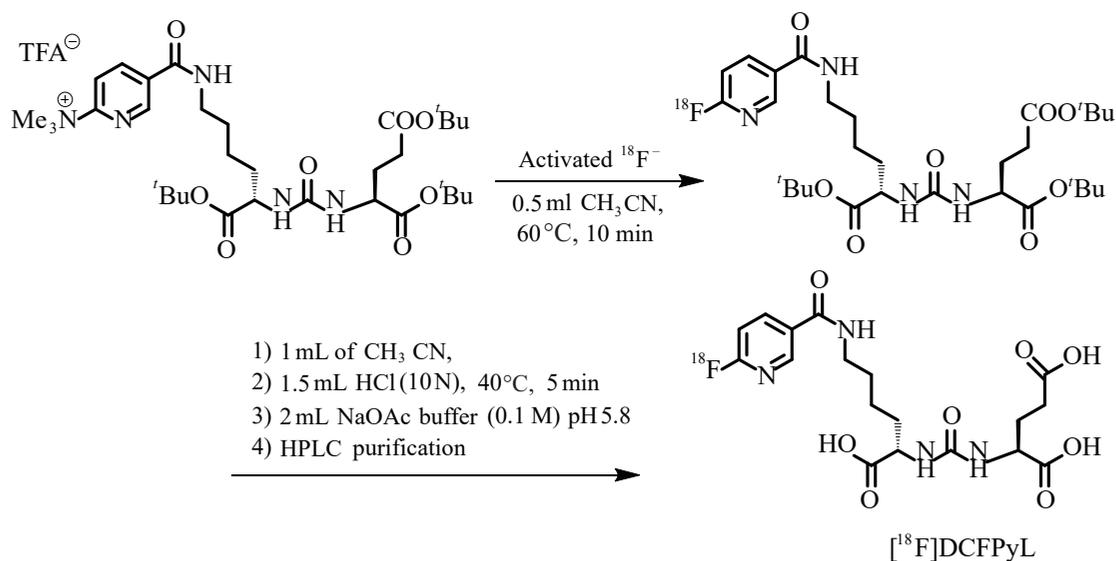


Схема 7. Синтез [¹⁸F]DCFPyL методом прямого нуклеофильного радиофторирования [118].

автоматизирован на практически всех известных модулях синтеза РФЛП для ПЭТ, включая кассетные [124]. Радиохимический выход варьирует в зависимости от типа модуля и в среднем составляет 50–55% при времени синтеза 35 мин. Получение [¹⁸F]F-PSMA-1007 в отсутствие циклотрона (с использованием поставляемого [¹⁸F]фторида) описано в работе [125]. Радиохимический выход составил $47.8 \pm 8.9\%$ ($n = 30$, без поправки на распад) на модуле кассетного типа AllInOne, TRASISSA, Бельгия, что позволило получить 18 ГБк [¹⁸F]F-PSMA-1007. ПЭТ исследованиям с [¹⁸F]PSMA-1007 посвящено огромное множество работ, в том числе и сравнению как с [¹⁸F]DCFPyL, так и [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11, результаты которых подробно обсуждаются в обзоре [113]. В целом все три радиотрейсера обеспечивают высокое качество диагностики РПЖ; основные различия заключаются в накоплении в «нетаргетных» органах и тканях и в выводящих путях. Так, преимуществом [¹⁸F]PSMA-1007 является низкое удерживание в мочевыводящей системе, что важно для визуализации метастазов в близлежащих областях [126]. Ввиду медленной кинетики накопления [¹⁸F]DCFPyL и [¹⁸F]PSMA-1007 сканирование необходимо начинать на 120 мин после инъекции РФЛП, что неудобно для пациентов.

Последний из РФЛП, перечисленный в Европейских рекомендациях [115], представляет собой недавно разработанный немецкими учеными гибри-

дный PSMA ингибитор, [¹⁸F]rhPSMA-7, состоящий из хелатора DOTAGA и включающий сайт распознавания PSMA на основе EuE с дополнительным свободным карбоксилатом лизина (схема 8) [127]. В качестве радиоактивной метки может быть независимо выбран либо фтор-18, либо галлий-68, что позволяет гибко управлять потоком пациентов. Молекула [¹⁸F]rhPSMA-7 содержит SiFA-акцептор для введения фтора-18 реакцией изотопного обмена, протекающего в присутствии криптофикса в качестве МФК и щавелевой кислоты в качестве основания; радиохимический выход в автоматизированном синтезе превышает 50% [128]. Радиотрейсер демонстрирует отличные диагностические характеристики, но немногочисленные результаты ПЭТ исследований пациентов получены пока только его разработчиками [129].

Среди меченых фтором-18 PSMA-агентов, находящихся в стадии доклинических испытаний (см. обзоры [113, 114]), следует отметить [¹⁸F]AlF-PSMA-11 [130], который получают простым и удобным путем хелатирования катиона монофторида алюминия [¹⁸F]AlF²⁺ хелатором HBED-CC [131].

В целом выбор PSMA агента для клинических ПЭТ исследований РПЖ зависит не только от его туморотропных характеристик, но и от сложности производства, стоимости клинической дозы и логистики, особенно при большом потоке пациентов. Стоимость производства РФЛП зависит от многих

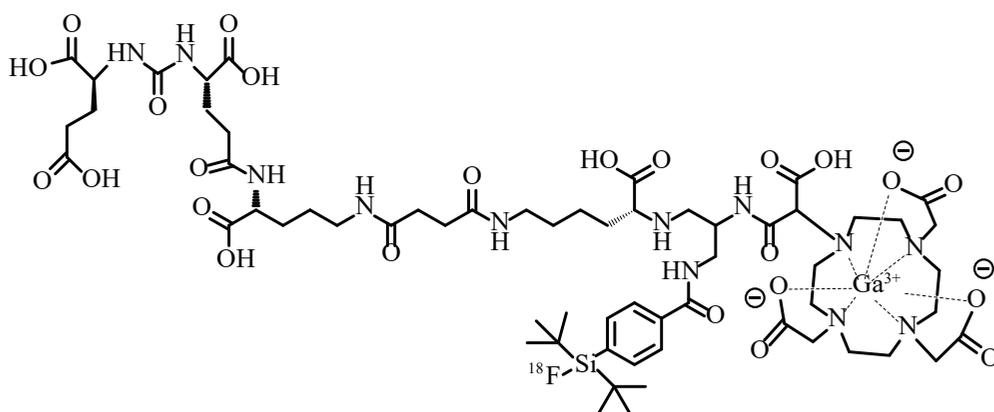


Схема 8. Структурная формула $[^{18}\text{F}]\text{rhPSMA-7}$.

факторов и сильно отличается у различных производителей. В качестве примера можно привести данные работы [132], где рассчитана стоимость единичного ПЭТ/КТ исследования с $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$: 30 евро (вводимая активность 259 МБк) и ПЭТ/КТ исследования с $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$: 275 Евро в первые 7 недель работы генератора или 583 Евро в последние 7 недель работы генератора (вводимая доза 154 МБк). Столь высокая стоимость $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$ обусловлена огромной ценой генераторов «фармацевтического качества» на Западе; в России цена «обнинского» генератора существенно ниже. Кроме того, при расчете стоимости циклотронных РФЛП должны учитываться и капитальные вложения в циклотрон и инфраструктуру.

*Туморотропные РФЛП на основе
FAP – ингибитора белка активации
фибробластов (FAP)*

В 2019 г. группой ученых из Гейдельберга (Германия) предложен принципиально новый класс РФЛП для ПЭТ-КТ диагностики опухолей на основе ингибитора белка активации фибропластов FAP (fibroblast activation protein) $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAP}$ [133]. FAP экспрессируется в фибробластах, которые сами по себе не являются злокачественными, но составляют микроокружение любой опухоли и участвуют в процессах, способствующих развитию рака: ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенезе, иммуносупрессии, резистентности к химиотерапии [134]. Поскольку FAP практически отсутствует в большинстве органов в норме, он

представляет собой универсальную мишень для визуализации микроокружения практически любой опухоли. Это было подтверждено уже в первых ПЭТ исследованиях пациентов с $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAP}$ -02 и 04 (радионуклид конъюгирован в DOTA), где высокое накопление радиотрейсера детектировано в 28 типах опухолей [135, 136]. На основании этих и последующих работ многими авторами высказывалась идея о том, что $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAP}$ может заменить $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ как универсального ПЭТ радиотрейсера для онкодиагностики, в особенности для опухолей с низкой скоростью гликолиза [137]. На основе $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAP}$ той же группой были получены и другие агенты, $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAP}$ -46 (схема 9, вверху) и $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAP}$ -74. Для целей радиотерапии используется тераностическая пара $[^{90}\text{Y}/^{68}\text{Ga}]\text{Y/Ga-FAP}$, где радионуклид хелатирован с DOTA [138]. В то же время в $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAP}$ -74 радионуклид конъюгирован с NOTA – БХА, способным хелатировать и фтор-18 в виде катиона $[^{18}\text{F}]\text{AlF}_2^+$ [10]. Хелатирование галлия-68 с NOTA протекает в течение 15 мин при комнатной температуре, после чего $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAP}$ -74 выделяют очисткой на картриджах [139]. Синтез $[^{18}\text{F}]\text{AlF-FAP}$ -74 проводят по стандартной технологии через образование $[^{18}\text{F}]\text{AlF}_2^+$ в присутствии хлорида алюминия (схема 9, внизу); радиохимический выход составляет 38% [140]. Оба радиотрейсера обеспечивают высококонтрастные ПЭТ изображения опухолей легких, а возможность получения одного и того же РФЛП с двумя радионуклидами позволяет гибко планировать график ПЭТ исследований при большом потоке пациентов [139].

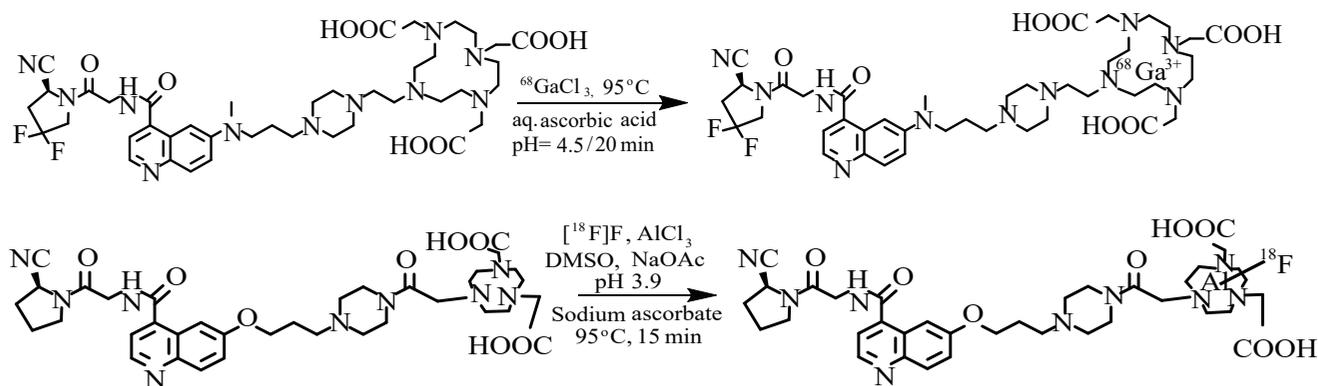


Схема 9. Радиохимический синтез $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-46}$ (вверху) и $[^{18}\text{F}]\text{AlF-FAPI-74}$ (внизу).

Перспективы применения и разработки новых меченых фтором-18 FAPI-агентов подробно обсуждаются в обзоре [141].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование двух конкурирующих радионуклидов – фтора-18 и галлия-68 – предоставляет огромные возможности для ПЭТ диагностики различных заболеваний, прежде всего онкологических, с использованием широкого спектра РФЛП. Тенденциями последних лет является более широкое использование циклотронных методов производства ^{68}Ga , традиционно получаемого из изотопного генератора, а также синтез ключевых РФЛП с применением наборов реагентов. Благодаря разработке новых подходов к радиофторированию для большинства радиотрейсеров на основе галлия-68 получены альтернативные РФЛП, меченные фтором-18, производимые в мультидозовых количествах. Гибкое использование генератора галлия и циклотрона для производства идентичных туморотропных РФЛП на основе ^{68}Ga и ^{18}F в рамках одного ПЭТ центра или клиники является наиболее эффективным как с точки зрения стоимости клинической дозы, так и доступа большего количества пациентов к современным ПЭТ технологиям.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки РФ для ИМЧ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hamacher K., Coenen H.H., Stöcklin G. // J. Nucl. Med. 1986. Vol. 27, N 2. P. 235–238.
2. Coenen H.H., Ermert J. // Clin. Transl. Imaging. 2018. Vol. 6. P. 169–193.
3. Coenen H.H., Elsinga P.H., Iwata R., Kilbourn M.R., Pillai M.R., Rajan M.G., Wagner H.N. Jr, Zaknun J.J. // Nucl. Med. Biol. 2010. Vol. 37. P. 727–740.
4. Van der Born D., Pees A., Poot A.J., Orru R.V.A., Windhorst A.D., Vugts D.J. // Chem. Soc. Rev. 2017. Vol. 46, N 15. P. 4709–4773.
5. Sahnoun S., Conen P., Mottaghy F.M. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2020. Vol. 47. P. 2944–2946.
6. Sanchez-Crespo A. // Appl. Radiat. Isot. 2013. Vol. 76. P. 55–62.
7. Tan T.H., Boey C.Y., Lee B.N. // Nucl. Med. Mol. Imaging. 2018. Vol. 52, N 2. P. 119–124.
8. Afshar-Oromieh A., Avtzi E., Giesel F.L., Holland-Letz T., Linhart H.G., Eder M., Eisenhut M., Boxler S., Hadaschik B.A., Kratochwil C., Weichert W., Kopka K., Debus J., Haberkorn U. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015. Vol. 42. P. 197–209.
9. Zhao L., Chen J., Pang Y., Fu K., Shang Q., Wu H., Sun L., Lin Q., Chen H. // Theranostics. 2022. Vol. 12, N 4. P. 1557–1569.
10. Archibald S.J., Allott L. // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2021. Vol. 6, N 1. P. 30.

11. Turner J.H. // Br. J. Radiol. 2018. Vol. 91, N 1091. Article 20170893.
12. Красикова Р.Н. // Радиохимия. 2019. Т. 61, N 6. С. 453–463.
13. Krasikova R.N., Aliev R.A., Kalmykov S.N. // Mendeleev Comm. 2016. Vol. 26. P. 85–94.
14. Eberl S., Eriksson T., Svedberg O., Norling J., Henderson D., Lam P., Fulham M. // Appl. Radiat. Isot. 2012. Vol. 70, N 6. P. 922–930.
15. Krasikova R. // Curr. Org. Chem. 2013. Vol. 17. P. 2097–2107.
16. Barnes C., Nair M., Aboagye E.O., Archibald S.J., Allott L. // React. Chem. Eng. 2022. Vol. 7. P. 2265–2279.
17. Hess E., Blessing G., Coenen H.H., Qaim S.M. // Appl. Radiat. Isot. 2000. Vol. 52, N 6. P. 1431–1440.
18. Krasikova R.N. // Molecules. 2020. Vol. 25, N 19. P. 4365.
19. Taïeb D., Imperiale A., Pacak K. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2016. Vol. 43. P. 1187–1189.
20. Greene M.W., Tucker W.D. // Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1961. Vol. 12. P. 62–63.
21. Ларенков А.А., Кодина Г.Е., Брускин А.Б. // Мед. радиология и радиац. безопасн. 2011. Т. 560, № 5. С. 56–73.
22. Velikyán I. // Molecules. 2015. Vol. 20. P. 12913–12943.
23. Rösch F. // Appl. Radiat. Isot. 2013. Vol. 76. P. 24–30.
24. Кодина Г.Е., Красикова Р.Н. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины. М.: МЭИ, 2014.
25. Nelson B.J.B., Andersson J.D., Wuest F., Spreckelmeyer S. // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2022. Vol. 7, N 1. P. 27.
26. Кодина Г.Е., Козлова М.Д., Краснов Н.Н., Малинин А.Б., Севастьянов Ю.Г., Севастьянова А.С., Разбаш А.А., Шарыгин Л.М. Патент РФ № 2126271. Приоритет от 14.05.1998; per. 20.02.1999 // Б.И. 1999. № 5.
27. Razbash A.A., Sevastianov Yu.G., Krasnov N.N., Leonov A.I., Pavlekhin V.E. Proc. 5th Int. Conf. on Isotopes 5ICI, Brussels, Belgium. Bologna: Medimond, 2005. P. 147–151.
28. Razbash A., Sevastianov Yu., Larenkov A., Bruskin A., Kodina G. // World J. Nucl. Med. 2013. Vol. 12, N 1. P. 87–94.
29. Zhernosekov K.P., Filosofov D.V., Baum R.P., Aschoff P., Bihl H., Razbash A.A., Jahn M., Jennewein M., Rösch F. // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48, N 10. P. 1741–1748.
30. Amor-Coarasa A., Schoendorf M., Meckel M., Vallabhajosula S., Babich J.W. // J. Nucl. Med. 2016. Vol. 57, N 9. P. 1402–1405.
31. Waterhouse N.N., Amor-Coarasa A., Nikolopoulou A., Babich J.W. // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2020. Vol. 5, N 1. P. 5.
32. Larenkov A.A., Bruskin A.B., Kodina G.E. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2015. Vol. 305, N 1. P. 147.
33. Boschi S., Lodi F., Malizia C., Cicoria G., Marengo M. // Appl. Radiat. Isot. 2013. Vol. 76. P. 38–45.
34. Yüksel D., Uğur A. // J. Label. Compds. Radiopharm. 2022. Vol. 65. N 10–11. P. 272–279.
35. <https://gerat13.com/modul-sinteza-68ga.html>
36. Chastel A., Vimont D., Claverol S., Zerna M., Bodin S., Berndt M., Chaignepain S., Hindié E., Morgat C. // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13, N 8. P. 1160.
37. Satpati D. // Bioconjugate Chem. 2021. Vol. 32. P. 430–447.
38. Lepareur N. // Front. Med. (Lausanne). 2022. Vol. 9. Article 12050. doi: 10.3389/fmed.2022.812050.
39. Rodnick M.E., Sollert C., Stark D., Clark M., Katsifis A., Hockley B.G., Parr D.C., Frigell J., Henderson B.D., Abghari-Gerst M., Piert M.R., Fulham M.J., Eberl S., Gagnon K., Scott P.J.H. // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2020. Vol. 5, N 1. P. 25.
40. Nelson B.J.B., Wilson J., Richter S., Duke M.J.M., Wuest M., Wuest F. // Nucl. Med. Biol. 2020. Vol. 80–81. P. 24–31.
41. Thisgaard H., Kumlin J., Langkjær N., Chua J., Hook B., Jensen M., Kassaian A., Zeisler S., Borjjan S., Cross M., Schaffer P., Dam J.H. // EJNMMI Radiopharm. Chem. 2021. Vol. 6, N 1. P. 1.
42. Svedjehed J., Pärnaste M., Gagnon K. // Nucl. Med. Biol. 2022. Vol. 104–105. P. 1–10.
43. Riga S., Cicoria G., Pancaldi D., Zagni F., Vichi S., Dassenno M., Mora L., Lodi F., Morigi M.P., Marengo M. // Phys. Med. 2018. Vol. 55. P. 116–126.
44. Pandey M.K., DeGrado T.R. // Curr. Radiopharm. 2021. Vol. 14. P. 325–339.
45. Zhuravlev F., Gulzar A., Falborg L. // Molecules. 2022. Vol. 27, N 23. P. 8377.
46. Becker K.V., Chernysheva M., Barnhart T.E., Gagnon K., Engle J.W. // Curr. Radiopharm. 2021. Vol. 14, N 4. P. 315–324.
47. Bratteby K., Shalgunov V., Herth M. // ChemMedChem. 2021. Vol. 16. P. 2612–2622.
48. Krasikova R.N., Orlovskaya V.V. // Appl. Sci. 2022. Vol. 12, N 1. P. 321.

49. Lewis D.Y., Soloviev D., Brindle K.M. // *Cancer J.* 2015. Vol. 21. P. 129–136.
50. Peterson T.E., Manning H.C. // *J. Nucl. Med. Technol.* 2009. Vol. 37. P. 151–161.
51. Орловская В.В., Федорова О.С., Красикова Р.Н. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. №. 7. С. 1519–1535.
52. Werner J.M., Lohmann P., Fink G.R., Langen K.J., Galldiks N. // *Molecules.* 2020. Vol. 25, N 6. P. 1471.
53. Langen K.J., Stoffels G., Filss K., Heinzl A., Stegmayr K., Lohmann P., Willuweit A., Neumaier B., Mottaghy F.M., Galldiks M. // *Methods.* 2017. Vol. 130. P. 124–134.
54. Скворцова Т.Ю., Савинцева Ж.И., Захс Д.В., Тюрин Р.В., Гурчин А.Ф., Холявин А.И., Трофимова Т.Н. // *Лучевая диагностика и терапия.* 2021. Т. 12. С. 49–58.
55. Yang Z., Xiong C., Zhang R., Zhu H., Li C. // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012. Vol. 2, N 4. P. 499–507.
56. Burchardt C., Riss P.J., Zoller F., Maschauer S., Prante O., Kuwert T., Roesch F. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19, N 13. P. 3498–3501.
57. Shetty D., Jeong J.M., Ju C.H., Lee Y.S., Jeong S.Y., Choi J.Y., Yang B.Y., Lee D.S., Chung J.K., Lee M.C. // *Nucl. Med. Biol.* 2010. Vol. 37, N 8. P. 893–902.
58. Ogawa K., Saji H. // *Int. J. Mol. Imaging.* 2011. Vol. 2011. Article 537687.
59. Кодина Г.Е., Мальшиева А.О., Клементьева О.Е. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2016. Т. 65, N 2. С. 350–362.
60. Araz M., Aras G., Küçük Ö.N. // *J. Bone Oncol.* 2015. Vol. 4, N 3. P. 92–97.
61. Blau M., Nagler W., Bender M.A. // *J. Nucl. Med.* 1962. Vol. 3. P. 332–334.
62. Dadgar H., Norouzbeigi N., Jokar N., Zareizadeh J., Gholamrezanezhad A., Ahmadzadehfar H., Abbaszadeh M., Assadi M. // *World J. Nucl. Med.* 2022. Vol. 21, N 1. P. 1–8.
63. Ota N., Kato K., Iwano S., Ito S., Abe S., Fujita N. // *Br. J. Radiol.* 2014. Vol. 87. Article 20130444.
64. Meckel M., Bergmann R., Miederer M., Roesch F. // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2017. Vol. 1, N 1. P. 14.
65. Passah A., Tripathi M., Ballal S., Yadav M.P., Kumar R., Roesch F., Meckel M., Sarathi Chakraborty P., Bal C. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. Vol. 44. P. 41–49.
66. Тищенко В.К., Петриев В.М., Завестовская И.Н., Иванов С.А., Каприн А.Д. // *Радиация и риск.* 2020. Т. 29, N 1. С. 102–119.
67. Fellner M., Baum R.P., Kubicek V., Hermann P., Lukes I., Prasad V., Rosch F. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010. Vol. 37, N 4. P. 834.
68. Guleria M., Das T., Amirdhanayagam J., Shinto A.S., Kamaleswaran K.Km., Pandian A., Sarma H.D., Dash A. // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2019. Vol. 34, N 2. P. 67–75.
69. Meckel M., Nauth A., Timpe J., Zhernosekov K., Puranik A.D., Baum R.P., Rösch F. // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2015. Vol. 30. P. 94–99.
70. Holub J., Meckel M., Kubíček V., Rösch F., Hermann P. // *Contrast Media Mol. Imaging.* 2015. Vol. 10. P. 122–134.
71. Meisenheimer M., Kürpig S., Essler M., Eppard E. // *Molecules.* 2020. Vol. 25, N 13. P. 2988.
72. Митрофанов Ю.А., Марук А.Я., Ларенков А.А., Кодина Г.Е., Лунёв А.С., Лунёва К.А., Клементьева О.Е., Цебрикова Г.С., Баулин В.Е., Рагулин В.В., Цивадзе А.Ю. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90, N 3. С. 409–417.
73. Лунёв А.С., Клементьева О.Е., Лунёва К.А., Жукова М.В., Мальшиева А.О. // *Саратов. научно-мед. журн.* 2017. Т. 13, N 4. С. 886–891.
74. Breeman W.A., de Blois E., Sze Chan H., Konijnenberg M., Kwekkeboom D.J., Krenning E.P. // *Semin. Nucl. Med.* 2011. Vol. 41, N 4. P. 314–321.
75. Gabriel M., Decristoforo C., Kandler D., Dobrozemsky G., Heute D., Uprimny C., Kovacs P., Von Guggenberg E., Bale R., Virgolini I.J. // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48, N 4. P. 508–518.
76. Hennrich U., Benešová M. // *Pharmaceuticals.* 2000. Vol. 13, N 3. P. 38.
77. Bozkurt M.F., Virgolini I., Balogova S., Beheshti M., Rubello D., Decristoforo C., Ambrosini V., Kjaer A., Delgado-Bolton R., Kunikowska J., Oyen W.J.G., Chiti A., Giammarile F., Sundin A., Fanti S. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. Vol. 44, N 9. P. 1588–1601.
78. Buchmann I., Henze M., Engelbrecht S., Eisenhut M., Runz A., Schäfer M. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007. Vol. 34, N 10. P. 1617–1626.
79. Krebs S., Pandit-Taskar N., Reidy D., Beattie B.J., Lyashchenko S.K., Lewis J.S., Bodei L., Weber W.A., O'Donoghue J.A. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019. Vol. 46, N 3. P. 677–685.
80. Ivanidze J., Roytman M., Lin E., Magge R.S., Pisapia D.J., Liechty B., Karakatsanis N., Ramakrishna R., Knisely J., Schwartz T.H., Osborne J.R., Pannullo S.C. // *J. Neuroimaging.* 2019. Vol. 29, N 5. P. 650–656.
81. Wan M.Y.S., Endozo R., Michopoulou S., Shortman R., Rodriguez-Juśto M., Menezes L., Yusuf S., Richards T.,

- Wild D., Waser B., Reubi J.C., Groves A. // *J. Nucl. Med.* 2017. Vol. 58, N 5. P. 774–780.
82. Spang P., Herrmann C., Roesch F. // *Sem. Nucl. Med.* 2016. Vol. 46, N 5. P. 373–394.
83. Seemann J., Waldron B., Parker D., Roesch F. // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2017. Vol. 1, N 1. P. 4.
84. Bucau M., Laurent-Bellue A., Poté N., Hentic O., Cros J., Mikail N., Rebours V., Ruszniewski P., Lebtahi R., Couvelard A. // *Neuroendocrinology.* 2018. Vol. 106, N 3. P. 274–282.
85. Panagiotidis E., Alshammari A., Michopoulou S., Skoura E., Naik K., Maragkoudakis E., Mohmaduvesh M., Al-Harbi M., Belda M., Caplin M.E., Toumpanakis C., Bomanji J. // *J. Nucl. Med.* 2017. Vol. 58, N 1. P. 91–96.
86. Garnett E.S., Firnau G., Nahmias C. // *Nature.* 1983. Vol. 305. P. 137–138.
87. Putzer D., Gabriel M., Kendler D., Henninger B., Knoflach M., Kroiss A., Vonguggenberg E., Warwitz B., Virgolini I.J. // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010. Vol. 54, N 1. P. 68–75.
88. Veenstra E.B., Brouwers A.H., de Groot D.J.A., Hofland J., Walenkamp A.M.E., Brabander T., Zandee W.T., Noordzij W. // *Eur. J. Hybrid Imaging.* 2022. Vol. 6, N 1. P. 12.
89. Patel M., Tena I., Jha A., Taieb D., Pacak K. // *Front. Endocrinol.* 2021. Vol. 29, N 12. Article 625312.
90. Waldmann C.M., Stuparu A.D., van Dam R.M., Slavik R. // *Theranostics.* 2019. Vol. 9, N 5. P. 1336–1347.
91. Wester H.J., Schottelius M., Scheidhauer K., Meisetschläger G., Herz M., Rau F.C., Reubi J.C., Schwaiger M. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003. Vol. 30. P. 117–122.
92. Schirmacher R., Bradtmöller G., Schirmacher E., Thews O., Tillmanns J., Siessmeier T., Buchholz H.G., Bartenstein P., Wängler B., Niemeyer C.M., Jurkschat K. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2006. Vol. 45, N 36. P. 6047–6050.
93. Mu L., Höhne A., Schubiger P.A., Ametamey S.M., Graham K., Cyr J.E., Dinkelborg L., Stellfeld T., Srinivasan A., Voigtmann U., Klar U. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2008. Vol. 47, N 26. P.4922–4925.
94. Gower-Fry L., Kronemann T., Dorian A., Pu Y., Jaworski C., Wängler C., Bartenstein P., Beyer L., Lindner S., Jurkschat K., Wängler B., Bailey J.J., Schirmacher R. // *Pharmaceuticals (Basel).* 2021. Vol. 20, N 14. P. 701.
95. Lindner S., Simmet M., Gildehaus F.J., Jurkschat K., Wängler C., Wängler B., Bartenstein P., Schirmacher R., Ilhan H. // *Nucl. Med. Biol.* 2020. Vol. 88–89. P. 86–95.
96. Wängler C., Beyer L., Bartenstein P., Wängler B., Schirmacher R., Lindner S. // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2022. Vol. 7. N 1. P. 22.
97. Laverman P., McBride W.J., Sharkey R.M., Eek A., Joosten L., Oyen W.J., Goldenberg D.M., Boerman O.C. // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 454–461.
98. Tshibangu T., Cawthorne C., Serdons K., Pauwels E., Gsell W., Bormans G., Deroose C.M., Cleeren F. // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2020. Vol. 5. P. 4.
99. Yu Q., Tan X., Li D., Shi B., Wu F., Xu D., Xue W., Wan Z. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2021. Vol. 328. P. 825–833.
100. Pauwels E., Cleeren F., Tshibangu T., Koole M., Serdons K., Dekervel J., Van Cutsem E., Verslype C., Van Laere K., Bormans G. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019. Vol. 46. P. 2398–2399.
101. Pauwels E., Cleeren F., Tshibangu T., Koole M., Serdons K., Dekervel J., Van Cutsem E., Verslype C., Van Laere K., Bormans G. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2020. Vol. 47. P. 3033–3046.
102. Hou J., Long T., He Z., Zhou M., Yang N., Chen D., Zeng S., Hu S. // *EJNMMI Res.* 2021. Vol. 11. P. 55.
103. Fersing C., Bouhleb A., Cantelli C., Garrigue P., Lisowski V., Guillet B. // *Molecules.* 2019. Vol. 24, N 16. P. 2866.
104. Eder M., Schäfer M., Bauder-Wüst U., Hull W.E., Wängler C., Mier W., Haberkorn U., Eisenhut M. // *Bioconjugate Chem.* 2012. Vol. 23, N 4. P. 688–697.
105. Afshar-Oromieh A., Malcher M., Eder M., Eisenhut M., Linhart B., Hadaschik T., Holland-Letz F., Giesel C., Kratochwil S., Haufe U., Haberkorn C., Zechmann C. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013. Vol. 40. P. 486–495.
106. Kurash M.M., Gill R., Khairulin M., Harbosh H., Keidar Z. // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. Article 3109.
107. Afshar-Oromieh A., Holland-Letz T., Giesel F.L., Kratochwil C., Mier W., Haufe S., Debus N., Eder M., Eisenhut M., Schäfer M., Neels O., Hohenfellner M., Kopka K., Kauczor H.U., Debus J., Haberkorn U. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. Vol. 44, N 8. P. 1258–1268.
108. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J., Baum R.P., Yildiz A., Beykan S., Kulkarni H.R., Lassmann M., Klette I., Eiber M., Schwaiger M., Wester H.J. // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56, N 8. P. 1169–1176.
109. Ларенков А.А., Кодина Г.Е. // *Мед. радиология и радиац. безопасн.* 2017. Т. 62, № 6. С. 58–73.

110. Rowe S.P., Gorin M.A., Allaf M.E., Pienta K.J., Tran P.T., Pomper M., Ross A.E., Cho S.Y. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016. Vol. 19. P. 223–230.
111. Urso L., Rocca G.C., Borgia F., Lancia F., Malorgio A., Gagliano M., Zanetto M., Uccelli L., Cittanti C., Ippolito C., Evangelista L., Bartolomei M. // *Bio-medicines.* 2022. Vol. 10, N 10. P. 2463.
112. Bach-Gansmo T., Nanni C., Nieh P.T., Zanoni L., Bogsrud T.V., Sletten H., Korsan K.A., Kieboom J., Tade F.I., Odewole O., Chau A., Ward P., Goodman M.M., Fanti S., Schuster D.M., Willoch F. // *J. Urol.* 2017. Vol. 197, N 3. Pt 1. P. 676–683.
113. Werner R.A., Derlin T., Lapa C., Sheikbahaei S., Higuchi T., Giesel F.L., Behr S., Drzezga A., Kimura H., Buck A.K., Bengel F.M., Pomper M.G., Gorin M.A., Rowe S.P. // *Theranostics.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 1–16.
114. Piron S., Verhoeven J., Vanhove C., De Vos F. // *Nucl. Med. Biol.* 2022. Vol. 106–107. P. 29–51.
115. Fendler W.P., Eiber M., Beheshti M., Bomanji J., Calais J., Ceci F., Cho S.Y., Fanti S., Giesel F.L., Goffin K., Haberkorn U., Jacene H., Koo P.J., Kopka K., Krause B.J., Lindenberg L., Marcus C., Mottaghy F.M., Oprea-Lager D.E., Osborne J.R., Pierr M., Rowe S.P., Schöder H., Wan S., Wester H.J., Hope T.A., Herrmann K. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2023. Vol. 50, N 5. P. 1466–1486.
<https://doi.org/10.1007/s00259-022-06089-w>
116. Chen Y., Pullambhatla M., Foss C.A., Byun Y., Nimmagadda S., Senthamizhchelvan S., Sgouros G., Mease R.C., Pomper M.G. // *Clin. Cancer. Res.* 2011. Vol. 17, N 24. P. 7645–7653.
117. Szabo Z., Mena E., Rowe S.P. // *Mol. Imaging Biol.* 2015. Vol. 17. P. 565–574.
118. Bouvet V., Wuest M., Jans H-S., Janzen N., Genady A.R., Valliant J.F., Francois Benard F., Wuest F. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Res.* 2016. Vol. 6. P. 40.
119. Dietlein M., Kobe C., Kuhnert G., Stockter S., Fischer T., Schomäcker K., Schmidt M., Dietlein F., Zlatopolskiy B.D., Krapf P., Richarz R., Stephan Neubauer S., Drzezga A., Neumaier B. // *Mol. Imaging Biol.* 2015. Vol. 17. P. 575–584.
120. Rousseau E., Wilson D., Lacroix-Poisson F., Krauze A., Chi K., Gleave M., McKenzie M., Tyldesley S., Goldenberg S.L., Bénard F. // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60, N 11. P. 1587–1593.
121. Zlatopolskiy B.D., Endepols H., Krapf P., Guliyev M., Urusova E.A., Richarz R., Hohberg M., Dietlein M., Drzezga A., Neumaier B. // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60, N 6. P. 817–823.
122. Dietlein F., Hohberg M., Kobe C., Zlatopolskiy B.D., Krapf P., Endepols H., Täger P., Hammes J., Heidenreich A., Neumaier B., Drzezga A., Dietlein M. // *J. Nucl. Med.* 2020. Vol. 61, N 2. P. 202–209.
123. Giesel F.L., Cardinale J., Schäfer M., Neels O., Benešová M., Mier W., Haberkorn U., Kopka K., Kratochwil C. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016. Vol. 43, N 10. P. 1929–1930.
124. Cardinale J., Martin R., Remde Y., Schäfer M., Hienzsch A., Hübner S., Zerges A.M., Marx H., Hesse R., Weber K., Smits R., Hoepfing A., Müller M., Neels O.C., Kopka K. // *Pharmaceuticals (Basel).* 2017. Vol. 10, N 4. P. 77.
125. Di Iorio V., Boschi S., Sarnelli A., Cuni C., Bianchini D., Monti M., Gorgoni G., Paganelli G., Matteucci F., Masini C. // *Pharmaceuticals (Basel).* 2021. Vol. 14, N 7. P. 599.
126. Giesel F.L., Knorr K., Spohn F., Will L., Maurer T., Flechsig P., Neels O., Schiller K., Amaral H., Weber W.A., Haberkorn U., Schwaiger M., Kratochwil C., Choyke P., Kramer V., Kopka K., Eiber M. // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60, N 3. P. 362–368.
127. Wurzer A., Di Carlo D., Schmidt A., Beck R., Eiber M., Schwaiger M., Wester H.-J. // *J. Nucl. Med.* 2020. Vol. 61. P. 735–742.
128. Wurzer A., Di Carlo D., Herz M., Richter A., Robu S., Schirrmacher R., Mascarini A., Weber W., Eiber M., Schwaiger M., Wester H.J. // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2021. Vol. 6, N 1. P. 4.
129. Oh S.W., Wurzer A., Teoh E.J., Oh S., Langbein T., Krönke M., Herz M., Kropf S., Wester H.J., Weber W.A., Eiber M. // *J. Nucl. Med.* 2020. Vol. 61, N 5. P. 702–709.
130. Malik N., Baur B., Winter G., Reske S.N., Beer A.J., Solbach C. // *Mol Imaging Biol.* 2015. Vol. 17, N 6. P. 777–785.
131. Antuganov D.O., Nadporojskii M.A., Kondratenko Yu.A. // *Mendeleev Commun.* 2022. Vol. 32. P. 408–415.
132. Maisto C., Aurilio M., Morisco A., de Marino R., Buonanno Recchimuzzo M.J., Carideo L., D'Ambrosio L., Di Gennaro F., Esposito A., Gaballo P. et al. // *Molecules.* 2022. Vol. 27, N 12. P. 3862.
133. Loktev A., Lindner T., Mier W., Debus J., Altmann A., Jäger D., Giesel F., Kratochwil C., Barthe P., Roumestand C., Haberkorn U. // *J. Nucl. Med.* 2018. Vol. 59. P. 1423–1429.
134. Zhao L., Chen J., Pang Y., Fu K., Shang Q., Wu H., Sun L., Lin Q., Chen H. // *Theranostics.* 2022. Vol. 12, N 4. P. 1557–1569.

135. *Giesel F.L., Kratochwil C., Lindner T., Marschalek M.M., Loktev A., Lehnert W., Debus J., Jäger D., Flechsig P., Altmann A., Mier W., Haberkorn U.* // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60, N 3. P. 386–392.
136. *Kratochwil C., Flechsig P., Lindner T., Abderrahim L., Altmann A., Mier W., Adeberg S., Rathke H., Röhrich M., Winter H., Plinkert P.K., Marme F., Lang M., Kauczor H.U., Jäger D., Debus J., Haberkorn U., Giesel F.L.* // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60, N 6. P. 801–805.
137. *Hicks R.J., Roselt P.J., Kallur K.G., Tothill R.W., Mileskin L.* // *J. Nucl. Med.* 2021. Vol. 62, N 3. P. 296–302.
138. *Nader M., Valla D.F., Vriamont C., Masset J., Pacelli A., Herrmann K., Zarrad F.* // *Nucl. Med. Biol.* 2022. Vol. 110–111. P. 37–44.
139. *Giesel F.L., Adeberg S., Syed M., Lindner T., Jiménez-Franco L.D., Mavriopoulou E., Staudinger F., Tonndorf-Martini E., Regnery S., Rieken S. et al.* // *J. Nucl. Med.* 2021. Vol. 62, N 2. P. 201–207.
140. *Naka S., Watabe T., Lindner T., Cardinale J., Kurimoto K., Moore M., Tatsumi M., Mori Y., Shimosegawa E., Valla F. Jr., Kato H., Giesel F.L.* // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2021. Vol. 6, N 1. P. 28.
141. *Lindner T., Altmann A., Giesel F., Kratochwil C., Kleist C., Krämer S., Mier W., Cardinale J., Kauczor H.U., Jäger D., Debus J., Haberkorn U.* // *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2021. Vol. 6, N 1. P. 26.