

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Базовая кафедра медико-биологических систем и комплексов

УТВЕРЖДАЮ  
Заведующий кафедрой

\_\_\_\_\_

подпись

\_\_\_\_\_

Ф.И.О.

«\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

Сравнительный анализ радиофармацевтических лекарственных препаратов для  
радионуклидной диагностики опухолевых поражений предстательной железы

03.04.02 – Физика

03.04.02.09 – Технологическое сопровождение ядерной медицины и  
медицинского оборудования

Научный руководитель \_\_\_\_\_ канд. физ.-мат. наук, Н.В. Шепелевич  
эксперт-физик

Выпускник \_\_\_\_\_ М.Е. Неручок

Рецензент \_\_\_\_\_ д-р мед.наук, Е.В. Семичев  
руководитель научного отдела

Красноярск 2020

## РЕФЕРАТ

Магистерская диссертация по теме «Сравнительный анализ радиофармацевтических лекарственных препаратов для радионуклидной диагностики опухолевых поражений предстательной железы» содержит 48 страниц текстового документа, 15 рисунков, 5 формул, 7 таблиц, ссылки на 30 литературных источников.

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ, РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАДИОНУКЛИД, СИНТЕЗ.

Цель работы - Сравнительный анализ, оценка свойств, информативности и диагностического потенциала новых РФЛП для диагностики рака предстательной железы на примере работы Центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.

Проведен качественный сравнительный анализ радиофармацевтических лекарственных препаратов для диагностики рака предстательной железы, в частности чувствительность, специфичность и пространственное разрешение данных препаратов.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
1 Современные методы радионуклидной диагностики.....	7
1.1 Систематика радионуклидной диагностики .....	7
1.2 Визуализация в диагностике .....	10
1.2.1 Однофотонная эмиссионная томография .....	11
1.2.2 Позитронно-эмиссионная томография.....	12
1.3 Физические основы применения радионуклидов в радионуклидной диагностике .....	14
1.4 Способы получения радионуклидов для РНД.....	16
1.4.1 Циклотронные радионуклиды.....	16
1.4.2 Генераторные радионуклиды .....	18
1.5 Основы современных химических технологий синтеза РФЛП для позитронно-эмиссионной томографии .....	19
2 Свойство, информативность и диагностическое потенциал новых РФЛП Центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.....	24
2.1 Оценка современного состояния заболеваемости РПЖ.....	24
2.2 Специфика РФЛП для диагностики рака предстательной железы методом ПЭТ .....	27
2.2.1 $^{18}\text{F}$ - Фторхолин.....	27
2.2.2 $^{68}\text{Ga}$ – ПСМА - 11 .....	29
2.2.3 $^{18}\text{F}$ - ПСМА - 1007.....	30
2.3 Потенциал и информативность РФЛП для диагностики рака предстательной железы .....	31
ВЫВОДЫ.....	43
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	44
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....	45

## ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько лет в большинстве развитых стран мира наблюдается неуклонный рост злокачественных новообразований, наряду с ними не отстают заболевания сердечнососудистой системы, в том числе психоневрологические заболевания. Однако, несмотря на заметный прогресс в области развития ряда медицинских технологий, существенно увеличивается число случаев с неблагоприятным исходом.

Известно, что эффективность лечения различных заболеваний, прежде всего наиболее распространенных, в особенности социально-значимых (кардиологических, онкологических, психоневрологических), в значительной степени, зависит от своевременной и точной диагностики. Как показывает практика, подавляющее большинство больных с онкологическими заболеваниями поступают в лечебные учреждения России с запущенными формами (III и IV стадии). Серьезные трудности возникают при диагностике начальных проявлений ишемической болезни сердца, некоторых психических и неврологических заболеваний. Решение данных проблем в последние годы в значительной степени связывают с развитием методов ядерной медицины, прежде всего позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [1].

Это метод, сочетающий в себе возможности использования радиоактивной метки и томографических технологий, позволяет получать *in vivo* информацию о нарушениях физиологических и биохимических процессов на молекулярном уровне и выявлять функциональные изменения в органах и тканях задолго до появления клинических признаков заболевания. Например, в онкодиагностике традиционные анатомо-топографические методы лучевой диагностики – компьютерная рентгеновская томография и магнитно-резонансная томография четко визуализируют морфологические изменения органов и тканей, размеры и структуру новообразования, но не дают информации о физиологических и биохимических характеристиках процессов.

При проведении диагностики методом ПЭТ, при котором используются специфические для каждого процесса в организме меченые ультракороткоживущими радионуклидами (УКР) соединения – радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП). По распределению радиоактивности РФЛП, регистрируемой с помощью внешней системы детекторов, можно выявлять области патологических изменений в изучаемых органах и тканях.

Об эффективности метода ПЭТ и его применения в различных областях клинической практики можно судить о ежегодно возрастающем количестве научных публикаций на эту тему. Основными лидерами в этой области являются такие экономически развитые страны как, Япония, США, Англия Германия, Франция и др.

В структуре онкологических заболеваний в мире 2-е место занимает рак предстательной железы, ежегодный темп прироста в течение последних пяти лет составляет 5,09 % на 100 тыс. населения. Для диагностики данного заболевания в современную клиническую практику внедряются радиофармацевтические лекарственные препараты, которые в силу своей специфики, обладают более высокой эффективностью диагностического применения, по сравнению с применением рутинных РФЛП [1-2].

В связи с вышесказанным, **актуальным** является необходимость оценки их свойств, информативности и диагностического потенциала новых РФЛП, реальной чувствительности, затратности использования на примере работы конкретного центра, с учетом его пациента-потока и имеющегося оборудования.

Целью данной работы является реализация озвученных актуальных вопросов при диагностике рака предстательной железы на примере работы Центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России.

Для достижения основной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить вопрос на предмет применения современных РФЛП для диагностики рака предстательной железы методом ПЭТ;
2. Провести сравнительный анализ использования РФЛП в Центре ядерной медицины, таких как:  $^{18}\text{F}$  - Фторхолин,  $^{68}\text{Ga}$  - ПСМА-11,  $^{18}\text{F}$  - ПСМА-1007 для диагностики рака предстательной железы:
  - а) Чувствительность РФЛП;
  - б) Особенности визуализации;
  - в) Пространственное разрешение.
3. На основе решенных задач определить РФЛП наиболее эффективный (с точки зрения клиники, информативности, экономической составляющей и др.) для диагностики рака предстательной железы.

# **1 Современные методы радионуклидной диагностики**

## **1.1 Систематика радионуклидной диагностики**

Сущность *in vivo* в радионуклидной диагностике (РНД) может быть выражена достаточно просто: в организм вводится РФЛП, далее с помощью радиодиагностической аппаратуры частично или полностью регистрируется 3-мерное пространственно-временное распределение РФЛП в теле пациента, по характеру и параметрам которого решаются те или иные диагностические вопросы.

Основой систематики РНД является клинико-диагностическая целевая функция. Если исследуется структурно-топографическое состояние органов и тканей, т.е. производится их РНД - визуализация, то диагностической целью является выявление и оценка распространенности патологического процесса. Это позволяет не только обнаруживать то или иное поражение и его рецидивы, но и выполнить дифференциальную диагностику заболеваний, определить тактику лечения, своевременно его вносить корректировки и оценивать его эффективность. В зависимости от особенностей физических механизмов генерации и регистрации излучения можно выделить 2 типа РНД: эмиссионную РНД и трансмиссионную РНД.

В случае эмиссионной РНД аппаратурой регистрируется первичное излучение. В качестве примера можно привести метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), когда испускаемые РФЛП  $\gamma$ -кванты одной энергии регистрируются детекторными головками томографа. В случае трансмиссионной РНД происходит конверсия первичного, т.е. испускаемого из молекул РФЛП, излучения во вторичное, регистрируемое аппаратурой. Примерами этого вида диагностики являются следующие:

- метод позитронно эмиссионной томографии (ПЭТ), основанный на регистрации аннигиляционных фотонов, которые возникают после актов аннигиляции испускаемых из РФЛП позитронов со свободными электронами в тканях организма;

- нейтронно-активационный анализ *in vivo*, где под воздействием пучка нейтронов от внешнего излучателя в тканях организма возникает наведенная радиоактивность, по  $\gamma$ -излучению которой можно судить об элементном составе этих тканей;

- трансмиссионная РНД с двойной конверсией, когда при облучении терапевтическими пучками тяжелых заряженных частиц или ионов в тканях организма возникает наведенная позитронная радиоактивность, аннигиляционное излучение от которой регистрируется методом ПЭТ.

В плане получения измерительной информации важна систематика *in vivo* РНД в зависимости от характера регистрируемых результатов измерений пространственно - временного распределения РФЛП в теле пациента. При выполнении наиболее часто встречающегося вида РНД - исследований, называемого обычно гамма - топографией, измеряется только пространственное распределение РФЛП в 3 различных вариантах:

- одномерные гистограммы, например, в виде профильных кривых;
- планарные (плоскостные) изображения, которые не совсем правильно называют сцинтиграфическими;
- 3-х мерные изображения пространственного распределения РФЛП, часто называемые гамма - томографическими.

Если гамма-топография выполняется на гамма - камере, то ее называют статической сцинтиграфией. В гамма - топографии обычно продолжительность измерений существенно меньше периода полураспада радионуклида-метки данного РФЛП, а временное распределение РФЛП при таких измерениях остается практически неизменным, т.е. является стационарным.

Во втором виде РНД - исследований, называемом гамма - хронографией, могут использоваться детекторы без позиционной чувствительности, позволяющие регистрировать только временную компоненту пространственно-временного распределения РФЛП. При этом пространственное распределение РФЛП в ходе гамма - хронографии может быть как нестационарным, так и стационарным. В последнем случае имеет место частный случай гамма -



хронографии, обычно называемый радиометрией. Если же гамма - хронография выполняется на гамма - камере, то ее часто называют динамической сцинтиграфией. Однако, в последнее время топографические и хронографические исследования все чаще объединяют в единое целое, называя топохронографией. При его реализации регистрируется временная компонента пространственно-временного распределения, а пространственная компонента регистрируется в виде серии 3-мерных изображений: систематизированных последовательно во времени. Такая 4-мерная измерительная информация может быть визуализирована в режиме кинопоказа псевдообъемных изображений нестационарного во времени и пространстве распределения РФЛП. Подобные исследования проводятся на современных установках для ОФЭКТ и ПЭТ.

Если оценивается функциональное состояние органов и физиологических систем, то основная диагностическая цель - это объективная количественная оценка клинически скрытых нарушений исследуемой функции, а также определение функциональных сдвигов в ходе наблюдения за больным в динамике. В свою очередь, это дает возможность не только правильно выбирать план лечения, своевременно его корректировать и объективно оценивать эффективность лечения, но и определять его побочное воздействие, а также прогнозировать течение и исход заболевания[3].

К настоящему времени РФЛП используются практически во всех клинических областях медицины. Однако в России наблюдается существенное отставание в этом направлении от промышленно-развитых стран. Так, по имеющимся данным ядерно-медицинские процедуры (диагностические и терапевтические) в США проводятся 52 пациентам на 1 тыс. населения в год, в Канаде – 47, в Японии – 48, в Великобритании – 39, тогда как в России в настоящее время этот показатель составляет менее 7 человек на 1 тыс. населения [4].

## 1.2 Визуализация в диагностике

Радиоизотопные исследования позволяют получать ценную диагностическую информацию. В ядерной медицине наиболее применяемым методом клинической диагностики является статическая изотопная визуализация в плоскости, называемая планарной сцинтиграфией. Планарные сцинтиграммы представляют собой двумерные распределения, а именно проекции на плоскость трёхмерного распределения активности изотопов, находящихся в поле зрения детектора. В отличие от рентгенографии, в которой точно известно начальное и конечное направления каждого рентгеновского луча, при визуализации радиоизотопного источника можно определить положение лишь регистрируемого  $\gamma$ -излучения. Следовательно, для получения изображения локализации радионуклида необходимо применять систему коллимации, которая способна выделять направление прихода  $\gamma$ -квантов [5-6].

Временные изменения пространственного распределения РФЛП можно регистрировать, фиксируя многократные изображения за промежутки времени от нескольких миллисекунд до сотен секунд. Этот способ визуализации с помощью радионуклидов, называемый динамической сцинтиграфией, является основным при базовых функциональных исследованиях внутренних органов и систем организма.

Поскольку планарные сцинтиграммы не содержат информацию о трёхмерном распределении изотопов, во многих случаях трудно точно определить функциональные изменения органов, расположенных в глубине тела. Томографические исследования с применением системы многоракурсного сбора информации об объекте позволяют преодолеть большинство проблем, связанных с наложением информации при одноракурсном способе сбора данных. Метод эмиссионной компьютерной томографии (ЭКТ) имеет ряд аналогий с рентгеновской компьютерной томографией (РКТ); в тоже время существуют и некоторые важные отличия. Рентгеновская компьютерная томография основана на определении степени ослабления внешнего излучения тканями организма, тогда как при ЭКТ принципиально требуется коррекция

ослабления гамма-излучения для регистрации распределения радиоактивности внутри тела. Кроме того, ограниченность скорости счёта при радиоизотопных исследованиях ведёт к ухудшению качества изображения по сравнению с изображением в рентгеновской компьютерной томографии [7].

### 1.2.1 Однофотонная эмиссионная томография

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) – метод полипозиционной регистрации скintiграфического изображения, более информативный по сравнению с традиционной планарной скintiграфией. Кроме того, современное программное обеспечение радиодиагностических приборов позволяет рассчитывать объем исследуемого объекта на основе трехмерной реконструкции скintiграфических изображений. В ОФЭКТ трансмиссионная томография может использоваться для более точной реконструкции эмиссионных томограмм. Это возможно путем предоставления информации, необходимой для построения более точных моделей процесса получения эмиссионных данных и для более точного программного обеспечения, производящего инверсию (Рисунок 1)[8].



Рисунок 1 - Принцип визуализации методом ОФЭКТ

## 1.2.2 Позитронно-эмиссионная томография

Генераторами излучения в данном методе можно считать РФЛП, являющиеся биологически активными соединениями, содержащие в себе радионуклид, распадающийся с образованием позитрона. РФЛП после введения в организм накапливаются в исследуемом органе или новообразовании. Позитроны, которые образуются при распаде радионуклида аннигилируют с образованием двух гамма-квантов, летящих по одной прямой в разные стороны. Детекторы ядерных излучений регистрируют гамма-кванты в режиме совпадения. После математической реконструкции накопленных данных получают псевдотрехмерное изображение процесса распределения РФЛП в исследуемом органе, по которому судят о наличии и распространенности патологического процесса (Рисунок 2).

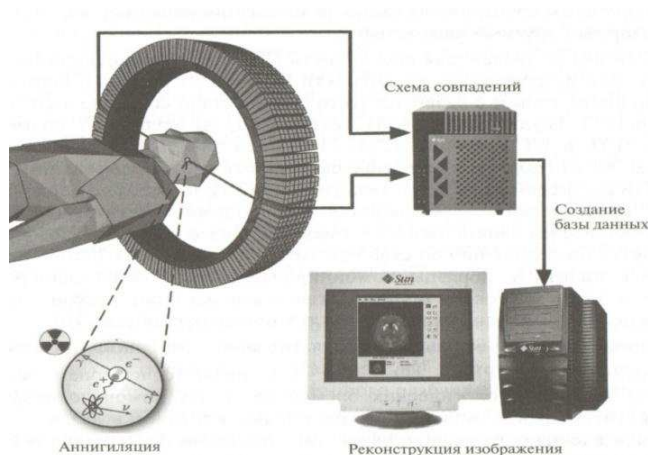


Рисунок 2 - Принцип визуализации методом ПЭТ

В онкологии с помощью ПЭТ в процессе исследования всего тела удается обнаружить первичную злокачественную опухоль и метастазы практически любой локализации. Метод позволяет увидеть полную информацию о распространении и степени опухолевого поражения. В процессе мониторинга с помощью ПЭТ можно быстро установить чувствительность новообразования к лучевой или лекарственной терапии, диагностировать продолженный рост

или рецидив опухоли и своевременно осуществить коррекцию проводимого лечения с учетом метаболизма опухолевой ткани в каждом конкретном случае.

В кардиологии ПЭТ является единственным методом, позволяющим с высочайшей точностью установить жизнеспособность сердечной мышцы в дисфункциональных зонах. Эти данные позволяют существенно повысить эффективность хирургического восстановления кровоснабжения миокарда, в частности, аортокоронарного шунтирования. Кроме того, с помощью ПЭТ уверенно диагностируют начальные проявления ишемической болезни сердца, а также диффузные изменения в миокарде при кардиомиопатии и миокардиодистрофии [9].

В психоневрологической и нейрохирургической практике ПЭТ является наиболее эффективным методом диагностики нарушений мозгового кровообращения, продолженного роста и рецидива опухолей головного мозга. Важная информация может быть получена с помощью ПЭТ при ряде нейropsychических заболеваний (паркинсонизме, деменциях, шизофрении). Только при помощи ПЭТ удастся визуализировать и локализовать очаги патологической активности при эпилепсии, что в последующем повышает эффективность хирургического или радиохирургического лечения.

В области фундаментальных наук ПЭТ позволяет изучать метаболические процессы на молекулярном и клеточном уровнях, а также перфузию в различных органах и тканях при воздействии на организм человека и животных различных факторов внешней среды. С помощью этого метода могут быть получены уникальные сведения в нейрофизиологии, а также в фармакологии. ПЭТ позволяет изучить фармакодинамику (движение РФЛП в теле или органе пациента) и фармакокинетику (скорость метаболизма в органе или ткани) любого лекарственного препарата, что открывает большие перспективы по отбору наиболее эффективных лекарственных средств, для лечения широкого круга заболеваний

В настоящее время, несмотря на сравнительно высокую стоимость оборудования (от 4 до 8 миллионов долларов США в зависимости от

комплектации), в мире уже действует около 1000 ПЭТ центров. Наблюдается устойчивая тенденция по ежегодному вводу в эксплуатацию 15-16 новых ПЭТ центров. В США с 1996 по 2019 г.г. количество ПЭТ центров возросло в 3,5 раза. Более широкое использование позитронной эмиссионной томографии – высокотехнологичного метода исследований, применение которого в онкологических, кардиологических и многопрофильных медицинских центрах способно обеспечить прорыв в диагностике и лечении ряда тяжелых заболеваний, возможно только на основе отечественных технологий и аппаратуры для обеспечения Российских ПЭТ центров современными РФЛП, с учетом того, что страна располагает необходимым для этого научно-техническим и технологическим потенциалом. [10-11].

### **1.3 Физические основы применения радионуклидов в радионуклидной диагностике**

В составе любого РФЛП находится радионуклид, что является его отличительной особенностью по сравнению с другими группами лекарственных средств, отсюда одной из основных задач их разработки становится подбор радионуклида с подходящими ядерно-физическими характеристиками для достижения требуемого диагностического или терапевтического результата.

Понятие «радионуклид» по определению неразрывно связано с понятием «радиоактивный распад». Радиоактивный распад ядер – спонтанное изменение состава (заряда  $Z$ , массового числа  $A$ ) или внутреннего строения нестабильных атомных ядер путем испускания элементарных частиц, гамма-квантов и (или) ядерных фрагментов, подчиняющееся основному закону радиоактивного распада:

$$dN/dt = -\lambda N, \tag{1.3.1}$$

который означает, что число распадов  $dN$ , произошедшее за короткий интервал времени  $dt$ , зависит только от количества ядер. Здесь  $\lambda$  – постоянная распада, характеризующая вероятность радиоактивного распада за единицу времени ( $[\lambda]=[1/c]$ ).

Активность (количество распадов в единицу времени) вещества рассчитывается по следующей формуле:

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda t}, \quad (1.3.2)$$

где  $A_0$  – начальная активность (скорость распада в момент времени  $t=0$ ).  
Размерность активности  $[A]=[Беккерель]=[Бк]$ .

Кроме постоянной распада  $\lambda$  для описания радиоактивного распада часто используют производные от нее константы  $\tau$  – среднее время жизни радиоактивных ядер и  $T_{1/2}$  – период полураспада, взаимосвязь которых описывается соотношением:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \tau \ln 2 \quad (1.3.3)$$

Физический смысл периода полураспада  $T_{1/2}$  – время, за которое распадается половина радиоактивных ядер в веществе.

В зависимости от конкретной структуры ядра, и главным образом, от соотношения содержащихся в нем числа протонов и нейтронов, оказываются возможными несколько типов радиоактивного распада – альфа-распад, бета-распад ( $\beta^-$  и  $\beta^+$ ) и, относительно редко встречающиеся, спонтанное деление ядер, протонная и дупротонная радиоактивность, двунейтронная радиоактивность и др [12].

Кроме этого, при переходе ядра из возбужденного в основное энергетическое состояние, происходит излучение  $\gamma$ -кванта, энергия которого равна разности энергий возбужденного и основного энергетических уровней.





Таблица 1 - Циклотронные радионуклиды, применяемые в РНД

Радионуклид	Тип распада	E, кэВ	T <sub>1/2</sub>	Область применения
<sup>18</sup> F	$\beta^+$	511	109,8 мин	ПЭТ
<sup>11</sup> C	$\beta^+$	511	20,4 мин	ПЭТ
<sup>13</sup> N	$\beta^+$	511	9,96 мин	ПЭТ
<sup>15</sup> O	$\beta^+$	511	2,02 мин	ПЭТ
<sup>51</sup> Cr	Э.З.	320	27,8 сут.	ОФЭКТ
<sup>123</sup> I	Э.З.	159	13,3ч	ОФЭКТ
<sup>131</sup> I	$\beta^-$	394	8,04 сут.	ОФЭКТ
<sup>133</sup> Xe	$\beta^-$	90	5,2 сут.	ОФЭКТ
<sup>201</sup> Tl	Э.З.	72	73,5ч	ОФЭКТ

Необходимо заметить, что возможности циклотрона позволяют нарабатывать не только ультра - короткоживущие радионуклиды, но и другие радионуклиды с более длительным периодом полураспада, применяемые для РНД.

Применение радионуклидов с позитронным типом распада, в ядрах которых число протонов превышает число нейтронов, играет ключевую роль в ПЭТ-диагностике. Главным здесь является тот факт, что три из представленных в таблице 1 радионуклида – <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N и <sup>15</sup>O – являются изотопами жизненно важных биологических элементов. С их помощью можно «пометить» практически любое соединение, критически важное для осуществления определенной функции организма, без изменения его биохимического поведения и метаболизма. Последний радионуклид этой группы <sup>18</sup>F не входит в эту группу элементов, однако именно он считается «идеальным» для ПЭТ-исследований благодаря относительно большому периоду полураспада и наименьшему пробегу позитронов в ткани [14].



Следует отметить, что в большинстве ПЭТ-исследований используются ультра-короткоживущие радионуклиды, виду их малого периода полураспада требуется чтобы циклотрон находился в непосредственной близости от проведения ПЭТ-исследований.

#### **1.4.2 Генераторные радионуклиды**

Генераторные радионуклиды получаются в результате цепочки ядерных превращений. Первоначальный изотоп или как его называют материнский с большим периодом полураспада переходит в короткоживущий – дочерний, который в последствии и используется для диагностики. Генератор состоит из небольшого контейнера, 95% веса которого составляет физическая защита от излучений, и хроматографической колонки на которую нанесено соединение материнского радионуклида. Дочерний радионуклид смывают элюентом, состав которого подобран так, чтобы материнский изотоп полностью оставался на колонке. Далее в колонке идет накопление следующей порции дочернего изотопа в течение времени равном трем периодам полураспада дочернего изотопа его активность достигает 87% от активности материнского, а после 10-ти периодов – 99,9%. Срок работы радионуклидного генератора определяется периодом полураспада материнского изотопа. Генераторы являются чрезвычайно удобным инструментом, т.к. их изготовитель, (с реактором или циклотроном и радиохимической лабораторией), может находится от потребителя – клиники – на значительном географическом удалении. В таблице 2 представлены радионуклиды, получаемые из генераторов с учетом свои физических свойств. Наибольшую популярность в настоящее время для ПЭТ-диагностики имеет радионуклид  $^{68}\text{Ga}$  ввиду своих физических свойств[15].

Таблица 2- Генераторные радионуклиды, применяемые для РНД

Материнский радионуклид	$T_{1/2}$	Дочерний радионуклид	$T_{1/2}$	Тип распада	Е, кэВ	Область применения
$^{68}\text{Ge}$	271 сут	$^{68}\text{Ga}$	68,1 мин	$\beta^+$	511	ПЭТ
$^{99}\text{Mo}$	66,7ч	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,05ч	И.П.	140	ОФЭКТ
$^{82}\text{Sr}$	26 сут	$^{82}\text{Rb}$	1,25 мин	Э.З.	511	ПЭТ
$^{195\text{m}}\text{Hg}$	41,6 сут	$^{195\text{m}}\text{Au}$	30,6с	И.П.	262	ОФЭКТ

Все же отличительной особенностью использования генераторов является возможность их перевозки на длинные расстояния и возможность получения радионуклида в диагностической лаборатории.

### 1.5 Основы современных химических технологий синтеза РФЛП для позитронно-эмиссионной томографии

Одним из основных факторов, в оценке развития и состояния ядерной медицины, определяется развитие радиофармацевтики. Наиболее перспективным на сегодняшний день является синтезирование пептидных препаратов, меток рецепторов, с помощью которых можно проводить исследования патогенных заболеваний [15].

Большинство РФЛП представляют собой лекарственный препарат, который в готовой для использования форме содержит один или несколько радионуклидов. Ввиду малого периода полураспада и необходимости работы с высокорadioактивными веществами, синтез таких соединений классическими методами органической химии может в значительной степени отличаться от проведения радиохимического синтеза, который требует более высокотехнологичного оборудования.

Основными химическими формами РФЛП являются:

- простые вещества ( $^{81\text{m}}\text{Kr}$ ,  $^{127,133}\text{Xe}$ ,  $^{198}\text{Au}$ );

- ионные соединения ( $^{201}\text{TlCl}$ ,  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ,  $^{131}\text{I-NH}_4\text{Cl}$ );
- меченные органические соединения (1- $^{11}\text{C}$ -ацетат, 2- $^{18}\text{F}$ -2-дезоксид-глюкоза,  $^{123}\text{I}$ -жирные кислоты);
- комплексы ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА, цитрат галлия,  $^{67}\text{Ga}$  октреоптид,  $^{68}\text{Ga}$ ).

На ряду с этим процесс создания РФЛП включает в себя ряд самостоятельных этапов:

1. поиск химического соединения и его синтез, фармакокинетика которого поможет разрешить конкретную терапевтическую или диагностическую задачу в организме человека или животного;
2. подбор радионуклида, имеющего наиболее выгодные ядерно-физическими характеристики для его детектирования и снижения лучевых нагрузок;
3. разработку метода внедрения радионуклида в структуру выбранного химического соединения с формированием желаемой структуры;
4. определении состава, технологии и методики контроля лекарственной формы РФЛП;
5. доклиническое исследование РФЛП на животных с целью получения информации о его безопасности и пригодности;
6. клинические исследования нового РФЛП, которые проводятся при положительных экспериментальных данных доклинического исследования.

Ввиду этих ограничений современные химические технологии изготовления РФЛП должны включать в себя:

- синтез в защищенном от ионизирующих излучений пространстве;
- ограниченное время для проведения синтеза (не более двух-трех периодов полураспада);
- небольшой выбор исходных химических форм радионуклидов, на которых строится последовательность синтеза (например, для  $^{11}\text{C}$  - только  $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$  или  $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ , для  $^{18}\text{F}$  -  $[^{18}\text{F}]^-$  или  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ );

- введение радиоактивной метки в соединение на последней стадии синтеза;
- возможность образования побочных радиоактивных продуктов;
- необходимость получать конечный продукт в растворе, пригодном использования человеком (стерильная форма). В таблице 3 представлены РФЛП применяемые в ПЭТ-диагностике [17-18].

Таблица 3-Современные РФЛП для проведения ПЭТ-исследований

Наименование РФЛП	Изучаемый процесс	Для исследования
$^{18}\text{F}$ -Фтордезоксиглюкоза	Энергетический метаболизм глюкозы	новообразований различных локализаций, миокарда, головного мозга
$^{18}\text{F}$ -Фторхолин	Пролиферация клеток	уровня метаболизма, транспорта аминокислот, синтеза белков
$^{18}\text{F}$ -NaF	Обнаружение остеогенной активности	заболеваний костной системы
$^{18}\text{F}$ -Фтортимидин	Пролиферация клеток	оценки эффективности химио- и радиотерапии
$^{18}\text{F}$ -ДОФА	Оценка функционального состояния нигростриатального дофаминергического пути	нейроэндокринных опухолей, болезни Паркинсона
$^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007	Биохимический рецидив	рака предстательной железы
$^{11}\text{C}$ -Метионин	Транспорт аминокислот	опухоли мозга и шеи
$^{11}\text{C}$ -Холин	Пролиферация клеток	уровня метаболизма, транспорта аминокислот, синтеза белков
$^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11	Биохимический рецидив	рака предстательной железы
$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE	Соматостатиновые трансмембранные рецепторы	нейроэндокринных опухолей
$^{13}\text{N}$ -Аммиак	Метаболизм с образование меченной глутаминовой кислоты	региональная перфузия миокарда

Самый первый из изготовленных РФЛП - это  $^{18}\text{F}$ -Фтордезоксиглюкоза, который синтезировали более 25 лет назад в Брукгейвенской национальной лаборатории (США). На сегодняшний день РФЛП, с которого обычно начинают свою работу новые центры ПЭТ, остается  $^{18}\text{F}$ -Фтордезоксиглюкоза, потому что за длительный промежуток времени и наработанный опыт синтез данного препарата хорошо изучен и в настоящее время полностью автоматизирован [19].

Проведение научных исследований и внедрение данного метода в клиническую практику невозможно без повсеместной реализации проектов по строительству центров и отделений ПЭТ, оснащаемых высокотехнологическим оборудованием и отвечающим всем нормам безопасности. Вне зависимости от типа производства РФЛП, все центры ПЭТ имеют в своем составе помещения для расположения циклотрона, помещения для изготовления РФЛП, состав и оснащение которых зависит от устанавливаемого в них оборудования и требований нормативно – правовой базы, действующей в конкретном государстве:

1. Циклотронный блок, основными задачами которого являются:
  - безопасная наработка необходимой активности ультракороткоживущих радионуклидов  $^{18}\text{F}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  на ускорителе тяжелых заряженных частиц (протонов) – циклотроне;
  - безопасный трансфер полученных радионуклидов в радиохимическую лабораторию для последующего синтеза РФЛП.
2. Радиохимическая лаборатория, предназначенная для:
  - приемки полученных в циклотронном блоке радионуклидов; безопасного синтеза необходимого РФЛП;
  - фасовки готового препарата по флаконам для проведения контроля качества полученного продукта, передачи для использования в диагностический блок центра ПЭТ.

На рисунке 4 показана технологическая схема организации работы ПЭТ-центра.



Рисунок 4 - Технологическая схема организации работы ПЭТ-центра

## 2 Свойство, информативность и диагностического потенциал новых РФЛП Центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России

### 2.1 Оценка современного состояния заболеваемости РПЖ

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2 место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин, составляя 14,5 %. При этом в течение последних 10 лет (с 2010 по 2019 г.) число впервые обнаруженных случаев РПЖ увеличилось более чем в 2 раза – с 20 223 до 40 785, а ежегодный рост заболеваемости в течение последних лет составил 5,09 % на 100 тыс. населения. На рисунке 5 представлены данные ВОЗ по заболеваемости РПЖ в мире.

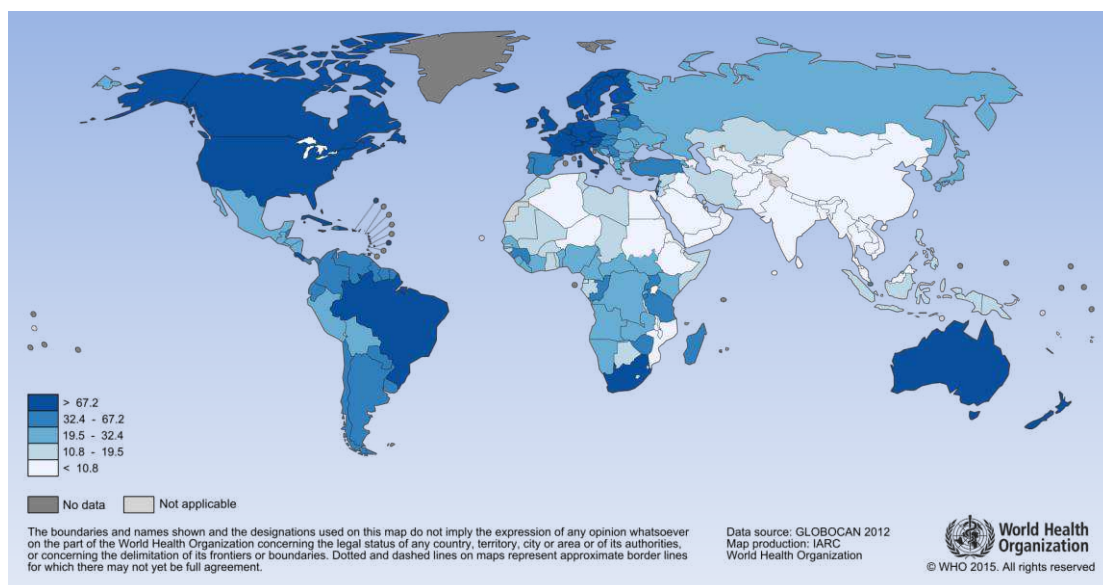


Рисунок 5 – Заболеваемость РПЖ в мире по данным ВОЗ, 2012 год

Первое место по заболеваемости занимает США, Бразилия, Австралия некоторые страны Европы, Россия занимает 3 место в мире по росту РПЖ. Основным фактором заболевания являются: 1 – диагностика, 2 – географическое положение, 3- этническая группа и 4- возраст.

Смертность от РПЖ также увеличилась на протяжении последних 10 лет, занимая третье место у мужчин в возрасте 60–69 лет – 6,6 % – и второе место у пациентов старше 70 лет – 14,1 %. На рисунке 6 представлены данные ВОЗ по



смертности в мире от РПЖ. Из рисунка видно, что на первом месте по смертности это страны Африки и некоторые страны Южной Америки, в свою очередь США занимает уже 4 место, Россия также на 3 месте.

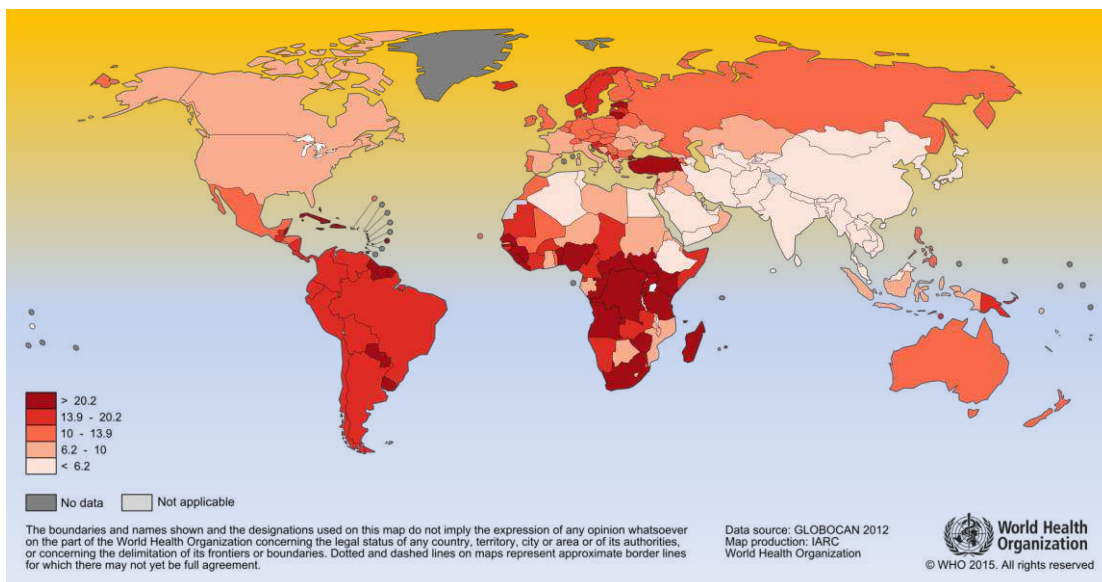


Рисунок 6 – Смертность от РПЖ по данным ВОЗ, 2012 год

Одним из основных методов лечения РПЖ является простатэктомия и лучевая терапия, эти методы зарекомендовали себя как самые эффективные. Однако бываю моменты, когда у пациентов завершения лечения на разных временных сроках обнаруживается рецидив заболевания. Отсюда раннее выявление очагов прогрессирования РПЖ является основной важной задачей диагностики остается, для проведения своевременной терапии. На рисунке 7 представлены статистические данные по заболеванию РПЖ в зависимости от распространенности процесса [20].

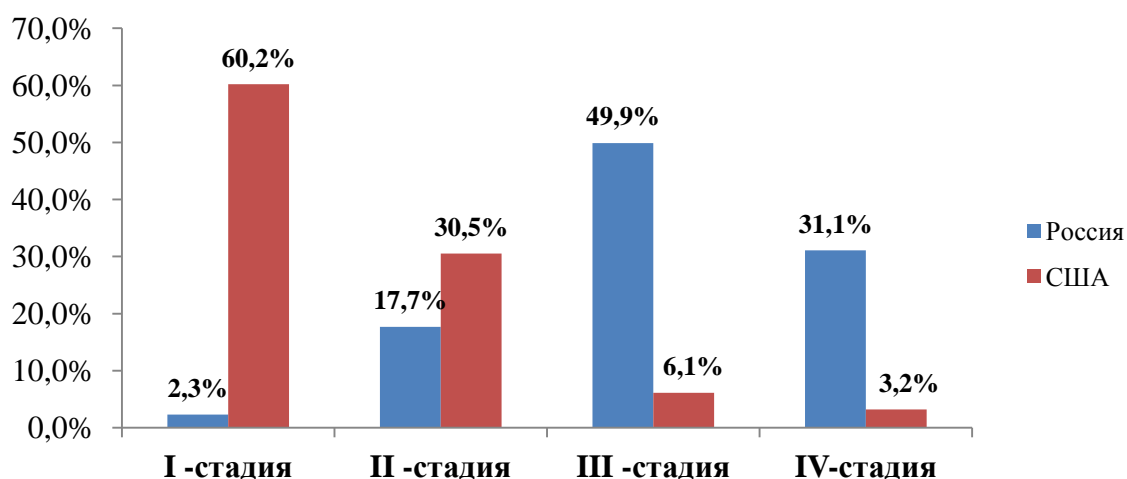


Рисунок 7 - Процент заболеваемости РПЖ в зависимости от стадии процесса

Из данных рисунка видно, что в США основной процент заболеваемость приходится на I-II – стадии процесса, в то время как в России это уже III-IV-стадия заболевания. Такое различие связано с высокими технологическими возможностями и большим количеством диагностических центров на плотность населения.

Большинство исследований показали, у мужчин в 20 % случаев, в возрасте от 30 до 40 лет можно увидеть наличие микроскопических очагов латентного рака в предстательной железе. Так как данные микроскопические образования развиваются медленно, то никаких клинических проявлений оно не дает. В стандартную повседневную практику был введен метод определения в сыворотке крови уровня ПСА в результате чего было отмечено улучшение диагностики и лечения РПЖ. В свою очередь, значительно снизился средний возраст больных с данным диагнозом, что в результате чего заметно видно увеличение процента выявления РПЖ на ранних стадиях (T1–2). Раннее выявление РПЖ дает возможность провести пациенту на начальных стадиях радикальное лечение. В настоящее время при раннем диагностировании РПЖ пятилетний уровень пятилетней выживаемости равен практически 100 %, в случаях диссеминированного процесса показатель значительно падает. Можно сделать вывод о том, что своевременное диагностирование метастазов РПЖ

вносит большой вклад в клинику и определение стратегии лечения пациентов [21].

## **2.2 Специфика РФЛП для диагностики рака предстательной железы методом ПЭТ**

Как уже говорилось выше, важной составляющей диагностики онкологических заболеваний является выявление их на ранних стадиях процесса. В современной практике одним из составляющих является диагностика методом ПЭТ. В большинстве рутинных ПЭТ – исследований применяется РФЛП  $^{18}\text{F}$ - Фтордезоксиглюкоза, при оценки метаболизма глюкозы можно выявить новообразования различной локализации. Однако применение  $^{18}\text{F}$ - Фтордезоксиглюкозы для диагностики РПЖ является невозможным. Данный РФЛП обладает меньшей селективностью и основной процент накопления это почки и мочевого пузыря, что в свою очередь затрудняет визуализацию ложа предстательной железы. Поэтому возникает потребность в синтезе таргетных РФЛП, которые будут иметь большую чувствительность и разрешать вопросы, связанные с затруднением визуализации в диагностике РПЖ [22].

### **2.2.1 $^{18}\text{F}$ - Фторхолин**

Основой метода ПЭТ с  $^{18}\text{F}$  - Фторхолином является обнаружение в организме человека клеток с высокой скоростью пролиферации и митотической активностью  $^{18}\text{F}$ -Фторхолина, являясь меченым аналогом холина, практически повторяет метаболический путь последнего в организме. Холин – органическое вещество, предшественник фосфатидилхолина – фосфолипида, являющегося важнейшим компонентом липидного бислоя клеточных мембран. Кроме этого фосфатидилхолин играет важную роль в процессе трансмембранной передачи сигналов. Опухолевые клетки испытывают повышенную потребность в фосфатидилхолине в сравнении с неизмененными в связи с высокой скоростью пролиферации и митотической активностью. Механизмы, лежащие в основе

активного накопления холина в опухолевых клетках, включают в себя высокий уровень транспорта холина в клетку посредством холинтрансфераз, а также повышенную экспрессию и активность холинкиназы, основного фермента первого этапа цикла Кеннеди, с помощью которого происходит фосфорилирование холина с дальнейшим превращением в фосфатидилхолин.

Особенностями изготовления является то, что для синтеза требуется два автоматизированных модуля и два набора специально подготовленных ИРР-кассет с реагентами. Синтез протекает в 2 стадии. На первой стадии идет процесс дистилляции с образованием газообразного полупродукта и его очисткой на картридже, на второй стадии идет процесс алкилирования с получением готового продукта.

Время синтеза составляет 50 минут, а выход готового продукта по реакции составляет 10%. Для сканирования всего тела определяется активность из расчета 3 – 5 МБк на килограмм веса тела, что в среднем составляет от 350 до 450 МБк. На рисунке 8 представлены ПЭТ/КТ-изображения с применением  $^{18}\text{F}$ -Фторхолина.



Рисунок 8 - ПЭТ/КТ-изображение с применением РФЛП  $^{18}\text{F}$  - Фторхолин

### 2.2.2 $^{68}\text{Ga}$ – ПСМА - 11

ПСМА – Простат - специфический мембранный антиген также известен как фолатгидролаза I, глутаматкарбоксипептидаза II – это интегральный мембранный протеин, впервые обнаруженный в клетках рака предстательной железы. Антиген в норме экспрессируется на мембранах всех клеток предстательной железы. Гиперэкспрессия ПСМА наблюдается в опухолевых клетках РПЖ. Многочисленные исследования продемонстрировали прямую корреляционную зависимость между гиперэкспрессией ПСМА на поверхности клеток РПЖ и степенью анаплазии первичной опухоли, появлением отдаленных метастазов и переходом заболевания в кастрационно-резистентную форму. Уровень экспрессии данного антигена может служить прогностическим фактором возникновения рецидива заболевания. Следует отметить, что ПСМА не только является тканевым биомаркером РПЖ, но и мишенью для таргетной терапии с помощью лигандов, меченных  $\beta$ - или  $\alpha$ -эмиттерами. В настоящее время предложено множество лигандов к ПСМА, предназначенных для визуализации, среди которых наиболее широкое применение получила ациклическая N,N' - бис[2 – гидроксипропан-5-илкарбонил]этилендиамин – N,N' - диуксусная кислота (ПСМА - 11).

В особенностях синтеза следует отметить, что в качестве радиоактивной метки используется галлий-68, который является генераторным радионуклидом. В синтезе используется картриджная очистка получаемого элюата, чтобы исключить попадание в реакционную смесь посторонних примесей, которые повлияют на выход реакции. Время синтеза составляет 20 минут, выход готового продукта по реакции составляет 70% и зависит от номинальной активности генератора, данного количества РФЛП хватает на исследование 4 пациентов. Для сканирования всего тела определяется активность из расчета 2 МБк на килограмм веса тела, что в среднем составляет от 200 до 300 МБк. На рисунке 9 представлены ПЭТ/КТ-изображения с применением  $^{68}\text{Ga}$  - ПСМА-11[23].

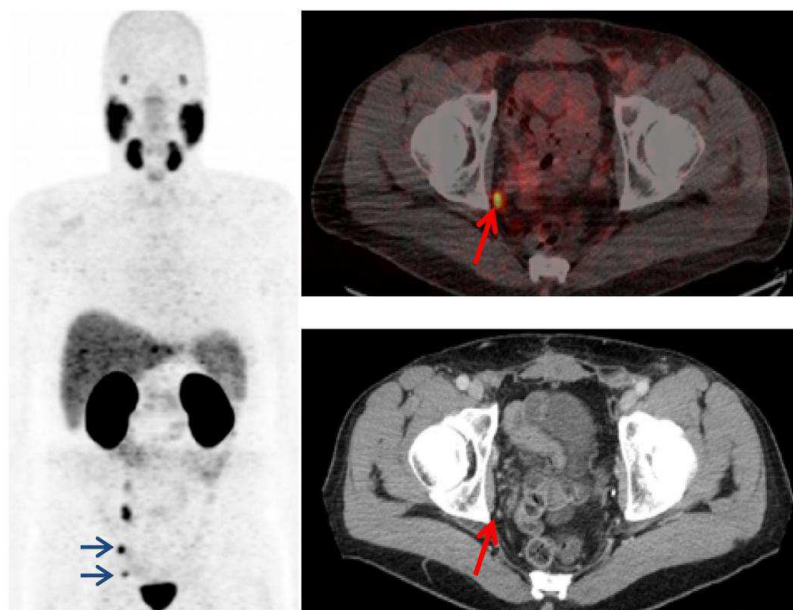


Рисунок 9 - ПЭТ/КТ-изображение с применением РФЛП  $^{68}\text{Ga}$  - ПСМА-11

### 2.2.3 $^{18}\text{F}$ - ПСМА - 1007

В настоящее время  $^{18}\text{F}$  – PSMA - 1007 является перспективным РФЛП в диагностике рака предстательной железы. Метод обладает высокой чувствительностью и позволяет максимально рано выявлять рецидив опухоли простаты, а также с точностью выявлять отдаленные метастазы в различных органах и тканях. Важным здесь является то, что появилась методика мечения ПСМА уже не генераторным радионуклидом  $^{68}\text{Ga}$ , а радионуклидом  $^{18}\text{F}$ , что уже дает ряд преимуществ. Методика синтез РФЛП стала значительно проще, для синтеза требуется один автоматизированный модуль и одна ИФР-кассета с набором реагентов. Время синтеза составляет 40 минут, а выход готового продукта по химической реакции порядка 40%. При данном выходе готового продукта хватает на исследование 20 пациентов. Для сканирования всего тела определяется активность из расчета 2 МБк на килограмм веса тела, что в среднем составляет от 250 до 350 МБк. На рисунке 10 представлены ПЭТ/КТ - изображения с применением  $^{18}\text{F}$  – ПСМА - 1007 [24].

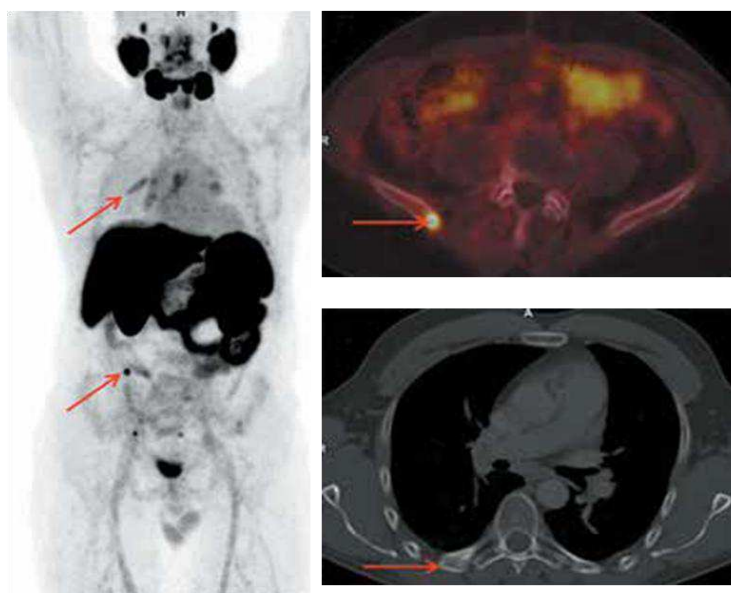


Рисунок 10 - ПЭТ/КТ-изображение с применением РФЛП  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007

### 2.3 Потенциал и информативность РФЛП для диагностики рака предстательной железы

Для оценки потенциала и информативности РФЛП для диагностики рака предстательной железы была составлена сводная таблица 4, которая объединяет все основные характеристики данных РФЛП начиная от технологических до клинических особенностей, включая физические свойства и экономическую составляющую. Стоимость исследования была сформирована из прайса организации.

Таблица 4 - Основные значимые особенности РФЛП для диагностики рака предстательной железы

	$^{18}\text{F}$ - Фторхолин	$^{68}\text{Ga}$ - ПСМА-11	$^{18}\text{F}$ - ПСМА-1007
<b>I. Технологические особенности</b>			
Процесс синтеза	Автоматизированный	Автоматизированный	Автоматизированный
Расходные материалы	2 одноразовые IFR-кассеты с реагентами	1 одноразовая IFR-кассета с реагентами	1 одноразовая IFR-кассета с реагентами

Время синтеза	50 минут	20 минут	40 минут
Выход готового продукта	10 %	70%	40%
Стоимость исследования	58 500 рублей	40 000 рублей	65 000 рублей
<b>II. Физические особенности</b>			
Способ получения радионуклида	Циклотронный	Генераторный	Циклотронный
Период полураспада	109,8 мин.	68,1 мин	109,8 мин.
Максимальный пробег позитрона	2,31 мм	9,57 мм	2,31мм
Вводимая доза	350-450 МБк	200-300 МБк	250-350 МБк
Эффективная доза на пациента	7,0-9,0 mSv	4,6-6,9 mSv	5,8-8,1 mSv
<b>III. Клинические особенности</b>			
Количество пациентов за 1 синтез	10 пациентов	4 пациента	20 пациентов
Уровень ПСА	>2,2 нг/мл	1,2-1,5 нг/мл	≥0,5 нг/мл
Накопление в органах и тканях, $SUV_{max}$			
Печень	8,7-15,0	9,0-14,2	8,8-14,0
Поджелудочная железа	5,6-9,8	5,6-9,0	6,2-8,4
Слюнные железы	3,6-6,9	4,8-7,6	5,8-7,8
Слезные железы	1,0-3,19	2,2-3,0	2,8-3,5
Селезенка	2,3-4,4	3,1-4,8	3,8-5,0



Костный мозг	1,7-3,6	1,5-2,8	2,4-4,5
Почки, мочеточники	6,8-10,1	4,0-5,8	1,2-2,3

Исходя из данных таблицы 4, каждый РФЛП имеет свои отличительные особенности, несмотря на все это, в большей степени учитываются клинические составляющие данных РФЛП.

Стоит отметить, что не мало важным в равней диагностике РПЖ у мужчин является уровень ПСА в крови (ПСА - Простатический специфический антиген). ПСА представляет собой калликреинподобную протеазу сыворотки крови, которая вырабатывается практически полностью эпителиальными клетками предстательной железы. ПСА органоспецифический, однако не считается специфическим для рака, поскольку его уровень может быть повышенным при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, простатите и других злокачественных состояниях. Однако уровень ПСА в качестве независимого показателя служит более достоверным прогностическим фактором развития РПЖ, в норме значения ПСА составляют от 0,5 до 4,0 нг/мл.. На рисунке 11 представлены данные о возможной вероятности развития РПЖ при различных значения ПСА [24].

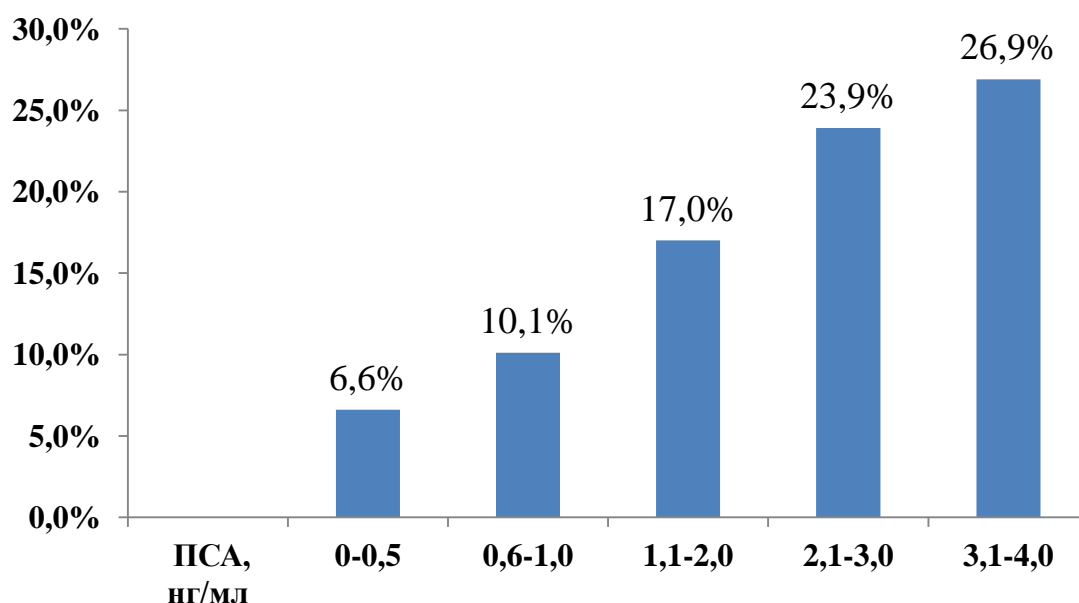


Рисунок 11- Вероятность развития РПЖ при уровне ПСА от 0 до 4,0 нг/мл

[<http://www.oncology.ru/association/clinicalguidelines/2018/>]

Из данных таблицы 4 и по литературным данным [23,24] имеются различия в применении данных РФЛП в зависимости от уровня ПСА. Так например по литературным данным применение  $^{18}\text{F}$ -Фторхолина при значения ПСА менее 2,2 нг/мл могут давать ложно отрицательные результаты. Особенную сложность для диагностики составляет группа пациентов с низкими значениями ПСА до 1 нг/мл. В этой части зарекомендовал себя РФЛП  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007. По литературным данным [25] при исследовании ряда пациентом с уровнем ПСА до 0,5 нг/мл обнаруживались участки с патологическим накоплением РФЛП, что свидетельствовало о злокачественности данного процесса.

Еще одним важным и существенным параметром из клинических особенностей является коэффициент SUV (Standard Uptake Value)- это безразмерная величина, представляющая собой отношение удельной радиоактивности в измеряемой зоне (зоне интереса) или пикселе (МБк/мл) к величине введенной радиоактивности на массу тела (МБк/г).

Данная величина SUV используется при анализе степени поглощения РФЛП в зависимости поражения органа, выявлено, что по мере увеличения размеров опухоли отмечается увеличение поглощения РФЛП что свидетельствует о большей активности опухоли. Данный коэффициент рассчитывается в программном обеспечении при обработке ПЭТ/КТ-изображений по формуле:

$$SUV_{max} = \frac{C(t)}{D(t)/m}, \quad (2.3.1)$$

где C(t)- концентрация радиоактивности (удельная активность) в ткани в момент времени t (МБ/мл), D(t) -введенная радиоактивность на момент времени инъекции (МБк), m - масса тела (г). На рисунке 12 представлена кривая накопления SUV в зависимости от времени.

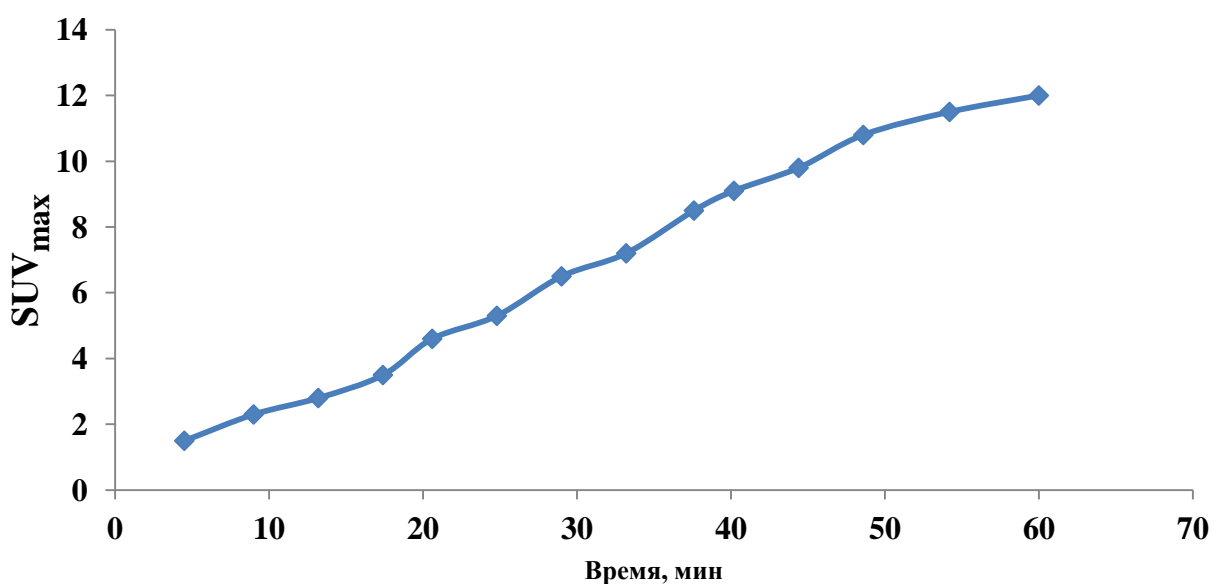


Рисунок 12 - Средние значения SUV<sub>max</sub> в зависимости от времени для РФЛП <sup>18</sup>F-Фторхолин

*[Kinahan, P. E.. Positron Emission Tomography-Computed Tomography Standardized Uptake Values in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. Seminars in Ultrasound, CT and MRI/ P. E. Kinahan, J. W. Fletcher.-2010, - 496–505 P]*

- по значениям SUV при ПЭТ/КТ врач может различить патологические очаги и здоровые ткани;

- значение SUV до и после лечения позволяет сделать вывод о его эффективности и необходимости продолжения либо смене терапевтического курса;

- показатель имеет огромное прогностическое значение, позволяя наблюдать за развитием патологического процесса в динамике.

В таблице 4 приведены ранжированные коэффициенты  $SUV_{max}$  для данных РФЛП. Накопление в приведенных органах и тканях являются физиологической особенностью данных РФЛП, повышенное накопление всегда наблюдается в органах участвующих в метаболизме и в выведении препарата. Если рассмотреть накопление в печени, то это свидетельствует о метаболизме РФЛП в клетках печени, что же касается, например слюнных и глазных желез, то накопление в них РФЛП является особенностью выделительной системы. Из таблицы 4 отличительной особенностью является коэффициент накопления в мочевом пузыре и мочеточниках. На рисунке 13 изображена анатомическая схема предстательной железы.

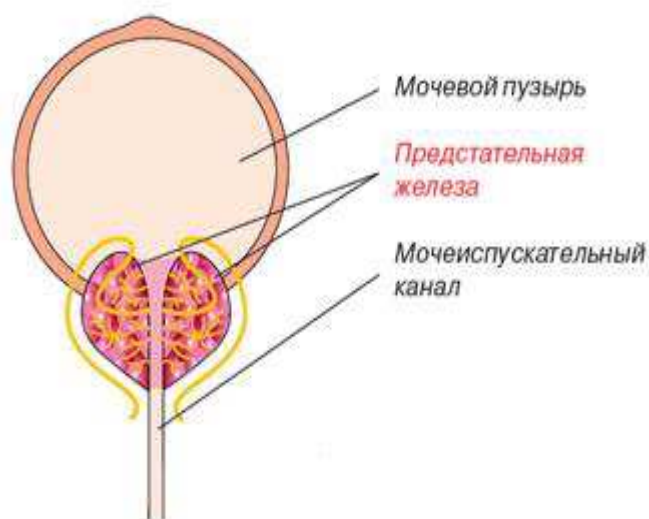


Рисунок 13 - Анатомическая схема предстательной железы

Из рисунка 13 видно, что по анатомически особенностям предстательная железа и мочевого пузыря находятся рядом друг с другом, поэтому из-за высокого накопления РФЛП в мочевом пузыре могут возникнуть трудности в визуализации.

Для  $^{18}\text{F}$ -Фторхолина биологической основой при использовании является избыточная экспрессия холинкиназы вследствие повышенного накопления меченого холина клетками РПЖ. Согласно литературным [26,27] данным  $^{18}\text{F}$ -Фторхолин отличается несколько большей секрецией через мочевыводящие пути, что создает определенные трудности, появляются так называемые «засветы», которые мешают визуализации ложа предстательной железы, однако его большой период полураспада фтора -18 (109,8 мин) позволяет оценить динамику распределения РФЛП. Установлено [27], что увеличение или стабильное накопление  $^{18}\text{F}$ -Фторхолина в выявленных патологических очагах соответствуют злокачественным изменениям.

Что же касается  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 и  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007, как было указано выше, данные РФЛП являются аналогом ингибитора простатспецифического мембранного антигена (ПСМА). В злокачественных клетках при раке предстательной железы рецептор ПСМА представляет собой маркер ангиогенеза и в 90-100% представлен на поверхности опухолевой клетки. Сами РФЛП не участвуют в метаболизме клеток опухоли, а предоставляют информацию о наличии ПСМА рецепторов. В здоровых клетках предстательной железы экспрессия рецепторов ПСМА присутствует на апикальной поверхности эпителиальной клетки и части ее цитоплазмы, окружающей простатические протоки. При развитии патологии ПСМА перемещается с апикальной мембраны на просветную поверхность протоков, в меньшей степени представлены в норме на поверхности клеток таких органов как слюнные и слезные железы, печень и селезенка, тонкий и толстый кишечник, а также в здоровой предстательной железе (Таблица 5).

Таблица 5- Содержание ПСМА в тканях человека

<b>Органы и ткани</b>	<b>Концентрация ПСМА, нг/мл</b>
Нормальная ткань простаты	<b>10492,0</b>
РПЖ	<b>69789,0</b>
Тонкий кишечник	<b>4,6</b>
Толстый кишечник	<b>71,3</b>
Почки	<b>31,5</b>
Яичники	<b>244</b>
Печень	<b>64,3</b>
Костная ткань	<b>21,7</b>
Кожа	<b>2,3</b>

Механизм действия РФЛП состоит в специфическом взаимодействии низкомолекулярного ПСМА на основе мочевины с рецептором ПСМА, в результате чего происходит надежная интернализация комплекса в злокачественную клетку, который либо удерживается в составе лизосом, либо освобождается в цитоплазму.

Оба РФЛП зарекомендовали себя в клинической практике, что  $^{68}\text{Ga}$  – ПСМА - 11, что  $^{18}\text{F}$  - ПСМА - 1007 обладают высокой чувствительностью, это связано прежде всего с высокой экспрессивностью PSMA к раковым клеткам, за счет чего наблюдается высокое накопление РФЛП в опухоли [27-29]. Однако есть различия в визуализации. Так как таргетом является предстательная железа, то эти сложности возникают у  $^{68}\text{Ga}$  – ПСМА - 11. Это связано с тем, что основной метаболизм и путь выведения из организма идет через мочевыводящую систему, от этого коэффициент накопления  $\text{SUV}_{\text{max}}$  в мочевом пузыре возрастает, отсюда появляются артефакты так называемые "засветы", которые затрудняют визуализацию ложа предстательной железы.

У  $^{18}\text{F}$  – ПСМА - 1007 здесь есть преимущество, связано оно с тем что основной метаболизм проходит в печени и желчном пузыре гепатобилиарный

путь выведения из организма, и как следствие отсюда низкий мочевой клиренс, на этом фоне не возникает никаких трудностей с визуализацией ложа предстательной железы и лимфатических узлов малого таза. На рисунке 14 и в таблице 6 представлены данные ПЭТ/КТ изображений полученных в Центре ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России с использованием РФЛП  $^{68}\text{Ga}$  – ПСМА - 11 и  $^{18}\text{F}$  – ПСМА - 1007.



$^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11

$^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007

Рисунок 14 – ПЭТ-исследование с применением РФЛП  $^{68}\text{Ga}$  – ПСМА - 11 и  $^{18}\text{F}$  – ПСМА - 1007 (стрелками указано накопление РФЛП в мочевом пузыре)

Таблица 6 - Данные по физиологическому накоплению РФЛП  $^{68}\text{Ga}$  – ПСМА - 11 и  $^{18}\text{F}$  – ПСМА - 1007

	$^{68}\text{Ga}$ – ПСМА - 11	$^{18}\text{F}$ – ПСМА - 1007
<b>Коэффициент накопления <math>\text{SUV}_{\text{max}}</math></b>		
<b>Печень</b>	9,5	14,1
<b>Желчный пузырь</b>	3,7	8,2
<b>Слюнные железы</b>	6,2	7,1
<b>Почки</b>	3,0	2,1
<b>Мочевой пузырь</b>	6,1	2,6

Из данных видно, что коэффициент накопления  $SUV_{max}$  в мочевом пузыре у  $^{18}F$  – ПСМА - 1007 равен 2,6, что в значительной степени меньше по сравнению с  $^{68}Ga$  – ПСМА - 11  $SUV_{max}=6,1$ .

Что касается пространственного разрешения, то у РФЛП  $^{18}F$  – ПСМА - 1007 они значительно лучше, чем у  $^{68}Ga$  – ПСМА - 11. Оно связано прежде всего с радионуклидом, по сравнению с  $^{18}F$  у которого максимальная энергия позитрона равна 633,4кэВ, то энергия позитрона у  $^{68}Ga$  значительно выше 1920 кэВ, на рисунке 15 представлены данные пробка позитрона в воде.

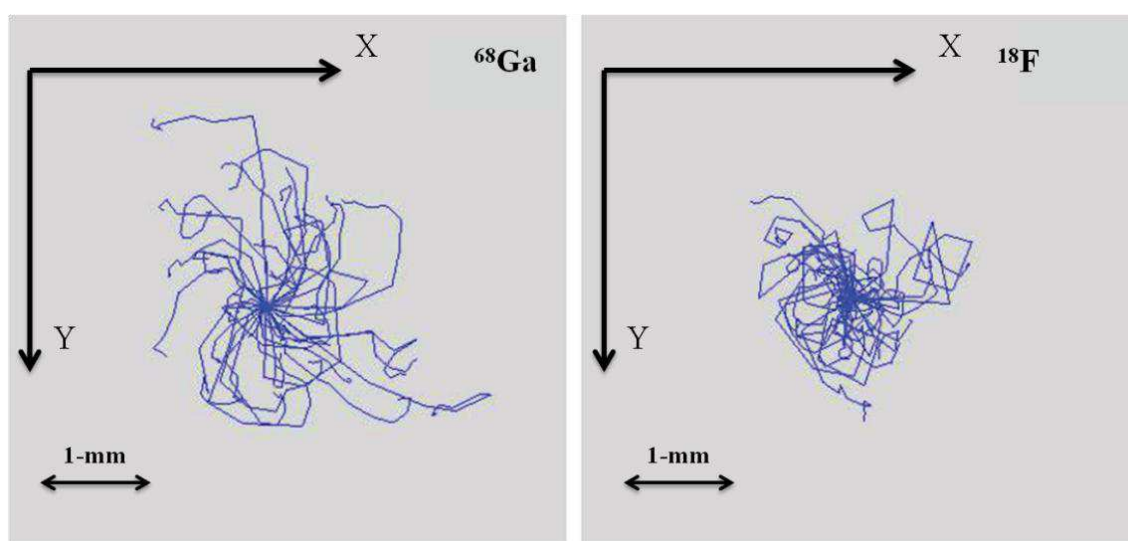


Рисунок 15 – Пробег позитрона в воде для радионуклидов  $^{18}F$  и  $^{68}Ga$

Из данных рисунка 15 пробег позитрона при максимальной энергии для  $^{68}Ga$  составляет 9,57 мм, а для  $^{18}F$  при максимальной энергии 2,31 мм, что значительно меньше, соответственно пространственное разрешение у  $^{68}Ga$ -ПСМА-11 по качеству снижается [30].

Исходя из полученных данных по РФЛП для диагностики РПЖ и на основании таблицы 4, была составлена таблица 7 для проведения полуколичественного анализа, в таблицу были вынесены основные отличительные характеристики данных РФЛП, которые на качество проведения диагностики РПЖ. Для оценки использовалась система символов «+», «-», где «+» - это преимущество метода, «-» - это недостаток метода.



Таблица 7- Основные качественные характеристики РФЛП

	<sup>18</sup> F-Фторхолин	<sup>68</sup> Ga-ПСМА-11	<sup>18</sup> F-ПСМА-1007
<b>I. Технологические особенности</b>			
Время синтеза	50 минут	20 минут	40 минут
	-	+	-
Выход готового продукта	10 %	70%	40%
	-	+	+
Стоимость исследования	58 500 рублей	40 000 рублей	65 000 рублей
	-	+	-
<b>II. Физические особенности</b>			
Способ получения радионуклида	Циклотронный	Генераторный	Циклотронный
	+	+	+
Период полураспада	109,8 мин.	68,1 мин	109,8 мин.
	+	-	+
Максимальный пробег позитрона	2,31 мм	9,57 мм	2,31мм
	+	-	+
Эффективная доза на пациента	7,0-9,0 mSv	4,6-6,9 mSv	5,8-8,1 mSv
	-	+	-
<b>III. Клинические особенности</b>			
Количество пациентов за 1 синтез	10 пациентов	4 пациента	20 пациентов
	+	-	+
Уровень ПСА	>2,2 нг/мл	1,2-1,5 нг/мл	≥0,5 нг/мл
	-	-	+
<b>Накопление в органах и тканях, SUV<sub>max</sub></b>			
Почки, мочеточники	6,8-10,1	4,0-5,8	1,2-2,3
	-	-	+

Из данных таблицы 7 видно, что больше «+» набирает РФЛП <sup>18</sup>F-ПСМА-1007. Данный РФЛП не смотря на имеющиеся «-» в технологических

особенностях и в экономической составляющей, имеет много «+» в клинических особенностях, что для современной диагностики РПЖ является самым значимым.

## ВЫВОДЫ

1. **Чувствительность.** Из полученных данных РФЛП  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 и  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007, обладают высокой чувствительностью, это связано прежде всего с высокой экспрессивностью PSMA к раковым клетками, за счет чего наблюдается высокое накопление РФЛП в опухоли. Об этом свидетельствуют данные ПЭТ-изображений и основной коэффициент накопления  $\text{SUV}_{\text{max}}$ .

2. **Визуализация.** Исходя из сравнительного анализа физиологических особенностей, РФЛП  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 больше накапливается в печени и мочевом пузыре, в то время как у  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 основное накопление наблюдается в печени, за счет чего улучшается качество визуализации.

3. **Пространственное разрешение.** У РФЛП  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 оно значительно лучше, чем у  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11, так как у радионуклида  $^{18}\text{F}$  пробег позитрона при максимальной энергии значительно меньше, чем у радионуклида  $^{68}\text{Ga}$ .

4. Исходя из технологии изготовления и высокой стоимости исследования в отличие от остальных РФЛП, все же остается **предпочтителен**  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 (при наличии циклотрона, как источника радионуклидов), так как данный РФЛП имеет высокие клинические характеристики, что является наиболее актуальным для современных подходов диагностики РПЖ.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ - всемирная организация здравоохранения;
- КТ – компьютерная томография;
- ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография;
- ПСА - простатический специфический антиген;
- ПСМА - простатспецифический мембранный антиген;
- ПЭТ – позитронно - эмиссионная томография;
- РКТ - рентгеновская компьютерная томография;
- РНД – радионуклидная диагностика;
- РПЖ – рак предстательной железы;
- РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат;
- УКР – ультракороткоживущий радионуклид;
- ЭКТ - эмиссионная компьютерная томография;
- SUV - Standard Uptake Value.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кумар А., Обзор российского рынка ядерной медицины / Кумар А., В.С.Киреев // Фундаментальные исследования. – 2018. – № 2. – С. 134-138
2. Янковский, М.С. Принцип действия позитронно-эмиссионной томографии/ М.С. Янковский, В.С. Янковский // Медицинская физика: создавая будущее. - М.: статья в сборнике трудов конференции, 2018. - С. 153-157
3. Хмелев, А.В. Радионуклиды для позитронной эмиссионной томографии / А.В. Хмелев // Медицинская физика.- М.: Ассоциация медицинских физиков, 2019.-№81. - С. 91-109
4. Чипига, Л.А. Современные подходы к обеспечению качества диагностики в позитронно-эмиссионной томографии / Л.А. Чипига, А.В. Водоватова, Г.В. Катаева, Д.В. Рыжкова, М.Б. Долгушин // Медицинская физика.- М.: Ассоциация медицинских физиков, 2019.-№82. - С. 78-92
5. Мельникова, О.А. Современные вопросы организации производства радиофармпрепаратов на основе  $^{68}\text{Ga}$  / О.А. Мельникова, Д.Н. Муратов, А.Ф. Ситников, Е.В. Шориков, Д.Ю. Колебасов // Разработка и регистрация лекарственных средств. - М.: ООО «Центр фармацевтической аналитики», 2018. - №22.- С. 134-136
6. Галченко, Л.И. Позитронная эмиссионная томография в диагностике заболеваний / Л.И. Галченко, К.В. Толмачев // Альманах сестринского дела. - Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет. - 2018.- Т.11.- №1.- С.24-30
7. Хмелев, А.В. Разработки для потенциальных применений в ПЭТ / А.В. Хмелев // Медицинская физика.- М.: Ассоциация медицинских физиков. - 2017. - №74. - С. 122 - 133
8. International Atomic Energy Agency, Quality control in the production of radiopharmaceuticals: Radioisotope Products and Radiation Technology Section // IAEA Vienna. - 2018. –V. 1856.

9. International Atomic Energy Agency, Good practice for introducing radiopharmaceuticals for clinical use: Radioisotope Products and Radiation Technology Section // IAEA Vienna. - 2016. – V. 1782.

10. Conti, M. Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion / M. Conti, L. Eriksson // EJNMMI Phys. - 2016.

11. Пахомов, А.Ю. Сочетанное применение ПЭТ/КТ с  $^{11}\text{C}$ -холином и  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА у больных биохимическим рецидивом рака предстательной железы / А.Ю. Пахомов, М.С. Тлостанова, А.А. Станжевский // Лучевая диагностика и терапия. - 2018. - Т. 9. - № 1. - С. 188-189.

12. Zacho, HD.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer: a systematic review of the published literature / HD. Zacho, JB. Nielsen, U. Haberkorn, L. Stenholt, LJ. Petersen // Clin. Physiol. Funct. Imaging. – 2018. – V.38. P. 911–1077.

13. Obek, C. The accuracy of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer / C. Obek, T. Doganca, E. Demirci, M. Ocak, [and all] // Eur. J. Nucl. Med. Mol Imaging. – 2017. – V.44. – P. 1806–1818.

14. Schmuck, S. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer / S. Schmuck, S. Nordlohne, C-A. von Klot, C. Henkenberens, [and all] // Eur. J. Nucl. Med. Mol Imaging. – 2017. – V.44. – P. 960–968.

15. Schwenck, J. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -labelled PSMA-11 and  $^{11}\text{C}$ -choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT / J. Schwenck, H. Rempp, G. Reischl, S. Kruck, [and all] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2017. - V. 44. P. 92-101.

16. Witkowska-Patena, E.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT imaging in recurrent prostate cancer: Where are we now? / E. Witkowska-Patena, A. Mazurek, M. Dziuk // Cent. European J. Urol. – 2017. – V. 70. – P. 37-43.

17. Rahbar, K.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 PET/CT at 60 and 120 minutes in patients with prostate cancer: Biodistribution, tumour detection and activity kinetics / K.

Rahbar, A. Afshar-Oromieh, M. Bögemann, S. Wagner, [and all]. //Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2018. V. 45. – P. 1329–1334.

18. Cardinale, J. Preclinical evaluation of (18F)PSMA-1007: a new prostate-specific membrane antigen ligand for prostate cancer imaging / J. Cardinale, M. Schäfer, M. Benesová, [and all] //J. Nucl. Med. – 2017. – V. 58. – P. 425–431.

19. Zaman, M.U. Diagnostic challenges in prostate cancer and 68Ga-PSMA PET imaging: a game changer? / M.U. Zaman, N. Fatima, A. Zaman, [and all] // Asian Pacific J. Cancer Prev. – 2017. – V. 18. – P. 2625–2633.

20. Giesel, FL. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer / FL. Giesel, B. Hadaschik, J. Cardinale, [and all] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2017. – V. 44. – P. 678–688.

21. Giovacchini, G. PET/CT With (68)Ga-PSMA in Prostate Cancer: Radiopharmaceutical Background and Clinical Implications / G. Giovacchini, E. Giovannini, M. Riondato, A. Ciarmiello // Curr. Radiopharm. – 2018. – V. 11. – P. 4–13.

22. Eissa, A. The role of 68Ga-PSMA PET/CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: A systematic review of the literature / A. Eissa, A. Elsherbiny, R.F. Coelho, J. Rassweiler, [and all] // Minerva Urol. Nefrol. – 2018. – V. 70. - P. 462 – 478.

23. Hodolic, M. Imaging of Prostate Cancer Using 18F-Choline PET/Computed Tomography / M. Hodolic // PET Clinics. - 2016. - P. 173–184.

24. Giovacchini, G. PET/CT With 68Ga-PSMA in Prostate Cancer: Radiopharmaceutical Background and Clinical Implications / E. Giovannini, M. Riondato, A. Ciarmiello // Current Radiopharmaceuticals. - 2018. - P .4–13.

25. Giesel, FL. Detection efficacy of [18F]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy/ FL. Giesel, K. Knorr, F. Spohn, L. Will // J. of Nucl. Med. - 2018.

26. Gauvin, S. Initial single-centre Canadian experience with 18F-fluoromethylcholine positron emission tomography-computed tomography (18F-FCH

PET/ CT) for biochemical recurrence in prostate cancer patients initially treated with curative intent/ S. Gauvin, Y. Cerantola, E. Haberer, V. Pelsser, [and all] //Canadian Urological Association Journal. - 2017. – 47 P.

27. Barbaud, M. 68Ga-PSMA-11 PET-CT study in prostate cancer patients with biochemical recurrence and non-contributive 18F-Choline PET-CT: Impact on therapeutic decision-making and biomarker changes. / M. Barbaud, M. Frindel, L. Ferrer // The Prostate. - 2018. - P.1–8.

28. Frederik, L. Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Initial Results with [18F]PSMA-1007 PET/CT / L. Frederik, L. Giesel // J. Nucl. Med. - 2018. - P. 632-635.


29. Treglia, G. Detection Rate of 18F-Labeled PSMA PET/CT in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis / G. Treglia, S. Annunziata, D. Pizzuto, L. Giovanella, [and all] // Cancers. - 2019. – 710 P.

30. Conti, M. Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion/ M. Conti, L. Eriksson // EJNMMI Physics. - 2016.



Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Базовая кафедра медико-биологических систем и комплексов

УТВЕРЖДАЮ  
Заведующий кафедрой

 Шваб А.Я.  
подпись ф.и.о.

«30 июня» 2020 г.

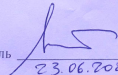
### МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Сравнительный анализ радиофармацевтических лекарственных препаратов для  
радионуклидной диагностики опухолевых поражений предстательной железы

03.04.02 – Физика

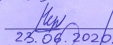
03.04.02.09 – Технологическое сопровождение ядерной медицины и  
медицинского оборудования

Научный руководитель

  
23.06.2020

канд. физ.-мат. наук, Н.В. Шепелевич  
эксперт-физик

Выпускник

  
23.06.2020

М.Е. Неручок

Рецензент



д-р мед.наук, Е.В. Семичев  
руководитель научного отдела

Красноярск 2020