

^{99m}Tc-ПСМА – радіонуклідна візуалізація раку передміхурової залози: інноваційне діагностичне направлення в ядерній медицині

**П.О.Король^{1,2}, М.М.Ткаченко¹,
А.Ю. Волошин²**

Національний медичний
університет імені О.О. Богомольця¹,
м. Київ, Україна
Київська міська клінічна лікарня № 12²,
м. Київ, Україна

Вступ

Рак передміхурової залози (РПЗ) є найпоширенішим видом раку серед чоловіків у всьому світі, що призводить до зростання показників захворюваності та смертності. На сучасному етапі діагностичні методи візуалізації РПЗ (УЗД, сцинтиграфія кісток та комп'ютерна томографія (КТ)) з успіхом застосовуються з метою первинної діагностики, стадіювання та рестадіювання РПЗ, а також для виявлення (біохімічного) рецидивуючого захворювання. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) та інноваційні методи діагностики, такі як дифузійно-зважена МРТ (DWI) або динамічна контрастна МРТ (DCE-MRI), що дозволяють функціонально оцінити захворювання, також набувають все більшої актуальності для візуалізації РПЗ [23]. Незважаючи на те, що метод радіонуклідної візуалізації – позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) / КТ з [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозою (ФДГ) – забезпечує високу чутливість для виявлення пухлинних уражень при численних злоякісних пухлинах, ця методика є неспецифічною для рестадіювання РПЗ, оскільки велика частка РПЗ показує обмежене поглинання [¹⁸F]-ФДГ [39]. Холін, мічений ¹¹C або ¹⁸F, є більш придатною альтернативою [¹⁸F]-ФДГ-ПЕТ/КТ і в даний час використовується в клініках, як ПЕТ-індикатор для рестадіювання РПЗ [46]. Холін є ключовим попередником біосинтезу фосфатидилхоліну, головного компонента клітинних мембран [3]. Підвищений рівень загального включення холіну спостерігався при ряді злоякісних пухлин [4]. Незважаючи на те, що ПЕТ/КТ з холіном можна застосовувати у пацієнтів на РПЗ у певних умовах, наприклад, для оцінки пацієнтів

з високим ризиком та рівнем ПСА, цей метод має обмежену чутливість для визначення початкової стадії, ураження лімфатичних вузлів, а також для повторної діагностики пацієнтів з біохімічним рецидивом РПЗ та рівнем ПСА <2 нг/мл [18]. Через відсутність чутливих методів візуалізації РПЗ дослідження зосереджені на розробці нових радіологічних індикаторів, що дозволяють з більшою чутливістю та специфічністю виявляти ураження РПЗ за допомогою ПЕТ [50].

Простат-специфічний мембранний антиген (ПСМА) – це інтегральний мембранний глікопротеїн II типу, який вперше був виявлений на клітинній лінії LNCaP передміхурової залози людини [6, 43]. ПСМА був визначений як гомолог білка N-ацетил-L-аспартил-L-глутамат пептидази I (NAALADase I або фолатна гідролаза I), білка, який активний в центральній нервовій системі, де розщеплює нейромедіатор N -Ацетил-1-аспартил-1-глутамат (NAAG) на N-ацетиласпартат (NAA) та глутамат [44]. В злоякісних тканинах ПСМА бере участь у ангиогенезі, оскільки виявлено, що підвищена експресія ПСМА спостерігається в стромі, що прилягає до неоваскулярних твердих пухлин [56]. Завдяки своїй селективній підвищеній експресії у місцевих ураженнях РПЗ (90-100 % випадків), уражених регіонарних лімфатичних вузлах та метастатичних вогнищах у кістках [24], ПСМА є надійним тканинним маркером для РПЗ і вважається ідеальною мішенню для терапевтичних застосувань [40].

Підвищена експресія ПСМА корелює із ступенем диференціювання пухлини, патологічною стадією, анеупloidністю та біохімічним рецидивуванням РПЗ. Експресія ПСМА регулюється в умовах, коли пухлини РПЗ стають

незалежними від андрогенів, що демонструє підвищену експресію ПСМА після антиандрогенної терапії до 100% випадків [82]. Ця характеристика робить дослідження з ПСМА особливо цінними, оскільки він має потенціал як ранній індикатор прогресування пухлинного процесу після андроген-депривативної терапії. Доведено, що підвищена експресія ПСМА є прогностичним фактором рецидиву захворювання [10].

Одним з перших візуалізуючих радіонуклідів, специфічно націлених на ПСМА, був ^{111}In -капромаб пендетід (Prostascint®), мічений ^{111}In анти-ПСМА [34]. Важливим обмеженням пендетіда капромаба є той факт, що він зв'язується з внутрішньоклітинним доменом ПСМА. Отже, пендетід капромаба зв'язується з життєздатними пухлинними клітинами після інтерналізації, або з вмираючими клітинами, що мають пошкоджені клітинні мембрани [7]. Через високий рівень неспецифічного поглинання і низьке співвідношення «пухлина/фон», застосування пендетіда ^{111}In -капромаба з метою візуалізації злоякісних новоутворень передміхурової залози залишалося досить обмеженим [13].

Згодом було розроблено високоафінні антитіла, що спрямовані проти позаклітинних епітопів ПСМА, таких як J415, J533 і J591 [9]. Було показано, що ^{111}In -J591, націлений на метастатичні ураження РПЗ в кістки і м'які тканини [73]; мічений ^{177}Lu J591 можна безпечно використовувати в радіоімунотерапії (РІТ), спрямованій проти мікрометастатичного РПЗ [33, 47]. Основними недоліками, що обмежують використання мобільних радіоактивно мічених моноклональних антитіл, в якості

тераностичних РФП, є їх відносно тривалий період напіввиведення з кровотоку (3-4 дні), погане проникнення в пухлину і низьке співвідношення пухлини до нормальної тканини, особливо на ранніх стадіях. Маленькі молекули, навпаки, демонструють швидку екстравазацію та дифузії в позасудинний простір і швидше очищення з судинного русла. Це призводить до високого контрасту між пухлиною і нормальною тканиною відразу після ін'єкції індикатора.

У пошуках індикаторів ПСМА з такими сприятливими характеристиками було оцінено модифіковані форми інгібіторів NAALAdase, які розроблялись для можливих нейропротективних ефектів при неврологічних розладах, таких як ALS [81], на предмет їх потенціального застосування для діагностики та лікування РПЗ. В серії доклінічних досліджень оцінено роль радіоактивно мічених маломолекулярних ПСМА-інгібуючих лігандів для візуалізації РПЗ людини з використанням різних радіонуклідів, таких як ^{11}C [63, 79], ^{18}F [45], ^{123}I [2], $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [70] та ^{68}Ga [1]. Сполуки, що використано в цих дослідженнях, можна класифікувати на три групи: (1) сполуки на основі сечовини, (2) фосфорамідати глутамату та (3) 2-(фосфінілметил) пентандіоеві кислоти [61] (рис. 1).

В цілому, ліганди ПСМА, що протестовані в цих доклінічних дослідженнях, показали високий пік поглинання пухлин передміхурової залози у мишей з експресуючими ПСМА. У попередні моменти часу контрастність була порушена через високий рівень кровотоку. З метою візуалізації цей часовий проміжок найкраще відповідає радіонуклідам з періодом напіввиведення 1-2 години (^{68}Ga або ^{18}F). В доклініч-

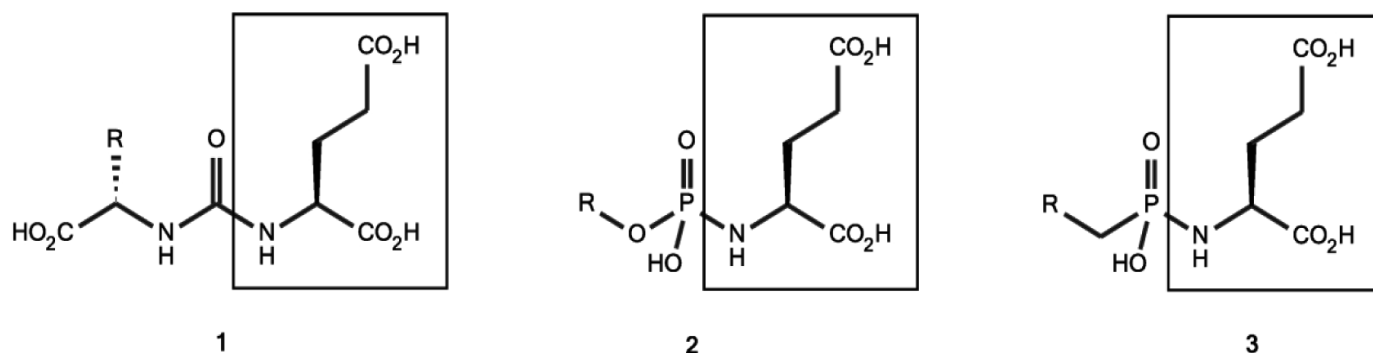


Рис. 1. Класифікація маломолекулярних інгібіторів ПСМА, що використовуються в (доклінічних та клінічних дослідженнях щодо РПЗ. 1 – гетеродимери на основі сечовини, 2 – фосфорамідати, 3 – (2-фосфінілметил) пентандіоеві кислоти [61].

них дослідженнях помітно зміни афінності та поглинання в пухлинах передміхурової залози, що спостерігались при змінах радіоіндикатору, хелатора та лінкера [22]. Було порівняно ліганди ПСМА з різною довжиною лінкера та показано, що збільшена довжина лінкера підвищує спорідненість до ПСМА та збільшує його поглинання в пухлинах [69]. Місце зв'язування для послідовності «глутамат-сечовина-лізин» пов'язане з тунельно-подібною ділянкою (~ 20 Å), і за допомогою довгого лінкера об'ємні хелатні метали знаходяться поза активним центром і не перешкоджають зв'язуванню з ним ПСМА [68]. Дослідження показали, що стратегічне розміщення (множинних) негативних зарядів у лінкерній області суттєво зменшувало затримку в нецільових тканинах [35]. Введення гідрофобних нафтильних груп суттєво збільшує поглинання в пухлині, в той час як утримання в нирках зменшується [49].

ПСМА став одним з найбільш широко досліджуваних та використовуваних мішеней для молекулярної візуалізації та радіолігандної терапії РПЗ. Через активну регуляцію РПЗ та низьку базальну експресію в непростатичних тканинах, а також пряму кореляцію між рівнями експресії ПСМА та незалежністю андрогенів, метастазуванням та прогресуванням РПЗ [19, 54], ПСМА є цінним молекулярним маркером.

Отже, інтенсивні зусилля спрямовуються на випробовування ПСМА для різних клінічних застосувань, починаючи від діагностичної візуалізації з використанням ОФЕКТ, ПЕТ, МРТ або оптичних методів до інноваційних терапевтичних та тераностичних концепцій [11].

Що стосується клінічної діагностичної візуалізації, то поле досліджень ПСМА було започатковане на основі ^{99m}Tc -MIP-1404 та ^{99m}Tc -MIP-1405 для ОФЕКТ [28, 67], а також ^{68}Ga -HBED-CC-Ah-Ahx-KuE (^{68}Ga -HBED-CC - ПСМА) [21] та аналогів з міткою ^{18}F -DCFBC [25, 36] та ^{18}F -DCFpyl [5] – для ПЕТ. Показано, що їх використання для гібридної візуалізації ПЕТ/КТ або ПЕТ/МРТ дозволяє виявляти первинний та рецидивуючий метастатичний РПЗ, навіть при дуже низьких рівнях ПСА, з більш високою чутливістю, специфічністю та точністю, ніж звичайні методи діагностичної візуалізації [8, 15].

Останнім часом було реалізовано кілька альтернативних терапевтичних підходів, що забезпечують універсальну молекулярну плат-

форму для маркування діагностичними (^{123}I / ^{124}I , ^{68}Ga) та терапевтичними радіонуклідами (^{131}I , ^{177}Lu). Початкові дані про ендорадіотерапевтичне застосування ^{131}I -MIP-1095 [60], ^{177}Lu -DKFZ-617 [37] та ^{177}Lu -ПСМА-I та T [27] у пацієнтів з метастатичним РПЗ демонструють перспективність молекулярного та морфологічного лікування [59]. Концепція терапії, орієнтованої на ПСМА, може бути розширена за межі ендорадіотерапії – до радіокерованої хірургії (РКХ), як це було нещодавно продемонстровано впровадженням [^{111}In] ПСМА-I та T [38]. Показано, що передопераційна ін'єкція ^{111}In - ПСМА -I та T істотно полегшує внутрішньоопераційне виявлення навіть невеликих та нетипово локалізованих метастатичних лімфатичних вузлів, позитивних до ПСМА [30]. У невеликій групі пацієнтів з первинним метастазуванням або раннім рецидивом ПСА, ^{68}Ga -ПСМА-I та T дозволили здійснити кількісну резекцію всіх підозрілих уражень, раніше виявлених при ^{68}Ga -HBED-CC-PS- ПСМА ПЕТ/КТ [78]. ^{111}In - ПСМА-I та T також показали високу продуктивність *in vivo*, як дослідження, що орієнтоване на ПСМА у дотерапевтичних зображеннях ОФЕКТ/КТ [38]. Однак його субоптимальні ядерні властивості, висока вартість та погана доступність ^{111}In обмежує звичайне клінічне застосування ^{111}In -ПСМА -I та T для хірургічних втручань, орієнтованих на ПСМА. Щоб обійти ці проблеми, наступним кроком виявилась розробка відповідного аналога, міченого ^{99m}Tc . В даному випадку основний акцент був спрямований на вибір стратегії маркування ^{99m}Tc , яка забезпечує швидке та надійне радіомаркування, а також просте переведення на набір препаратів для клінічного застосування.

Для адаптації терапевтичної концепції, заснованої на ПСМА-I та T, до вимог маркування ^{99m}Tc , хелатор DOTAGA в ПСМА-I та T був замінений на меркаптоацетилтрисерин, названий “MAS3” [20]. Послідовність 3-йод-D-Tyr-D-Phe-в лінкерному блоці було замінено на D-Tyr-D-2-Nal для посилення взаємодії пептидного лінкерного блоку з віддаленим місцем зв'язування (рис. 2). Спираючись на більш ранні роботи, які продемонстрували нестабільну нестабільність пептидного лінкера в DOTAGA-FFK-Sub-KuE [71], було висунуто гіпотезу, що хелатор амінокислот L-L-MAS3 може також бути сприйнятливим до протеолі-

тичної деградації. Для дослідження цієї гіпотези було синтезовано та паралельно оцінено відповідний аналог MAS3.

Усі експерименти на тваринах проводились відповідно до німецького Закону про добробут тварин. Усі дослідження на людях були схвалені інституційними комісіями з огляду медичних закладів-учасників. Пацієнти надали підписану інформовану згоду [71].

Коефіцієнти розподілу н-октанол/PBS Tc^{99m} -ПСМА-I та S та Tc^{99m} -MAS3-у-naI-k (Sub-KuE) визначали методом струшування колби [71]. Фракцію, що зв'язана з білками плазми крові визначали інкубацією свіжих зразків плазми людини з Tc^{99m} - ПСМА-I та S та Tc^{99m} -MAS3-у-naI-k (Sub-KuE), відповідно (30 хв, 37° C), та наступним ультрацентрифугуванням у відцентрових фільтрах VWR (PES, 30K; VWR, Ісманінг, Німеччина). Частка вільного інгібітора Tc^{99m} в плазмі визначалась як співвідношення між активністю в ультрафільтраті та у нефільтрованої пробі плазми [17]. Значення зв'язування з білками плазми коригували на неспецифічне зв'язування з фільтруючим матеріалом [16].

Кінетика інтерналізації, специфічної для ПСМА ліганду визначалась інкубацією клітин

LNCaP (37° C, 5, 15, 30 та 60 хв, відповідно) з відповідними радіолігандами (0,2 nM) у відсутності (загальна інтерналізація) та наявності (неспецифічна інтерналізація) 10 мкМ 2-РМРА (2- (фосфонометил) пентан-1,5-діонова кислота). Дані було скореговано на неспецифічну інтерналізацію та нормалізовано до специфічної інтерналізації, яка спостерігалася для еталонної сполуки (^{125}I -BA) KuE в паралельному експерименті [31].

Перше застосування на пацієнті ^{99m}Tc -ПСМА-I та S для візуалізації ОФЕКТ.

Для вивчення кінетики індикатора та виявлення відповідних часових точок для передопераційної візуалізації ОФЕКТ у 73-річного пацієнта з метастатичним кастраційно стійким РПЗ послідовно здійснювали візуалізацію протягом 21 години. Аналогічно попередньому скануванню ПЕТ/КТ з ПСМА ^{68}Ga -HBED-CC (рис. 3А), вентральній та дорсальній ^{99m}Tc -ПСМА-I та S планарній скінтиграфії всього тіла (рис. 3В-Е) було виявлено дифузні метастази в кістки та лімфатичні вузли (рис. 3В). Як і очікувалося з доклінічних даних, ^{99m}Tc - ПСМА-I та S показали затримку кліренсу всього тіла та ефективне накопичення в тканині, що експресує ПСМА

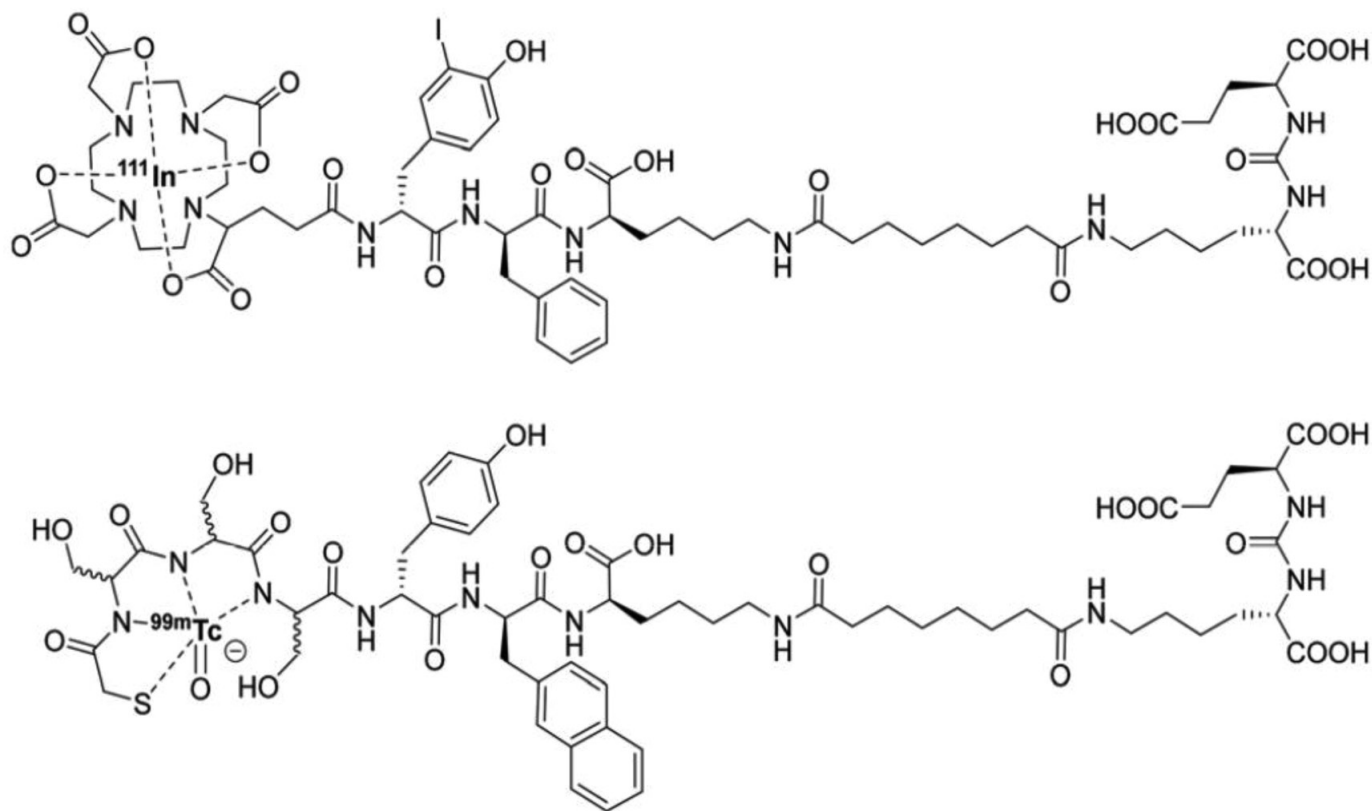


Рис. 2. Хімічна структура ^{111}In -PSMA-I та T та ^{99m}Tc -MAS /mas3-у-naI-k-Sub-KuE [20].

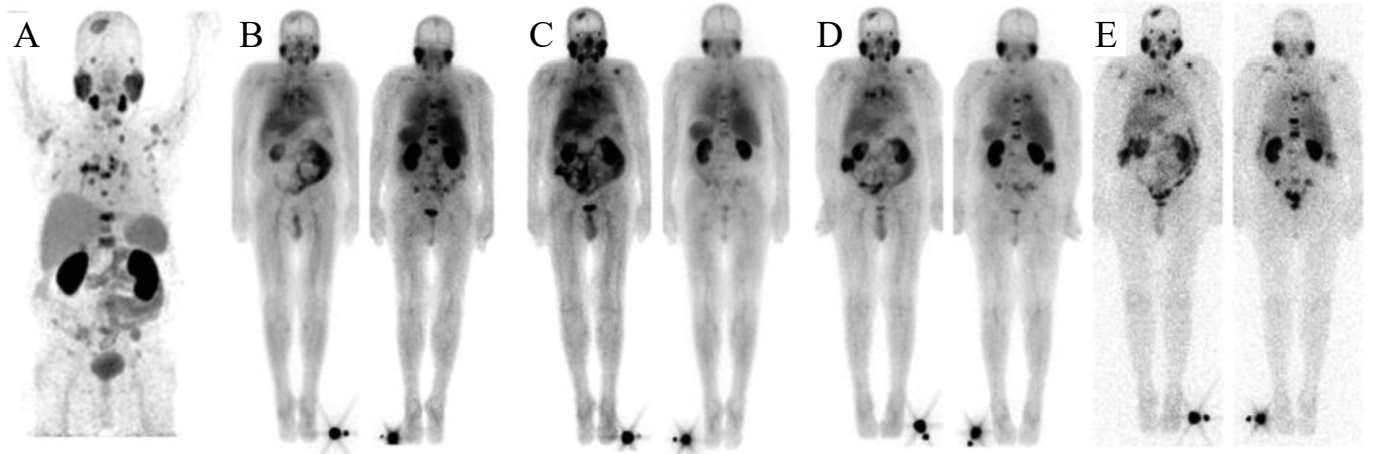


Рис. 3. ^{68}Ga -HBED-CC ПСМА ПЕТ (А) та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА-I та S планарна сцинтиграфія всього тіла (В-Е). ПЕТ та планарні візуалізації проводились у пацієнта з РПЗ з метастатичним гормонорезистентним захворюванням (А) ^{68}Ga -HBED – CC ПСМА ПЕТ, МІР, 1 година після ін'єкції РФП (В – Е). Планарна сцинтиграфія всього тіла за 1 годину (В), 3 години (С), 5 годин (D) та 21 годину (Е) після введення 500 МБк $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - ПСМА - I та S [23].

(рис. 3D). Незважаючи на те, що $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА-I та S демонструє дифузне поглинання в печінці та шлунково-кишковому тракті, більша частина радіоіндикатора очищається з цих та інших органів протягом періоду спостереження. Навпаки, поглинання $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА-I та S у привушних слинних залозах та “опосередковане ПСМА” поглинання в нирках, а також метастазах у кістки та лімфатичні вузли збільшувалось між 1 та 3 годинами після введення РФП і залишалось стабільно високим. Ці комбіновані ефекти призводили до поступового збільшення співвідношення «ураження – фон» до 21 години після введення РФП (рис. 3Е).

Інший пацієнт (72 роки) із гістологічно підтвердженим первинним раком передміхурової залози (показник Глісона 7b, pT2v, cNx, Mx, початковий рівень ПСА – 13 нг / мл) спочатку пройшов ^{68}Ga -HBED-CC-ПСМА ПЕТ/МРТ для визначення попередньої терапевтичної стадії [65, 68]. ПЕТ/МРТ показав метастази в клубові та атипово локалізовані пахові лімфатичні вузли з інтенсивним поглинанням ^{68}Ga -HBED-CC-ПСМА (рис. 4). На зображеннях $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА-I та S ОФЕКТ/КТ через 12 годин після введення РФП було діагностовано інтенсивне поглинання ПСМА у всіх раніше виявлених ураженнях (^{68}Ga -HBED-CC-ПСМА ПЕТ/МРТ), що покращувало інтраопераційну ідентифікацію підозрілих лімфатичних вузлів. Наявність ПСМА-позитивної пухлинної тканини в резектованих зразках було підтверджено гістопатологічно.

Дискусія та обговорення результатів

Проведені дослідження ОФЕКТ з ^{111}In -ПСМА-I ще більше розширило сферу сучасних терапевтичних концепцій, спрямованих на ПСМА [26]. Однак притаманні обмеження, що пов'язані з ^{111}In , перешкоджають більш широкому клінічному застосуванню ^{111}In -ПСМА-I та Т, крім досліджень, що підтверджують концепцію, у невеликих когортах пацієнтів. Таким чином, метою цього дослідження була адаптація загальної концепції індикатора до вимог $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [12].

Різні визнані методології маркування $^{99\text{m}}\text{Tc}$, такі як HYNIC-, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (CO) та стратегії, засновані на MAG, здавались однаково придатними для розробки нових інгібіторів ПСМА, позначених $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [29]. Крім того, для цих підходів було розроблено надійні набори процедур [14] і вибір відповідних хелаторів або систем колігандів, що дозволяє доопрацювати фармакокінетику ліганду шляхом регулювання гідрофільності [74]. Однак підходи до маркування $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на основі MAG3 мають такі переваги, що не вимагають додаткових колігандів для комплексоутворення $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (на відміну від функціонованих попередників HYNIC), а також не вимагають синтезу складних хелаторних систем (на відміну від $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (CO) – хелатування). Використання гідрофільного аналога MAS3 (меркаптоацетил-серил-серил-серин) призводить

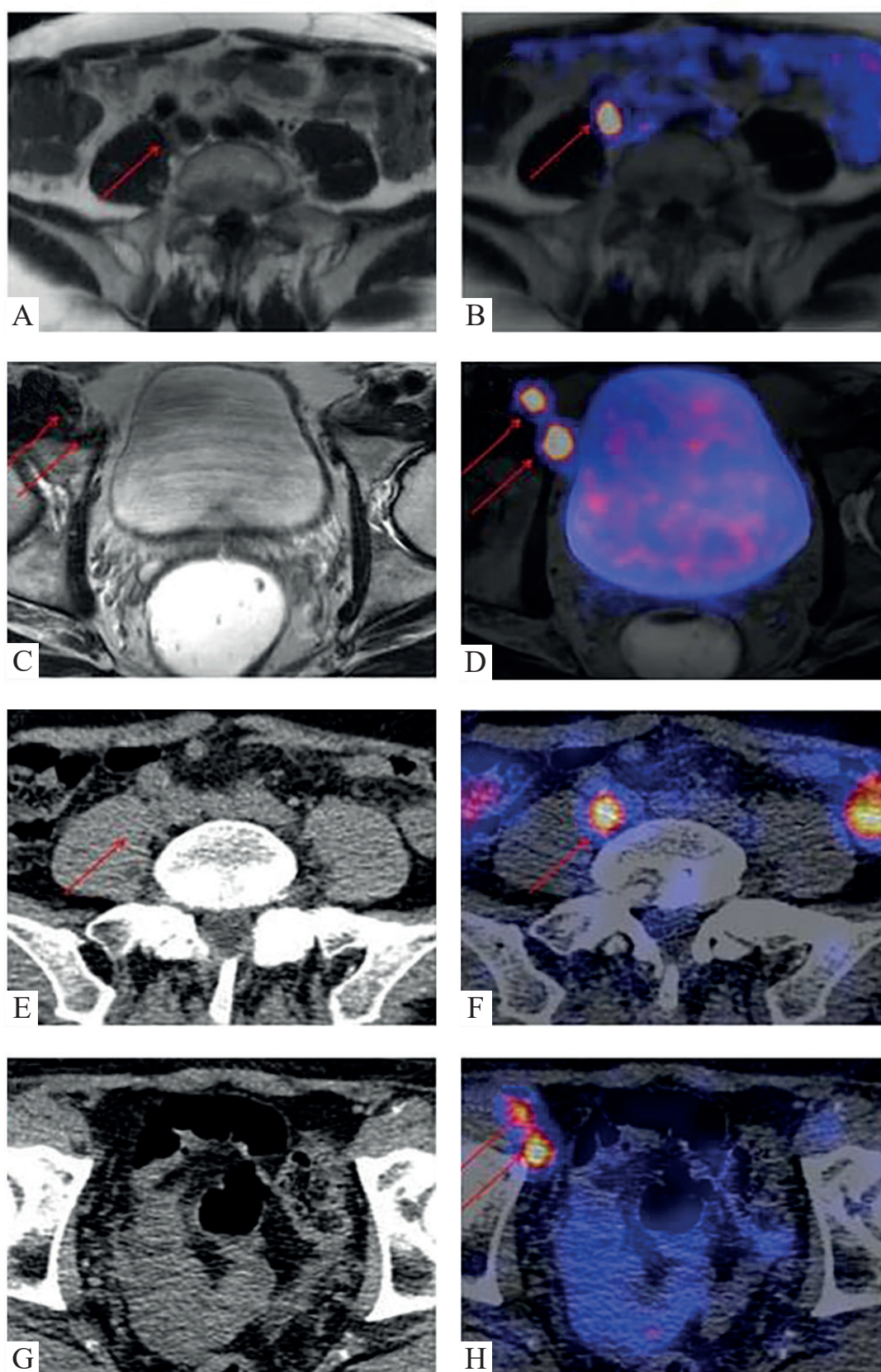


Рис. 4. Передопераційна ^{68}Ga -HBED-CC ПСМА ПЕТ/МРТ (А-Д) та $^{99\text{m}}$ Tc-ПСМА-I та S ОФЕКТ/КТ (Е-Н) ^{68}Ga -HBED-CC ПСМА ПЕТ/МРТ візуалізація метастазів у клубові (А, В) та пахові лімфовузли (С, D). $^{99\text{m}}$ Tc- ПСМА-I та S ОФЕКТ/КТ через 12 годин після введення РФП виявляє інтенсивне поглинання трейсера у тих самих лімфатичних вузлах [65].

до утворення чітко визначеного гідрофільного комплексу ^{99m}Tc , зберігаючи при цьому легкість та ефективність процедури маркування $\text{MAG3 } ^{99m}\text{Tc}$ [72].

Ці особливості спонукали інтегрувати MAS3 у дизайн індикатора на основі PCMA-I та T (рис. 2). Наскільки відомо, потенційний вплив стереохімії MAS3 на маркування ^{99m}Tc та стабільність відповідних радіофармацевтичних препаратів досі не досліджували. Таким чином, щоб заповнити цю прогалину, інгібітор PCMA , що несе на собі весь – L – сериновий (MAS3) та D -сериновий (mas3) хелатор, $^{99m}\text{Tc-6}$ та $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S ($^{99m}\text{Tc-5}$) оцінювались паралельно.

Слід зазначити, що не було виявлено впливу стереохімії хелатора на результат реакції мічення ^{99m}Tc , оскільки утворення комплексу $^{99m}\text{TcO-MAS3/mas3}$ має бути незалежним від просторової орієнтації бічних ланцюгів серину [55]. Однак, виходячи з внутрішньої сприйнятливості пептидів L-амінокислот до деградації *in vivo* ендопептидазами, аналог $\text{MAS3 } ^{99m}\text{Tc-6}$ продемонстрував істотне зниження стійкості *in vivo* порівняно з похідним $\text{mas3-}^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S . У випадку $^{99m}\text{Tc-6}$ спостерігалось швидке утворення гідрофільного радіометаболіту в крові; цей метаболіт виявлявся не в гомогенаті нирки, а в сечі, що свідчить про ефективний нирковий кліренс. Незважаючи на те, що ідентичність радіометаболіту додатково не досліджувалась, представляється ймовірним, що ферментативне розщеплення зв'язку між D-Tyr і першим залишком L-Ser MAS3 призводить до утворення вільного $^{99m}\text{Tc-MAS3}$ [84], який за аналогією з MAG3 при скінтиграфії нирок легко фільтрується з сечею без неспецифічної затримки в нирках [51]. Дане дослідження було зосереджене на розробці відповідного ^{99m}Tc -міченого індикатора для РПЗ, орієнтованого на PCMA . У клінічних умовах дослідження зазвичай виконують на наступний день після ін'єкції індикатора [77]. Його успіх в першу чергу залежить від високого контрасту між ділянкою ураження та фоном на момент операції, а не від швидкої кінетики трейсера. Висока стабільність *in vivo* $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S забезпечує тривалу доступність інтактного індикатора в судинній циркуляції, що, як можна очікувати, призведе до поступового збільшення накопичення РФП в ділянці ураження з підвищеною експресією PCMA [52]. Цей ефект

може бути додатково посилений за рахунок більш високого зв'язування з білками плазми крові, яке підтверджується $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S [53]. У плазмі людини, приблизно 94% $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S пов'язані з білками, тоді як ця частка становить лише 83% для $^{111}\text{In-PCMA-I}$ та T . Це відображається в даних біорозподілу цих двох сполук, де $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S демонструє значно вищу концентрацію активності крові за 1 год. після ін'єкції РФП, порівняно з $^{111}\text{In-PCMA-I}$ та T . $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S і $^{111}\text{In-PCMA-I}$ та T , демонструють однакові значення поглинання в цих тканинах. Поглинання $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S у нирках є високоспецифічним для PCMA [62].

На основі даних *in vivo*, отриманих для $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S , було проведено планарну візуалізацію (через 1-21 год. після ін'єкції РФП) у одного зразкового пацієнта для встановлення фармакокінетики $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S та ідентифікації оптимального часового проміжку. В результаті оцінки діагностичних даних було досягнуто оптимальний контраст між ділянкою ураження та фоном [58]. Як очікувалося, кліренс $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S для всього тіла є порівняно повільним, що призводить до відносно пізнього кліренсу в черевній області [48]. Однак, згідно з припущеннями, накопичення РФП у раніше виявлених ділянках ураження РПЗ з часом неухильно зростає внаслідок тривалого знаходження інтактного індикатора в крові та його інтерналізації в клітини пухлини з високою експресією PCMA [32]. У відстрочений термін (≥ 5 годин на тиждень) отримують відмінне співвідношення «ураження – фон» завдяки синергетичному ефекту стійкого поглинання $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S в пухлинній тканині та продовження кліренсу фонові активності [57].

Передопераційна візуалізація ОФЕКТ в основному проводилася для підтвердження достатнього захоплення РФП у всіх підозрілих ураженнях, попередньо виявлених за допомогою $^{68}\text{Ga-NBED-CC-PCMA}$ ПЕТ [41, 66, 83]. Якість планарних та ОФЕКТ-досліджень, отриманих за допомогою $^{99m}\text{Tc-PCMA-I}$ та S , добре порівнюється із зображеннями, отриманими за допомогою альтернативних, орієнтованих на ОФЕКТ- PCMA -зображеннями з $^{99m}\text{Tc-MIP-1404}$ (Tc^{99m} -трофоластат) [76, 80]. Останні демонстрували принципово іншу фармакокінетику у ксенотрансплантата LNCaP на

мишах, швидкий кліренс у фоновому режимі та дещо збільшене накопичення пухлинами [75], а також істотно нижчий зв'язок із білками плазми крові (32%) [64]. Оптимальна контрастність візуалізації у пацієнтів на РПЗ була отримана лише в часових точках більше ніж 4 години після введення РФП, через значне накопичення РФП у печінці та кишечнику [42].

Висновки

Таким чином, в подальшому необхідна діагностична оцінка ^{99m}Tc -ПСМА-I та S з акцентом на її придатність, як агента для ОФЕКТ-візуалізації. Отримана при подальших дослідженнях діагностична інформація може вивести сегмент ОФЕКТ візуалізації як першу лінію діагностики метастатичного РПЗ у клінічних центрах, де ПЕТ недоступний. Однак залишається сумнівним, чи є доречним застосування пізніх термінів візуалізації, що необхідні для висококонтрастної діагностики РПЗ з використанням наявних на сучасному етапі лігандів ПСМА, позначених ^{99m}Tc . Доступність та простота підготовки індикаторів ^{99m}Tc -ПСМА-I та S повністю сумісна із щоденним клінічним робочим процесом. У зв'язку з цим виявляється доступним та надійним ліофілізований набір для рутинного виготовлення ^{99m}Tc -ПСМА-I та S, що полегшує розповсюдження та виробництво нового ефективного радіофармацевтичного препарату для клінічного застосування в урології та ядерній медицині.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, пов'язаних з публікацією цієї статті.

Література

1. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for ^{68}Ga -PET imaging of prostate cancer / M. Schafer, U. Bauder-Wust, K. Leotta [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2012. – Vol. 2. – P. 23. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-23>.
2. A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer / K. P. Maresca, S. M. Hillier, F. J. Femia [et al.] // *J Med Chem.* – 2009. – Vol. 52. – P. 347-357. <https://doi.org/10.1021/jm800994j>.
3. A tabulated summary of the FDG PET literature / S. S. Gambhir, J. Czernin, J. Schwimmer [et al.] // *J Nucl Med.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1-93.
4. Ackerstaff E. Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells? / E. Ackerstaff, K. Glunde, Z. M. Bhujwala // *J Cell Biochem.* – 2003. – Vol. 90 – P. 525-533. <https://doi.org/10.1002/jcb.10659>.
5. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[^{18}F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [^{18}F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. / Y. Chen, M. Pullambhatla, C.A. Foss [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17. – P. 7645- 7653. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1357>.
6. Choline phospholipid metabolism in cancer: consequences for molecular pharmaceutical interventions / K. Glunde, E. Ackerstaff, N. Mori [et al.] // *Mol Pharm.* – 2012. – Vol. 3. – P. 496-506. <https://doi.org/10.1021/mp060067e>.
7. Comparative study between (^{68}Ga)-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging in the initial staging of prostate cancer / H. S. Wong, J. Leung, D. Bartholomeusz [et al.] // *Journal of medical imaging and radiation oncology.* – 2018. – Vol. 62. – P. 816-822. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12791>.
8. Comparison of Prostate-Specific Membrane Antigen-Based ^{18}F -DCFPyL PET/CT to Conventional Imaging Modalities for Detection of Hormone-Naïve and Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer / S.P. Rowe, K.J. Macura, A. Ciarallo [et al.] // *J Nucl Med.* – 2016. – Vol. 57. – P. 46-53. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.163782>.
9. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen / H. Liu, A.K. Rajasekaran, P. Moy [et al.] // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – P. 4055-4060.
10. Correlation of primary tumor 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.
11. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management / T. Maurer, M. Eiber, M. Schwaiger [et al.] // *Nat Rev Urol.* – 2016. – Vol. 13. – P. 226-235. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.26>.
12. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids / J.K. Troyer, M.L. Beckett, G.L. Wright [et al.] // *Int J Cancer.* – 1995. – Vol. 62. – P. 552-558. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910620511>.

13. Detection and localization of carcinoma within the prostate using high resolution transrectal gamma imaging (TRGI) of monoclonal antibody directed at prostate specific membrane antigen (PSMA) proof of concept and initial imaging results / B. L. Franc, S. Y. Cho, S. A. Rosenthal [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2013. – Vol. 82. – P. 1877-1884. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.07.025>.
14. Development of a simple kit for Tc-99m-MIP-1404, a single amino acid chelate (SAAC II) derived small molecule inhibitor of prostate specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer / K. Maresca, J. C. Wang, S. Hillier [et al.] // *J Nucl Med.* – 2012. – Vol. 53. – P. 523.
15. Diagnostic Efficacy of (68) Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer / T. Maurer, J.E. Gschwend, I. Rauscher [et al.] // *J Urology.* – 2016. – Vol. 195. – P. 1436-1442. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.025>.
16. Diagnostic sensitivity of 99m Tc- HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: A comparative analysis with 68Ga- PSMA PET/CT / I.O. Lawal, A.O. Ankrah, N.P. Mokgoro [et al.] // *The Prostate.* – 2017. – Vol. 77. – P. 1205-1212. <https://doi.org/10.1002/pros.23379>.
17. Direct comparison of 99mTc-PSMA SPECT / CT and 68Ga - PSMA PET/CT in patients with prostate cancer / B. Albalooshi, M. Al Sharhan, F. Bagheri [et al.] // *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 1-7. <https://doi.org/10.22038/ao-jnmb.2019.43943.1293>.
18. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? / P. Castellucci, F. Ceci, T. Graziani [et al.] // *J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 55. – P. 1424-1429. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.138313>.
19. Early detection of prostate cancer relapse by biochemistry and diagnostic imaging / L. Evangelista, F. Zattoni, E. Rossi [et al.] // *Q J Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Vol. 59. – P. 359-373. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002799>.
20. Effect of Chelators on the Pharmacokinetics of Tc- 99m-Labeled Imaging Agents for the Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) / S.R. Banerjee, M. Pullambhatla, C.A. Foss [et al.] // *J Med Chem.* – 2013. – Vol. 56. – P. 6108-6121. <https://doi.org/10.1021/jm400823w>.
21. Evaluation of Hybrid Ga-68-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy / M. Eiber, T. Maurer, M. Souvatzoglou [et al.] // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 668-674. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.154153>.
22. Evaluation of preoperative ProstaScint scans in the prediction of nodal disease / L.E. Ponsky, E.E. Cherullo, R. Starkey [et al.] // *Prostate cancer Prostatic Dis.* – 2002. – Vol. 5. – P. 132-135. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500570>.
23. Evaluation of 99mTc-labeled PSMA-SPECT/CT imaging in prostate cancer patients who have undergone biochemical relapse / H.C. Su, Y. Zhu, G.W. Ling [et al.] // *Asian journal of andrology.* – 2017. – Vol. 19. – P. 267-271. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.192638>.
24. Expression of the gastrin-releasing peptide receptor, the prostate stem cell antigen and the prostate-specific membrane antigen in lymph node and bone metastases of prostate cancer / H.J. Ananias, M.C. van den Heuvel, W. Helfrich [et al.] // *Prostate.* – 2009. – Vol. 69. – P. 1101 - 1108. <https://doi.org/10.1002/pros.20957>.
25. 18F-DCFBC PET/CT for PSMA-Based Detection and Characterization of Primary Prostate Cancer / S.P. Rowe, K.L. Gage, S.F. Faraj [et al.] // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 1003-1010. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.154336>.
26. 18F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature / G. Bauman, T. Belhocine, M. Kovacs [et al.] // *Prostate cancer Prostatic Dis.* – 2012. – Vol. 15. – P. 45-55. <https://doi.org/10.1038/pcan.2011.35>.
27. 68Ga - and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies / M. Weineisen, M. Schottelius, J. Simecek [et al.] // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 1169-1176. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.158550>.
28. Ga-68-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging / M. Eder, M. Schafer, U. Bauder-Wust [et al.] // *Bioconjugate Chem.* – 2012. – Vol. 23. – P. 688-697. <https://doi.org/10.1021/bc200279b>.
29. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer / S.R. Banerjee, M. Pullambhatla, Y. Byun [et al.] // *J Med Chem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 5333-5341. <https://doi.org/10.1021/jm100623e>.
30. 68Ga-PSMA PET/CT Replacing Bone Scan in the Initial Staging of Skeletal Metastasis in Pros-

tate Cancer: A Fait Accompli? / T. Lengana, I.O. Lawal, T.G. Boshomane [et al.] // *Clinical genitourinary cancer*. – 2018. – Vol. 16. – P. 392 – 401. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.07.009>.

31. (68) Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 10 / W.P. Fendler, M. Eiber, M. Beheshti [et al.] // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 1014-1024.

32. Head to head comparison performance of (99m)Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA SPECT/CT and (68)Ga-PSMA-11 PET/CT a prospective study in biochemical recurrence prostate cancer patients / F.O. Garcia-Perez, J. Davanzo, S. Lopez-Buenrostro [et al.] // *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2018. – Vol. 8. – P. 332-340.

33. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer / S. Minner, C. Wittmer, M. Graefen [et al.] // *Prostate*. – 2011 – Vol. 71 – P. 281-288. / DOI: 10.1002/pros.21241.

34. Horoszewicz J.S. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients / J.S. Horoszewicz, E. Kawinski, G.P. Murphy // *Anticancer Res*. – 1987. – Vol. 7. – P. 927-935.

35. Improving the biodistribution of PSMA-targeting tracers with a highly negatively charged linker / S.S. Huang, X. Wang, Y. Zhang [et al.] // *Prostate*. – 2014. – Vol. 74. – P. 702-713. <https://doi.org/10.1002/pros.22789>.

36. Initial Evaluation of [(18)F]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) - Targeted PET Imaging of Prostate Cancer / Z. Szabo, E. Mena, S.P. Rowe [et al.] // *Mol Imaging Biol*. – 2015. – Vol. 17. – P. 565-574. <https://doi.org/10.1007/s11307-015-0850-8>.

37. Initial experience of Ga-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography imaging in evaluation of biochemical recurrence in prostate cancer patients / A. Natarajan, A. Agrawal, V. Murthy [et al.] // *World journal of nuclear medicine*. – 2019. – Vol. 18. – P. 244-250. https://doi.org/10.4103/wjnm.WJNM_47_18.

38. [111In]PSMA- I&T: expanding the spectrum of PSMA-I&T applications towards SPECT and radioguided surgery / M. Schottelius, M. Wirtz, M. Eiber [et al.] // *EJNMMI Res*. – 2015. – Vol. 5. – P. 68. <https://doi.org/10.1186/s13550-015-0147-6>.

39. Jana S. Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin / S. Jana, M.D. Blaufox* // *Nucl Med*. – 2006. – Vol. 36. – P. 51-72. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2005.09.001>.

40. Kawakami M. Enhanced expression of prostate-specific membrane antigen gene in prostate cancer as revealed by in situ hybridization / M. Kawakami, J. Nakayama // *Cancer Res*. – 1997. – Vol. 57. – P. 2321-2324.

41. Kitajima K. Choline PET/CT for imaging prostate cancer: an update / K. Kitajima, R.C. Murphy, M.A. Nathan // *Ann Nucl Med*. – 2013. – Vol. 27. – P. 581-591. <https://doi.org/10.1007/s12149-013-0731-7>.

42. Krause B.J. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives / B.J. Krause, M. Souvatzoglou, U. Treiber // *Urol Oncol*. – 2013. – Vol. 31. – P. 427-435. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.08.008>.

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

44. NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy / J. Zhou, J.H. Neale, M.G. Pomper [et al.] // *Nat Rev Drug Discov*. – 2005. – Vol. 4. – P. 1015-1026. <https://doi.org/10.1038/nrd1903>.

45. N-[N-[(S)-1,3-Dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-[18F]fluorobenzyl-L-cysteine, [18F]DCFBFC: a new imaging probe for prostate cancer / R.C. Mease, C.L. Dusich, C.A. Foss [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2008. – Vol. 14. – P. 3036-3043. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1517>.

46. PET/CT Imaging and Radioimmunotherapy of Prostate Cancer / K. Bouchelouche, S.T. Tagawa, S.J. Goldsmith [et al.] // *Semin Nucl Med*. – 2011. – Vol. 41. – P. 29-44. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2010.08.005>.

47. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer / S.T. Tagawa, M.I. Milowsky, M. Morris [et al.] // *Clinical Cancer Res*. – 2013. – Vol. 19. – P. 5182-5191. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0231>.

48. Preclinical Evaluation and First Patient Application of 99mTc-PSMA-I&S for SPECT Imaging and Radioguided Surgery in Prostate Cancer / S. Robu, M. Schottelius, M. Eiber [et al.] // *J Nucl Med* – 2017. – Vol. 58. – P. 235-242. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178939>.

49. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker

moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer / M. Benesova, M. Schafer, U. Bauder-Wust [et al.] // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 914-920. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147413>.

50. Prospects in radionuclide imaging of prostate cancer / S. Lutje, O.C. Boerman, C.M. van Rij [et al.] // *Prostate.* – 2012. – Vol. 72. – P. 1262-1272. <https://doi.org/10.1002/pros.22462>.

51. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues / D.A. Silver, I. Pellicer, V. Fair [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 1997. – Vol. 3. – P. 81 - 85.

52. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases / D.G. Bostwick, A. Pacelli, M. Blute [et al.] // *Cancer.* – 1998. – Vol. 82. – P. 2256-2261. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980601\)82:11<2256::aid-cncr22>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-cncr22>3.0.co;2-s).

53. Prostate-specific membrane antigen as a target for cancer imaging and therapy / A.P. Kiess, S.R. Banerjee, R.C. Mease [et al.] // *Q J Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Vol. 59. – P. 241-268. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170175>.

54. 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. <https://doi.org/10.1016/j.humphath.2006.11.012>.

55. Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery for Metastatic Lymph Nodes in Prostate Cancer / T. Maurer, G. Weirich, M. Schottelius [et al.] // *Eur Urol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 530-534. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.034>.

56. Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction / R.E. Conway, N. Petrovic, Z. Li [et al.] // *Mol Cell Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 5310 - 5324. <https://doi.org/10.1128/MCB.00084-06>

57. PSMA-617-a novel theranostic PSMA inhibitor for both diagnosis and endoradiotherapy of prostate cancer / M. Benesova, C. Kratochwil, M. Schafer [et al.] // *J Nuc Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 34-42.

58. PSMA, EpCAM, VEGF and GRPR as imaging targets in locally recurrent prostate cancer after radiotherapy / M. Rybalov, H.J. Ananias, H.D. Hoving [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 15. – P. 6046-6061. <https://doi.org/10.3390/ijms15046046>.

59. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status / S. Lutje, S. Heskamp, A.S. Cornelissen [et al.] // *Ther-*

agnostics. – 2015. – Vol. 5. – P. 1388-1401. <https://doi.org/10.7150/thno.13348>.

60. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy / C.M. Zechmann, A. Afshar-Oromieh, T. Armor [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2014. – Vol. 41. – P. 1280-1292. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2713-y>.

61. Radiofluorinated derivatives of 2-(phosphonomethyl) pentanedioic acid as inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) for the imaging of prostate cancer / K. Graham, R. Lesche, A.V. Gromov [et al.] // *J Med Chem.* – 2012. – Vol. 55. – P. 9510-9520. <https://doi.org/10.1021/jm300710j>.

62. Radiohalogenated prostate-specific membrane antigen (PSMA) - based ureas as imaging agents for prostate cancer / Y. Chen, C.A. Foss, Y. Byun [et al.] // *J Med Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 7933-7943. <https://doi.org/10.1021/jm801055h>.

63. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer / C.A. Foss, R.C. Mease, H. Fan [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 4022-4028. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2690>.

64. Radiopharmaceutical development of a freeze-dried kit formulation for the preparation of [99mTc-EDDA-HYNIC-D-Phe1, Tyr3] - octreotide, a somatostatin analog for tumor diagnosis / E.V. Guggenberg, R. Mikolajczak, B. Janota [et al.] // *J Pharm Sci.* – 2004. – Vol. 93. – P. 2497-2506. <https://doi.org/10.1002/jps.20148>.

65. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Perera, N. Papa, D. Christidis [et al.] // *European urology.* – 2016. – Vol. 70 – P. 926-937. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.021>.

66. Simultaneous Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer / M. Eiber, G. Weirich, K. Holzapfel [et al.] // *Eur Urol.* – 2016. – Vol. 70. – P. 829 - 836. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.053>.

67. Small molecule inhibitors of PSMA incorporating technetium - 99m for imaging prostate cancer: Effects of chelate design on pharmacokinetics / K.P. Maresca, S.M. Hillier, G.L. Lu [et al.] // *Inorg Chim Acta.* – 2012. – Vol. 389. – P. 168 - 175. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.03.002>.

68. Structure of glutamate carboxypeptidase II, a drug target in neuronal damage and prostate cancer / J.R. Mesters, C. Barinka, W. Li [et al.] // *EMBO J.* – 2006. – Vol. 25. – P. 1375-1384. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600969>.
69. Synthesis and biological evaluation of low molecular weight fluorescent imaging agents for the prostate-specific membrane antigen / Y. Chen, M. Pullambhatla, S.R. Banerjee [et al.] // *Bioconjug Chem.* – 2012. – Vol. 23. – P. 2377-2385. <https://doi.org/10.1021/bc3003919>.
70. Synthesis and evaluation of technetium-99m- and rhenium-labeled inhibitors of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) / S.R. Banerjee, C.A. Foss, M. Castanares [et al.] // *J Med Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 4504-4517. <https://doi.org/10.1021/jm800111u>.
71. Synthesis and preclinical evaluation of DOT-AGA - conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer / M. Weineisen, J. Simecek, M. Schottelius [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2014. – Vol. 4. – P. 63. <https://doi.org/10.1186/s13550-014-0063-1>.
72. Systemic Radioligand Therapy with ¹⁷⁷Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer / M.M. Heck, M. Retz, C. D'Alessandria [et al.] // *J Urol.* – 2016. – Vol. 196. – P. 382-391. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.2969>.
73. 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. – P. 1717-1721. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000091655.77601.0c>.
74. ^{99m}Tc-chelator engineering to improve tumour targeting properties of a HER2-specific Affibody molecule / T. Engfeldt, T. Tran, A. Orlova [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2007. – Vol. 34. – P. 1843-1853. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0474-6>.
75. ^{99m}Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer / S.M. Hillier, K.P. Maresca, G. Lu [et al.] // *J Nucl Med.* – 2013. – Vol. 54. – P. 1369-1376. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.116624>.
76. ^{99m}Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer / S. Valabhajosula, A. Nikolopoulou, J.W. Babich [et al.] // *J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 55. – P. 1791-1798. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.140426>.
77. Technetium-99m Mag3 Kit Formulation - Preliminary-Results in Normal Volunteers and Patients with Renal-Failure / A. Taylor, D. Eshima, P.E. Christian [et al.] // *J Nucl Med.* – 1988. – Vol. 29. – P. 616-622.
78. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga- labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer / A. Afshar-Oromieh, E. Avtzi, F.L. Giesel [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Vol. 42. – P. 197-209. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2949-6>.
79. The role of ¹¹C-choline and ¹⁸F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / M.H. Umbeh, M. Muntener, T. Hany [et al.] // *Eur Urol.* – 2013. – Vol. 64. – P. 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.04.019>.
80. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions / A. Afshar-Oromieh, H. Hetzheim, C. Kratochwil [et al.] // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 1697-1705. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.161299>.
81. Tsukamoto T. Progress in the discovery and development of glutamate carboxypeptidase II inhibitors / T. Tsukamoto, K.M. Wozniak, B.S. Slusher // *Drug Discov Today.* – 2007. – Vol. 12. – P. 767-776. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.07.010>.
82. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy / G.L. Wright, B.M. Grob, C. Haley [et al.] // *Urology.* – 1996. – Vol. 48. – P. 326-334. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(96\)00184-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0090-4295(96)00184-7).
83. Value of ⁶⁸Ga-PSMA HBED-CC PET for the Assessment of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Comparison with Histopathology After Salvage Lymphadenectomy / I. Rauscher, T. Maurer, A.J. Beer [et al.] // *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* – 2016. – Vol. 57. – P. 1713-1719. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173492>.
84. Wang Y. Methods for MAG3 conjugation and Tc-99m radiolabeling of biomolecules / Y. Wang, G.Z. Liu, D.J. Hnatowich // *Nat Protoc.* – 2006. – Vol. 1. – P. 1477-1480. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.262>.

^{99m}Tc-ПСМА – РАДІОНУКЛІДНА ВІЗУАЛІЗАЦІЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ: ІННОВАЦІЙНЕ ДІАГНОСТИЧНЕ НАПРАВЛЕННЯ В ЯДЕРНІЙ МЕДИЦИНІ

П.О. Король, М.М. Ткаченко, А.Ю. Волошин

В огляді літератури розглянуто питання перспективи застосування ОФЕКТ та ПЕТ візуалізації з ^{99m}Tc-ПСМА, як інноваційного способу діагностики раку передміхурової залози. Доступність та простота підготовки індикаторів ^{99m}Tc-ПСМА повністю сумісна із щоденним клінічним робочим процесом. У зв'язку з цим виявляється доступним та надійним ліофілізований набір для рутинного виготовлення ^{99m}Tc-ПСМА-I та S, що полегшує розповсюдження та виробництво нового ефективного радіофармацевтичного препарату для клінічного застосування в урології та, зокрема, ядерній медицині за рахунок ОФЕКТ.

Ключові слова: ядерна медицина, рак передміхурової залози, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, простат-специфічний мембранний антиген.

^{99m}Tc-ПСМА – РАДІОНУКЛИДНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ИННОВАЦИОННОЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

П.А. Король, Н.Н. Ткаченко, А.Ю. Волошин

В обзоре литературы рассмотрены вопросы перспективы применения ОФЭКТ и ПЭТ визуализации с ^{99m}Tc-ПСМА, как инновационного способа диагностики рака предстательной железы. Доступность и простота подготовки индикаторов ^{99m}Tc-ПСМА полностью совместима с ежедневным клиническим рабочим процессом. В связи с этим оказывается доступным и надежным лиофилизированный набор для рутинного изготовления ^{99m}Tc-ПСМА-I и S, что облегчает распространение и производство нового эффективного радиофармацевтических препаратов для клинического применения в урологии и, в частности, в ядерной медицине.

Ключевые слова: ядерная медицина, рак предстательной железы, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, простат-специфический мембранный антиген.

^{99m}Tc-PSMA – RADIONUCLIDE IMAGING OF PROSTATE CANCER: AN INNOVATIVE DIAGNOSTIC DIRECTION IN NUCLEAR MEDICINE

P. Korol, M. Tkachenko, A. Voloshin

The literature review considers the prospects for the use of SPECT and PET imaging with ^{99m}Tc-PSMA as an innovative method for diagnosing prostate cancer.

SPECT studies with ¹¹¹In-PSMA-I have further expanded the scope of modern therapeutic concepts aimed at PSMA. However, the inherent limitations associated with ¹¹¹In preclude the wider clinical use of ¹¹¹In-PSMA-I and T, in addition to studies confirming the concept, in small cohorts of patients.

The total body clearance of ^{99m}Tc-PSMA-I and S is relatively slow, which results in a relatively late clearance in the abdominal region. However, the accumulation of the radiopharmaceutical in previously identified areas of tumor lesions steadily grows over time due to the prolonged presence of an intact indicator in the blood and its internalization into tumor cells with high PSMA expression. In a delayed period, an excellent lesion-background ratio is obtained due to the synergistic effect of stable uptake of ^{99m}Tc-PSMA-I and S in tumor tissue and the continuation of the clearance of background activity.

Several alternative therapeutic approaches have been implemented to provide a universal molecular platform for labeling with diagnostic (¹²³I / ¹²⁴I, ⁶⁸Ga) and therapeutic radionuclide (¹³¹I, ¹⁷⁷Lu). Baseline data on endoradiotherapeutic use of ¹³¹I-MIP-1095, ¹⁷⁷Lu-DKFZ-617 and ¹⁷⁷Lu-PSMA-I and T in patients with metastatic prostate cancer demonstrate the prospects of molecular and morphological treatment.

Thus, the aim of this work was to adapt the general concept of the indicator with the requirements of ^{99m}Tc. The availability and ease of preparation of ^{99m}Tc-PSMA indicators is fully compatible with the daily clinical workflow. In this regard, a lyophilized kit for the routine manufacture of ^{99m}Tc-PSMA-I and S appears to be available and reliable, which facilitates the distribution and production of new effective radiopharmaceuticals for clinical use in urology and, in particular, nuclear medicine.

Key words: nuclear medicine, prostate cancer, single-photon emission computed tomography, prostate-specific membrane antigen.