

ИННОВАЦИОННЫЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ В ДИАГНОСТИКЕ И РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

© 2024 г. В. И. Чернов^{a,b,*}

^aНаучно-исследовательский институт онкологии — филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

^bНациональный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

*E-mail: chernov@tnimc.ru

Поступила в редакцию 02.08.2023 г.

После доработки 14.12.2023 г.

Принята к публикации 23.12.2023 г.

В статье освещаются тенденции развития ядерной медицины в онкологии. Главные тренды современной радиофармацевтики неразрывно связаны с тераностикой — использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов, которые получены на основе единого вектора доставки, меченного диагностическими и терапевтическими радионуклидами. В ядерной медицине такой подход применяется для индивидуализации и планирования радионуклидной терапии. Автор представляет результаты собственных исследований, направленных на разработку радиофармпрепаратов для диагностики и радионуклидной терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: ядерная медицина, злокачественные новообразования, радиофармпрепараты, сторожевые лимфатические узлы, тераностика.

DOI: 10.31857/S0869587324010088, **EDN:** HAKLLG

Онкологические патологии занимают одну из первых строк в статистике заболеваемости и смертности населения России: ежегодно выявляется более 640 тыс. случаев злокачественных новообразований, около 20% пациентов умирают в течение первого года после установления диагноза [1]. Отечественный и мировой опыт внедрения методов радионуклидной диагностики доказал, что современные радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) позволяют оптимизировать тактику лечения онкологических больных.



ЧЕРНОВ Владимир Иванович — член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Радионуклидная терапия показала высокую эффективность при лечении метастатического рака щитовидной железы, простаты, нейроэндокринных опухолей, костных метастазов и др. [2]. Сегодня развитие радиофармацевтики тесно связано с тераностикой — применением РФЛП, которые получены на основе единого вектора доставки, меченного различными (терапевтическими или диагностическими) радионуклидами [3].

В Томском политехническом университете (ТПУ) в рамках мегагранта “Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход” (Постановление Правительства РФ № 075-15-2019-1925 от 09.12.2019 г.) организован НИЦ “Онкотераностика”, обладающий всеми ресурсами для создания радиофармацевтических лекарственных препаратов:

- получение радиоактивных изотопов;
- разработка молекул адресной доставки;
- создание РФЛП;
- разработка методов контроля качества;

- доклинические испытания;
- клинические испытания;
- производство;
- разработка новых медицинских технологий клинического применения препаратов.

В настоящее время в России принята следующая классификация РФЛП для диагностики и таргетной терапии злокачественных новообразований [4]:

- РФЛП, тропные к тканям, окружающим новообразование (интактным тканям, тканям, изменённым под воздействием опухоли);
- РФЛП, тропные к рецепторам опухолевых клеток и микроокружения опухоли;
- РФЛП, проникающие в клетки опухоли (специфические, неспецифические);
- РФЛП для визуализации сигнальных лимфатических узлов.

РФЛП, тропные к интактным тканям, окружающим новообразование. Препараты данной группы способны селективно накапливаться в тканях организма и выявлять опухоль, что проявляется в виде дефекта аккумуляции индикатора. Так, радиоактивные нанокolloиды (^{99m}Tc -технефит) захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы и в норме позволяют получить однородное изображение печени, тогда как для злокачественных новообразований (первичная опухоль или метастазы) характерны дефекты накопления РФЛП. Очевидно, что эта методика не обладает приемлемой специфичностью, поскольку любое объёмное образование печени доброкачественной природы (например, киста или гемангиома) визуализируется аналогичным образом.

Другие представители этой группы – радионуклиды йода (^{123}I или ^{131}I) и $^{99m}\text{TcO}_4$, которые много лет используются для скинтиграфической диагностики рака щитовидной железы. Физиологически накапливаясь в тиреоидной ткани, они помогают диагностировать злокачественные новообразования (дефекты накопления). Однако методика недостаточно специфична, поскольку кисты щитовидной железы выглядят точно так же. В последние годы скинтиграфические исследования с участием таких радиофармпрепаратов утратили былую популярность, уступив свои позиции анатомическим методам с более высокой разрешающей способностью (УЗИ, КТ, МРТ).

РФЛП, тропные к тканям, изменённым под воздействием опухоли. Они способны накапливаться в участках ткани, окружающих новообразование и изменённых под его влиянием. Например, костная ткань вокруг метастазов реагирует на рост последних увеличением активности остеобластов. Фосфатные комплексы ^{99m}Tc , которые могут аккумулироваться в остеобластах, позволяют диагностировать метастазы в кости как очаги

гиперфиксации РФЛП. Следует отметить, что метод не обладает высокой специфичностью, поскольку активный захват фосфатных комплексов может наблюдаться и при воспалительных изменениях костной ткани, травмах и некоторых других заболеваниях. Точность радионуклидных методов увеличивается в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) / компьютерной томографии (КТ).

Высокая аккумуляция фосфатных комплексов и бисфосфонатов в остеобластах успешно используется в онкологии для паллиативной радионуклидной терапии метастазов в кости. С этой целью применяют меченный самарием-153 оксацибор, меченные рением-188 моно-калиевую соль 1-гидроксиэтилдифосфоновой кислоты (“Фосфорен, ^{188}Re ”) и золедроновую кислоту (“Золен, ^{188}Re ”). Являясь β -излучателями, эти радионуклиды оказывают терапевтическое воздействие на зоны активности остеобластов. При распаде ^{153}Sm и ^{188}Re также образуются γ -кванты (103 и 155 кэВ соответственно), которые позволяют визуализировать распределение РФЛП в организме с помощью гамма-камер.

Стронций-89 и радий-223 также активно применяют для лечения болевого синдрома при костных метастазах. Они выступают биологическим аналогом Ca^{2+} и аккумулируются как в интактных костях, так и в участках с повышенной остеобластической активностью. При этом клиренс данных препаратов из метастазов происходит значительно медленнее, чем из неповреждённой ткани. Стронций-89 – чистый β -излучатель, а радий-223 при распаде выделяет α -частицы, поэтому с помощью гамма-камеры нельзя зарегистрировать распределение этих РФЛП в организме.

Ещё одним механизмом, обеспечивающим гипераккумуляцию радиофармпрепарата в прилежащих к опухоли тканях, служит активный ангиогенез в её перифокальных областях. Эти участки можно визуализировать с помощью ^{99m}Tc -эритроцитов, однако точность методик при диагностике онкологической патологии не отвечает современным требованиям.

Особенность кровоснабжения опухолей и метастазов печени позволяет лечить их методом радиоэмболизации. Кровоток в этих новообразованиях поддерживается преимущественно системой печёчной артерии (*a. hepatica*), в отличие от интактной паренхимы, которая кровоснабжается в основном за счёт воротной вены (*vena portae*). Благодаря этому феномену селективное введение в печёчную артерию меченных итрием-90 или рением-188 микросфер позволяет эффективно воздействовать на опухолевые клетки при минимальном поражении интактной печени. Технология производства стеклянных ^{90}Y -микросфер была разработана на ядерном реакторе ТПУ, здесь же организовано их

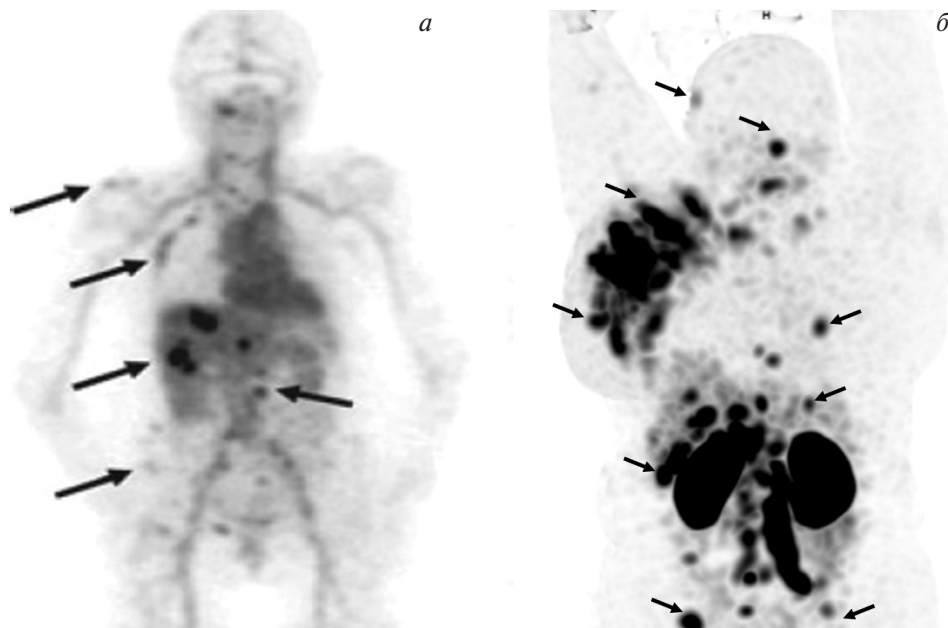


Рис. 1. ПЭТ-изображение пациентки с HER2/неи-позитивным раком молочной железы, выполненное через 5 суток после введения ^{89}Zr -транстузамаба (а), стрелками обозначены метастазы в печень и кости [12]; ОФЭКТ-изображение пациентки с HER2/неи-позитивным раком молочной железы через 2 ч после введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ADAPT6 (б), стрелками обозначены первичная опухоль, метастазы в лимфатические узлы, печень и кости

производство. В настоящее время метод радиоэмболизации печени с помощью ^{90}Y -микросфер при первичных опухолях и метастазах успешно внедряется в ведущих онкологических центрах России.

РФЛП, тропные к рецепторам опухолевых клеток и микроокружения опухоли. В основе диагностического применения радиофармпрепаратов данной группы лежит реакция селективного взаимодействия векторов доставки с антигенами мембран раковых клеток или их микроокружения. Отметим, что в радионуклидной диагностике моноклональные антитела и их фрагменты не получили широкого распространения. Дело в том, что антитела обладают большими размерами (около 150 кДа). Их громоздкость замедляет клиренс из крови, экстравазацию и аккумуляцию в злокачественном новообразовании. При использовании меченых моноклональных антител регистрация ОФЭКТ или ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) выполняется через несколько дней после введения, и даже на этих сроках изображение опухоли и метастазов не отличается высоким контрастом [3, 5].

Для мечения антител обычно выбирают радионуклиды с длительным периодом полураспада (^{111}In — 67.37 ч, ^{89}Zr — 78 ч), что увеличивает дозовую нагрузку на пациентов. К недостаткам антител также относится их высокая чувствительность к нагреванию и изменению pH: такие экстремальные воздействия вызывают необратимую денатурацию белка. Несмотря на это, моноклональные антитела нашли применение в терапии

лимфопролиферативных заболеваний, которые характеризуются высокой радиочувствительностью [6, 7]. В западных странах используют меченные итрием-90 антитела к рецепторам CD20 (^{90}Y -Zevalin) [8]. На стадии клинических испытаний находятся меченные актинием-225 антитела к рецепторам CD33 и CD45 (Actimab-A и Actimab-M) [9].

Недостатков моноклональных антител лишены таргетные молекулы, полученные с помощью каркаса (скаффолда), состоящего из аминокислот. Эти молекулы производятся методами биоинженерии, что обуславливает их существенно более низкую стоимость по сравнению с антителами. Благодаря небольшим размерам (10–20 кДа) скаффолды быстро покидают кровеносное русло и с высокой специфичностью и афинностью связываются с рецепторами опухолевых клеток. Высококонтрастное изображение можно получить уже через 2–4 ч после их внутривенного введения. К безусловным преимуществам каркасных белков относятся их стабильность, устойчивость к высоким температурам и экстремальным изменениям pH без нарушения свойств молекулы. Всё это стало предпосылкой к разработке на основе скаффолдов радиофармпрепаратов, которые обладают высокой радиохимической чистотой и выходом при изготовлении непосредственно в медицинских учреждениях [3].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ завершены первые фазы клинических исследований нескольких меченных технецием-99м каркасных белков (DARPin, ADAPT, Affibody), обладающих высокой

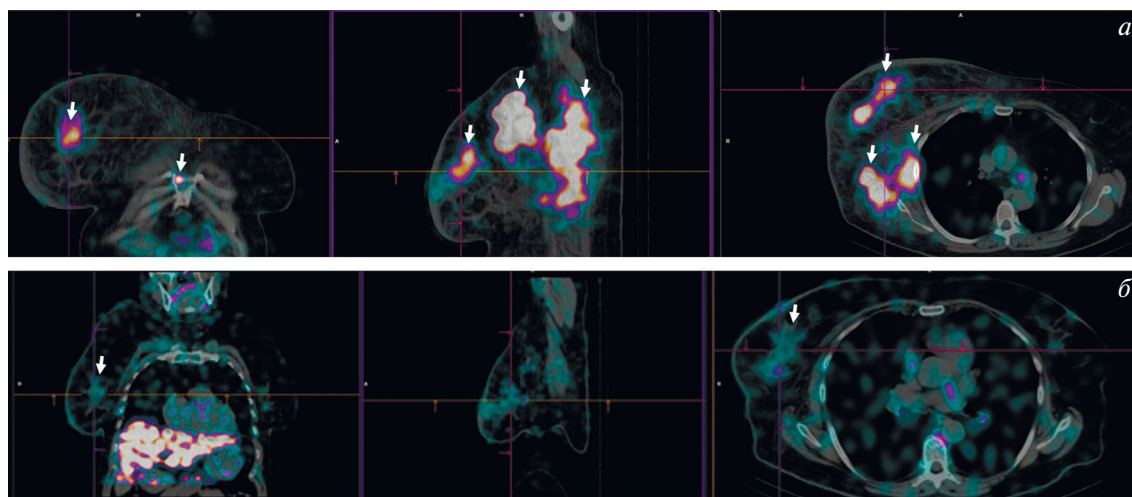


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ-изображение пациентки с HER2/neu-позитивным раком правой молочной железы до начала лечения, выполненное через 2 ч после введения ^{99m}Tc -DARPIN-G3 (а), стрелками обозначены первичная опухоль ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3.1$), метастазы в лимфатические узлы ($\text{SUV}_{\text{max}} = 8.8$) и кости; ОФЭКТ/КТ-изображение той же пациентки после двух курсов терапии транстузумабом через 2 ч после введения ^{99m}Tc -DARPIN-G3 (б), стрелками обозначена первичная опухоль ($\text{SUV}_{\text{max}} = 0.55$), метастазы не визуализируются

аффинностью к рецептору эпидермального фактора роста второго типа (HER2/neu). Все препараты показали хорошую эффективность определения гиперэкспрессии рецептора HER2/neu при раке молочной железы и стадировании заболевания (рис. 1) [10, 11]. Кроме того, установлена возможность проведения ОФЭКТ/КТ с препаратами на базе скаффолдов для оценки эффекта терапии (рис. 2). Помимо основы РФЛП для диагностики злокачественных новообразований, каркасные белки могут служить вектором доставки при создании таргетных соединений для лечения злокачественных новообразований с гиперэкспрессией рецептора HER2/neu [13].

Аналоги соматостатина много лет активно используются в производстве таргетных радиофармацевтических лекарственных препаратов. Соматостатин представляет собой тетрадекапептид, секретируемый гипоталамусом, который подавляет выделение нейроэндокринных гормонов (гормон роста, глюкагон, инсулин и гастрин) [2]. Рецепторы соматостатина (SSTR), среди которых различают пять подтипов (SSTR1–SSTR5), широко представлены в нормальных тканях, однако во многих злокачественных опухолях и при некоторых воспалительных заболеваниях плотность этих рецепторов значительно повышается. Такая гиперэкспрессия наблюдается в большинстве нейроэндокринных опухолей (НЭО): новообразования желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, карциномы, параганглиомы, феохромоцитомы, медуллярные карциномы щитовидной железы, мелкоклеточный рак лёгкого, опухоли гипофиза. Кроме того, повышенная экспрессия SSTR

может отмечаться при менингиоме, нейробластоме, астроцитоме, лимфоме, опухолях из клеток Меркеля и раке молочной железы [14].

Диагноз НЭО обычно ставится на основании клинической симптоматики, данных гистологического и иммуногистохимического исследований с оценкой гормональной экспрессии. К сожалению, традиционные диагностические методы не всегда позволяют в полной мере оценить масштабы опухолевого процесса, что обуславливает необходимость создания новых визуализирующих РФЛП. Молекулярной базой для разработки и клинического внедрения тропных к соматостатину препаратов служит высокий уровень экспрессии этих рецепторов на поверхности опухолевой клетки [15].

В мировой ядерной медицине для сцинтиграфии обычно применяют ^{111}In -пентетреотид, или ^{111}In -октреотид (^{111}In -DTPA)octreotide, OctreoScan, Tyco Healthcare, США; АО «Фармсинтез», Россия). Основные показания к его использованию — стадирование, рестадирование и мониторинг лечения нейроэндокринных SSTR-позитивных опухолей. В последние годы ^{111}In -пентетреотид служит для радионавигации при хирургическом лечении новообразований с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. К сожалению, физические характеристики индия-111 (длительный период полураспада, неоптимальный для регистрации на гамма-камере спектр излучения, высокая стоимость циклотронного производства) ограничивают его применение в радионуклидной диагностике. В связи с этим не подвергается сомнению актуальность создания в России меченного технецием-99м октреотида для ОФЭКТ-диагностики

нейроэндокринных опухолей. Разработкой такого радиофармпрепарата в рамках проекта федеральной целевой программы “Фарма-2020” занимался ТПУ в сотрудничестве с НИИ онкологии Томского НИМЦ. Клинические испытания отечественного ^{99m}Tc -октреотида продемонстрировали его высокую эффективность при диагностике и стадировании НЭО (рис. 3). В настоящее время набор для приготовления этого РФЛП зарегистрирован в России под названием “Нейроскан, ^{99m}Tc ”, а его производство налажено в ТПУ.

Для ПЭТ-диагностики нейроэндокринных опухолей нашли применение аналоги соматостатина, меченные ^{68}Ga . При этом наиболее популярными стали ^{68}Ga -DOTATATE и ^{68}Ga -DOTATOC. Сравнительная оценка диагностической эффективности выявила их практически одинаковую точность, однако уровень аккумуляции ^{68}Ga -DOTATOC в опухоли оказался выше [16]. При гиперэкспрессии SSTR2 и SSTR5 предпочтение следует отдавать ^{68}Ga -DOTANOC, который характеризуется более высокой афинностью к этим рецепторам [17]. Для ПЭТ-диагностики нейроэндокринных опухолей также перспективны ^{64}Cu -DOTATATE [18] и ^{18}F -FP-Gluc-TOCA [19].

Определение гиперэкспрессии SSTR с помощью ПЭТ или ОФЭКТ при нейроэндокринных опухолях — обязательное условие для проведения радионуклидной терапии с помощью ^{90}Y -, ^{177}Lu -, ^{225}Ac -DOTATATE/DOTATOC [20]. Терапия мечеными аналогами октреотида служит альтернативой для пациентов с НЭО при диссеминированном или первично неоперабельном опухолевом процессе. Повторяющиеся циклы такого лечения стабилизируют опухолевый процесс с минимальным токсическим эффектом, при этом дозолimitирующим фактором являются изменения в почках и костном мозге.

Простатспецифический мембранный антиген (ПСМА) представляет собой гликопротеин (мембраносвязанная металлопептидаза) и в настоящее время выступает одной из наиболее успешных мишеней для визуализации и терапии в ядерной медицине. Этот фермент экспрессируется в нескольких тканях, включая предстательную железу, головной мозг, тонкий кишечник и почки [21], при этом в клетках рака простаты отмечается гиперэкспрессия этого белка, что делает ПСМА надёжным тканевым биомаркером для молекулярной визуализации опухоли [21]. Локализация каталитического сайта ПСМА во внеклеточном домене позволила разработать ингибиторы этого антигена на основе мочевины, которые после радиоактивного мечения можно использовать для визуализации в качестве радиофармацевтических препаратов [21]. В числе главных преимуществ этих низкомолекулярных соединений — возможность искусственного синтеза, формирование прочных связей с хелатирующими

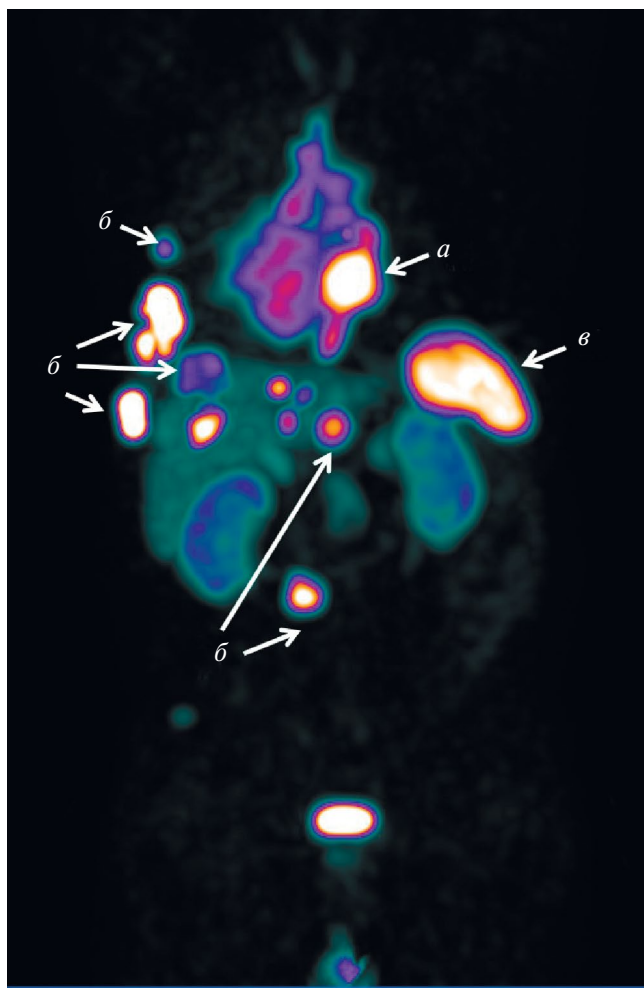


Рис. 3. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -октреотидом пациента с нейроэндокринным раком лёгкого:

а — конгломерат первичной опухоли и метастазов в лимфатические узлы; *б* — метастазы в кости; *в* — селезенка

агентами, небольшие размеры, способствующие быстрой фармакокинетике и высокой тканевой пенетрации, а также стабильность и сравнительно простые условия мечения.

В рутинной клинической практике для ПЭТ/КТ-визуализации опухоли предстательной железы и её метастазов применяются радиофармпрепараты на основе простатспецифических мембранных антигенов, меченных ^{68}Ga (^{68}Ga]-ПСМА-11, ^{68}Ga]-ПСМА-617, ^{68}Ga]-ПСМА-I&T) либо ^{18}F (^{18}F]-DCFPL, ^{18}F]-ПСМА-1007) [22, 23]. Главные преимущества меченных ^{99m}Tc препаратов, тропных к ПСМА, — невысокая стоимость и доступность технеция-99m, а также возможность визуализации опухоли с помощью гамма-камеры. В настоящее время для этих целей предложен ряд радиофармпрепаратов [24]. В России зарегистрированы наборы для приготовления

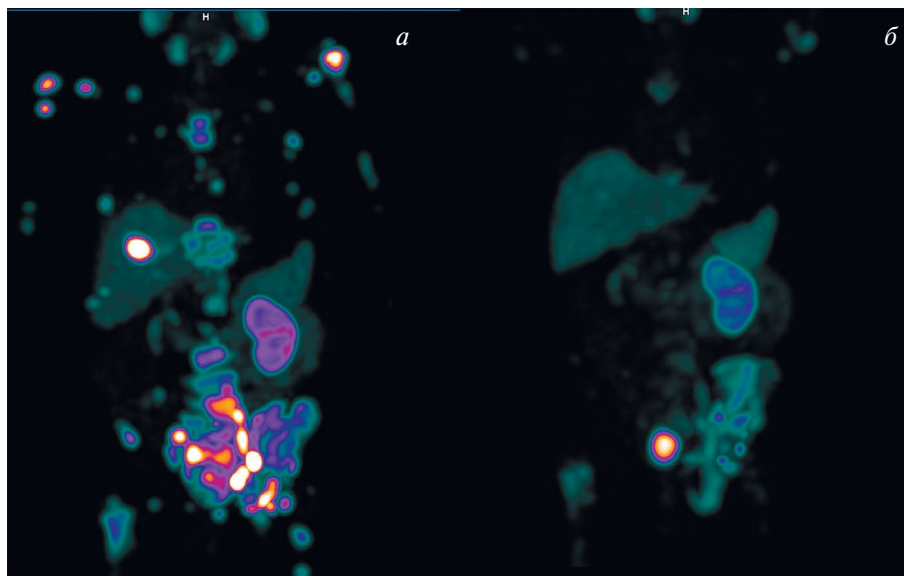


Рис. 4. ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ПСМА пациента с раком простаты до (а) и после (б) четырёх курсов радиолигандной терапии ^{177}Lu -ПСМА

^{99m}Tc -HYNIC-ПСМА (“ПСМА HYNIC, ^{99m}Tc ”, Польша; “Проскан, ^{99m}Tc ”, Россия). Отечественный РФЛП разрабатывался в ТПУ и НИИ онкологии Томского НИМЦ. Клинические испытания ^{99m}Tc -ПСМА показали его высокую эффективность при диагностике и стадировании рака простаты, а также при отборе на радиолигандную терапию и оценке её воздействия (рис. 4).

Показания к радионуклидной диагностике с указанными выше препаратами — стадирование рака предстательной железы до начала лечения (хирургического вмешательства или лучевой терапии) [25] и диагностика рецидива опухоли после радикального лечения [25]. Кроме того, радиофармпрепараты на основе ПСМА участвуют в отборе пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы на ПСМА-направленную радиолигандную терапию. Такая визуализация необходима для определения наличия и интенсивности гиперэкспрессии простатспецифического мембранного антигена в потенциальных мишенях для радионуклидной терапии [26].

Опубликовано множество работ, сообщающих о высокой эффективности радионуклидной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 (Pluvicto, Novartis) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. В частности, в многоцентровом исследовании “Vision” показано, что препарат ^{177}Lu -ПСМА-617, по сравнению с традиционным лечением, позволяет повысить выживаемость без прогрессирования (с 3.4 до 8.7 месяцев) и общую выживаемость (с 11.3 до 15.3 месяцев) пациентов с данным заболеванием [27]. Для лечения метастатического рака предстательной железы

также перспективен ^{225}Ac -ПСМА. Он продемонстрировал эффективность при лечении больных, получивших заметные миелотоксические осложнения после предыдущих курсов с ^{177}Lu -ПСМА либо вовсе не показавших положительной динамики [28].

Интересной мишенью, характерной для рака предстательной железы, выступает гастрин-высвобождающий пептидный рецептор (GRPR), также известный как рецептор бомбезина второго типа. Гастрин-высвобождающий пептид (GRP) регулирует многочисленные функции желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (участвует в терморегуляции, контроле циркадного ритма), включая высвобождение желудочно-кишечных гормонов, сокращение гладкомышечных и пролиферацию эпителиальных клеток, а также служит мощным митогеном (индуцирует клеточное деление — митоз) для неопластических тканей. Показано, что гиперэкспрессия GRPR присутствует при различных типах рака, в частности, при раке молочной железы и простаты. Гиперэкспрессия GRPR постепенно увеличивается при канцерогенезе предстательной железы [29]. Сейчас растёт интерес к диагностике рака предстательной железы с использованием новых препаратов, обладающих тропностью к GRPR. Проведено несколько исследований GRPR на ПЭТ/КТ [30].

К настоящему времени создан ряд специфичных для GRPR радиоактивных индикаторов, которые подразделяются на агонистов и антагонистов гастрин-высвобождающих рецепторов. Считается, что антагонисты весьма перспективны в качестве основы для разработки радиофармацевтических лекарственных препаратов. Их преимущество

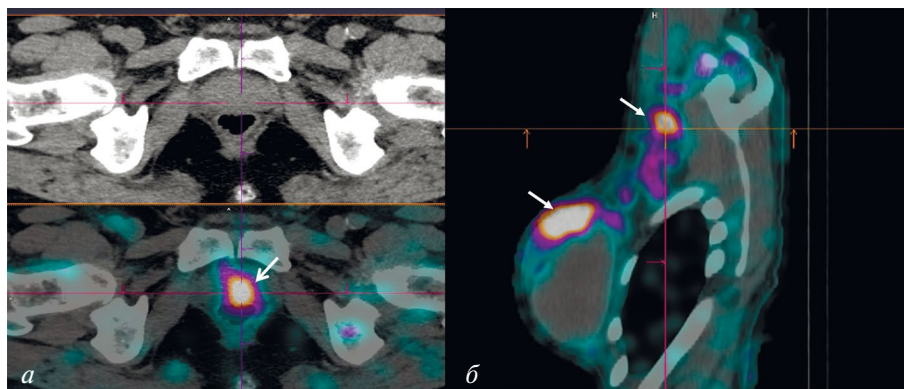


Рис. 5. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -RM26 пациентов с раком простаты (а) и раком молочной железы (б)
Стрелками обозначено накопление РФЛП в опухоли и лимфогенном метастазе

закljučается в отсутствии побочных эффектов, характерных для агонистов и обусловленных запуском клеточных сигнальных путей. Более того, плотность сайтов связывания антагонистов выше, чем у агонистов, что приводит к лучшему соотношению накопления препарата в опухоли и нормальной ткани. На базе антагониста GRPR разработан ^{99m}Tc -RM26 для ОФЭКТ/КТ-диагностики рака простаты и молочной железы. Клинические испытания этого препарата, выполненные в НИИ онкологии Томского НИМЦ, подтвердили возможность его применения для визуализации этих типов рака (рис. 5) [31, 32].

Огромным потенциалом в качестве мишени для создания онкотерпных радиофармпрепаратов обладает белок активации фибробластов (БАФ, fibroblast activation protein — FAP). Опухоль состоит не только из злокачественных клеток, но и из клеток стромы, включающих сосудистые клетки, клетки воспаления и фибробласты. При этом строма может составлять более 90% массы опухоли в новообразованиях с десмопластической реакцией (карцинома молочной железы, толстой кишки и поджелудочной железы). Известно, что стромальная субпопуляция фибробластов — ассоциированные с раком фибробласты (АРФ, cancer-associated fibroblasts — CAFs) — участвует в росте, миграции и прогрессировании опухоли. Существует по крайней мере один маркер, который гиперэкспрессируется в строме многих опухолевых образований и может использоваться в качестве мишени для визуализации и/или терапии, — белок активации фибробластов. Он представляет собой связанный с мембраной гликопротеин типа II, принадлежащий к семейству дипептидилпептидаз-4 (DPP4). В отличие от DPP4, обладающей только экзопептидазной активностью, БАФ проявляет как дипептидилпептидазную, так и эндопептидазную активность. Отметим, что этот фермент играет роль в нормальных процессах развития во время эмбриогенеза и при моделировании тканей, однако

его экспрессия в нормальных тканях взрослых людей обычно отсутствует или очень низка.

Физиологическая экспрессия БАФ проявляется в матке, шейке матки, плаценте, молочной железе, коже и варьирует от низкой до умеренной. Высокая экспрессия, напротив, наблюдается при заживлении ран, хроническом воспалении (например, ревматоидные заболевания или хронический артрит), а также в атеросклеротических бляшках и при фиброзе. Поскольку после инфаркта миокарда происходит ремоделирование матрикса, белок активации фибробластов также может быть обнаружен при сердечно-сосудистых заболеваниях. Его высокая экспрессия отмечается в более чем 90% эпителиальных карцином. Так как БАФ представляет собой находящийся в мембране фермент с каталитическим доменом, расположенным во внеклеточной части белка, он может хорошо связываться с низкомолекулярными БАФ-ингибиторами (БАФИ). Этот феномен обусловил создание радиофармпрепаратов на основе БАФИ [33]. После связывания с белком активации фибробластов меченые БАФИ быстро интернализируются. Кроме того, эти молекулы оперативно выводятся из кровотока, что обеспечивает высокую контрастность изображения уже на ранних сроках после введения индикатора [33]. К преимуществу БАФ-ингибиторов в онкологии относится возможность диагностики небольших поражений в диапазоне 3–5 мм. Дело в том, что такие опухоли имеют поддерживающую строму, которая может визуализироваться с помощью препаратов на основе БАФИ.

Применение радиофармпрепаратов на базе БАФ-ингибиторов (^{68}Ga][Ga-FAPI, ^{18}F][F-FAPI, ^{99m}Tc][Tc-FAPI) не входит в стандарты диагностики злокачественных заболеваний. Тем не менее клинические исследования показали их высокий потенциал в случае опухолей эпителиального происхождения и некоторых сарком. Показаниями к их назначению могут стать: стадирование

злокачественных новообразований, рестадирование, мониторинг терапии. Кроме того, благодаря высокой контрастности индикаторы на основе БАФИ могут быть использованы при планировании лучевой терапии [34].

Предварительные клинические испытания показали, что наибольший уровень поглощения БАФИ наблюдается при саркомах, раке пищевода, молочной железы, холангиокарциноме и раке лёгкого. Средний уровень накопления отмечается при гепатоцеллюлярном, колоректальном раке, опухолях головы и шеи, раке яичников, поджелудочной и предстательной желёз. Наименьший захват радиофармпрепарата зарегистрирован при феохромоцитоме, почечно-клеточном раке, дифференцированном раке щитовидной железы, аденоидно-кистозной карциноме и раке желудка. При этом низкий фон в крови и мышцах позволяет достичь высокой контрастности ПЭТ-изображений [35].

В отличие от ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ), которая демонстрирует значительный уровень поглощения клетками с высокой потребностью в глюкозе (воспалительные ткани или головной мозг), БАФИ накапливается только в тканях, где встречаются БАФ-экспрессирующие фибробласты. Благодаря тому, что поглощение БАФИ во всех нормальных органах, особенно в головном мозге и печени, практически отсутствует или очень низкое, радиофармпрепараты на его основе обладают новыми возможностями для обнаружения злокачественных поражений в этих областях [33]. Кроме того, из-за быстрого клиренса индикатора изменения фона между 10 мин и 3 ч после инъекций были минимальны. Таким образом, высококонтрастная визуализация опухоли и метастазов может быть получена уже через 10 мин после введения препарата, что позволяет обследовать больше пациентов в рутинной клинической практике.

Благодаря особенности фармакокинетики БАФ-ингибиторов, которые выводятся почками без задержки в паренхиме, открывается перспектива создания на их основе терапевтических радиофармпрепаратов. Из-за относительно малого времени удерживания БАФИ в опухоли (по сравнению с лигандами ДОТАТОС или ПСМА) радионуклиды с более коротким периодом полураспада (^{188}Re , ^{153}Sm , ^{213}Bi или ^{212}Pb) имеют наибольший потенциал. Кроме того, получены положительные результаты доклинических испытаний [^{225}Ac]Ac-FAP1-04 у мышей с перевитыми опухолями [36].

Злокачественные клетки способны проникать в окружающие ткани и мигрировать в отдалённые органы. Этот процесс обычно состоит из нескольких стадий, а именно: отделение раковых клеток от массы первичной опухоли, миграция раковых клеток в окружающие ткани, интраваскулярная, диссеминация в кровоток, экстравазация и рост опухоли в отдалённых местах. В метастазировании

участвуют несколько рецепторов и сигнальных путей, которые моделируют выживаемость, адгезию и миграцию клеток рака. Среди рецепторов, участвующих в опухолевой инвазии, заметную роль играют трансмембранные гетеродимерные клеточные рецепторы интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$, $\alpha\text{v}\beta 5$ и $\alpha 5\beta 1$, узнающие аминокислотную последовательность Arg-Gly-Asp (RGD) в структуре белков своих эндогенных лигандов, большинство из которых являются компонентами внеклеточного матрикса. В течение последних 10 лет учёные рассматривают меченные радионуклидами RGD-пептиды и их аналоги, обладающие высоким сродством к интегринам $\alpha\text{v}\beta 3$, в качестве основы для создания РФЛП для неинвазивной визуализации опухолей.

Исследовано множество молекул, рассматриваемых в качестве потенциальных радиофармпрепаратов для неинвазивной визуализации интегрин- $\alpha\text{v}\beta 3$ -позитивных опухолей. Установлено, что бивалентность и локально повышенная концентрация RGD выступают двумя важными факторами, которые способствуют более высокой аффинности связывания $\alpha\text{v}\beta 3$ -мультимерных циклических RGD-пептидов, чем их мономерные аналоги. Мономерные производные RGD имеют тенденцию к быстрому выведению из крови и быстрому вымыванию из опухоли, тогда как мультимерные циклические RGD-пептиды обладают более высокой аффинностью к интегринам, что за счёт увеличения поливалентных сайтов. Кроме того, расстояние между двумя RGD-последовательностями в мультимерных циклических RGD-пептидах должно быть достаточно длинным и гибким для достижения бивалентности. Одной из молекул, которая отвечает этим требованиям, стал $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD2. Клинические исследования этого соединения показали, что ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD2 обладает большей специфичностью, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, в диагностике метастазов в региональные лимфатические узлы при раке лёгкого [37].

Специфические радиофармпрепараты, проникающие в опухолевые клетки. К ним относятся изотопы йода (^{123}I и ^{131}I), ^{123}I -метайод-бензил-гуанидин (^{123}I -МИБГ) и пентавалентный $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})$ -ДМСА, которые включаются в специфический метаболизм опухолей.

На протяжении десятилетий йод-131 с успехом применяется для диагностики фолликулярного и сосочкового рака щитовидной железы и его метастазов. Дифференцированные новообразования щитовидной железы сохраняют способность аккумулировать изотопы йода и включать их в синтез тиреоидных гормонов. Опухоль на скинтиграммах проявляется как "горячий" очаг, а метастазы визуализируются в виде участков экстратиреоидной аккумуляции. Низкодифференцированные формы рака щитовидной железы выглядят на

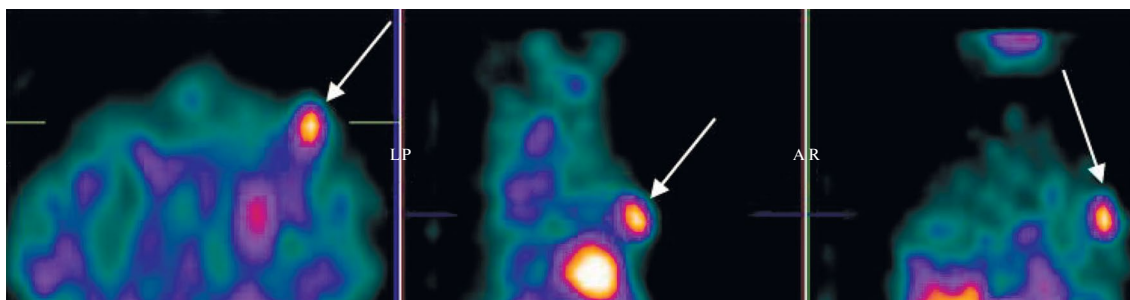


Рис. 6. ОФЭКТ с ^{199}Tl пациента с раком молочной железы
Стрелками обозначено накопление РФЛП в опухоли

сцинтиграммах как дефекты накопления, поскольку атипичные клетки теряют способность к метаболическому усвоению йода. В последние годы для проведения диагностических процедур предложено использовать ^{123}I , который обладает преимуществом перед ^{131}I благодаря оптимальному спектру излучения (159 Кэв) и короткому периоду полураспада, а следовательно, более низкой лучевой нагрузкой на пациента.

Препарат ^{123}I —МИБГ нашёл применение в диагностике нейроэндокринных опухолей. Этот аналог норадреналина через норэпинефриновый механизм поглощения превращается в катехоламины адренергических нервных окончаний и клеток мозгового слоя надпочечников. Показана его высокая эффективность при визуализации феохромоцитом, нейробластом, карциноида, медуллярного рака щитовидной железы и параганглиом. Для радиотерапевтических целей используется МИБГ, меченый ^{131}I .

Неспецифические радиофармпрепараты, проникающие в опухолевые клетки. Цитрат галлия-67 — один из первых туморотропных радиофармпрепаратов. Механизм его аккумуляции в опухолевой клетке обусловлен тем, что после внутривенного введения ^{67}Ga образует комплекс с трансферрином крови, который, в свою очередь, связывается с рецепторами некоторых опухолевых клеток. Посредством инвагинации клеточной мембраны ^{67}Ga -трансферрин попадает внутрь клетки и образует комплекс с лактоферрином. Этот РФЛП долгие годы служил для диагностики лимфом, мелко-клеточного рака лёгких и других злокачественных образований. Очевидный недостаток ^{67}Ga -цитрата — его неспецифическая аккумуляция в печени с экскрецией в желудочно-кишечный тракт, что препятствует визуализации опухолей брюшной полости. Кроме того, он накапливается в зонах инфекции и воспаления, то есть специфичность метода невысокая. Тем не менее сцинтиграфию с этим препаратом многие годы использовали для наблюдения за верифицированными опухолями в динамике химио- или лучевой терапии.

Изотопы таллия (^{201}Tl и ^{199}Tl) выступают биологическими аналогами K^+ , проникают внутрь клетки с помощью Na-K-АТФ-зависимой помпы и локализуются преимущественно в митохондриях. Эти радиофармпрепараты активно аккумулируются в тканях с интенсивным энергетическим обменом (к числу которых можно смело отнести злокачественные клетки) и способны участвовать в диагностике самых разнообразных опухолей, включая рак молочной железы, гортани и гортаноглотки (рис. 6) [38]. Кроме того, нуклиды таллия могут использоваться для динамической оценки противоопухолевой терапии [39]. Разработанный в ТПУ и Томском НИМЦ ^{199}Tl выгодно отличается от своего известного аналога ^{201}Tl коротким периодом полураспада (7.4 и 72 ч соответственно) и более низкой дозовой нагрузкой в процессе диагностической процедуры.

Комплексы технеция-99m с метокси-изобутил-изонитрилом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) и тетrafosмином ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТФ) около 30 лет успешно используются для радионуклидной визуализации злокачественных новообразований. Эти препараты представляют собой липофильные катионы, которые обратимо проникают в цитоплазму через клеточную мембрану. Далее происходит их необратимое поступление в митохондрии за счёт высокого отрицательного потенциала внутренней мембраны последних. Клетки опухоли с их усиленным метаболизмом характеризуются более высоким электрическим градиентом митохондриальной мембраны, что определяет повышенное накопление радиофармпрепаратов в злокачественных новообразованиях по сравнению с нормальными клетками. Эти индикаторы особенно часто используются при выявлении рака молочной железы, гортани и гортаноглотки [39, 40].

Неспецифический позитрон-излучающий РФЛП ^{18}F -ФДГ — наиболее востребованный в мире индикатор для визуализации опухолей, в 2001 г. был признан “молекулой тысячелетия”. Механизм его накопления в опухоли связан с эффектом Варбурга. В основу легли обнаруженные немецким биохимиком О. Варбургом ещё

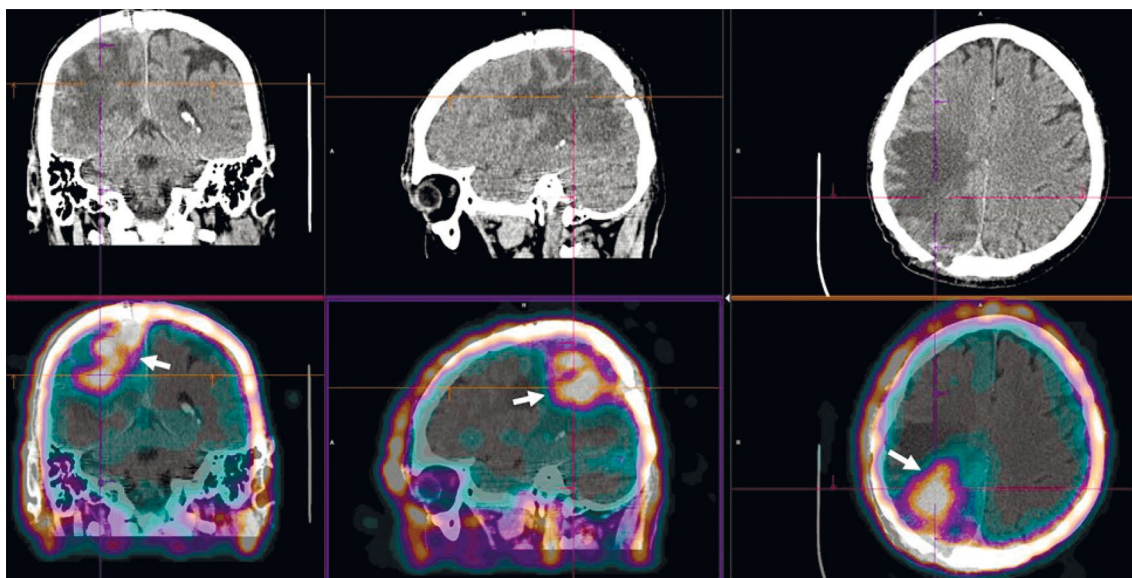


Рис. 7. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкозой пациента с рецидивом глиобластомы
Стрелками обозначено накопление РФЛП в опухоли

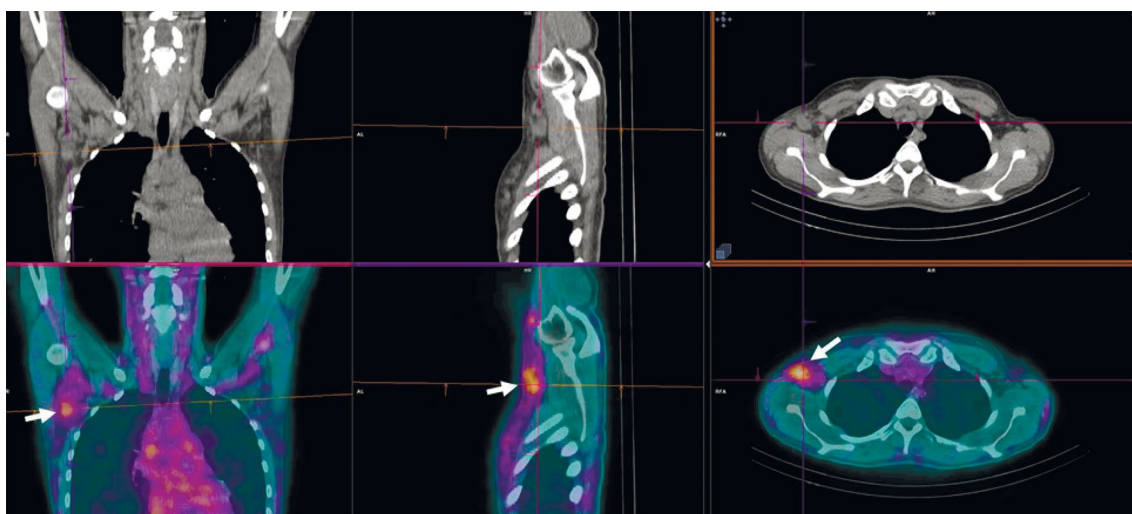


Рис. 8. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкозой пациентки с лимфомой Ходжкина
Стрелками обозначено накопление РФЛП в лимфатических узлах правой аксиллярной области

в 1920-х годах особенности метаболизма злокачественных клеток, которые даже в присутствии достаточного количества кислорода для производства АТФ предпочитают бескислородный гликолиз. Такой путь получения АТФ в 18 раз более энергетически затратный по сравнению с митохондриальным окислительным фосфорилированием и требует существенного увеличения энергетического метаболизма. Частично это достигается за счёт активации белков-переносчиков глюкозы (GLUT), которые доставляют глюкозу в клетку. Успешное клиническое применение ^{18}F -ФДГ подтолкнуло исследователей к разработке других радиофармпрепаратов

на основе глюкозы для ОФЭКТ и ПЭТ. За последние десятилетия в качестве потенциальных индикаторов для метаболической визуализации злокачественных новообразований в многочисленных доклинических испытаниях изучены производные глюкозы, меченные различными радионуклидами (^{99m}Tc , ^{111}In , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{64}Cu) [41].

Синтезированы и рассмотрены в качестве потенциальных опухолетропных индикаторов меченные ^{99m}Tc производные глюкозы: этиленцистеин дезокси-глюкоза, 5-Тио-бета-D-глюкоза, диэтилентриаминпентаацетат-дезокси-глюкозный комплекс, комплексы дитиокарбамата глюкозы и прочие её

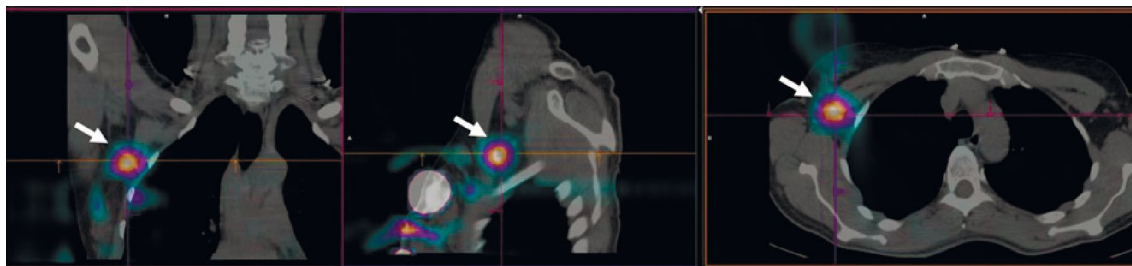


Рис. 9. ОФЭКТ/КТ пациентки с раком правой молочной железы после паратуморального введения РФЛП “Сентискан, ^{99m}Tc ”

дериваты [41]. Однако самым перспективным комплексом для метаболической визуализации злокачественной опухоли признана 1-Тео-D-глюкоза [42].

Радиофармпрепарат ^{99m}Tc -1-Тео-D-глюкоза и набор для его приготовления разработаны в НИИ онкологии Томского НИМЦ и ТПУ (“Тео-скан, ^{99m}Tc ”, Россия). Неповреждённый гематоэнцефалический барьер непроницаем для данного препарата, поэтому ^{99m}Tc -1-Тео-D-глюкоза хорошо показала себя в диагностике опухолей головного мозга (рис. 7) [43]. Кроме того, ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -1-Тео-D-глюкозой рекомендована для стадирования и прогноза результатов лечения лимфопролиферативных заболеваний (рис. 8) [44, 45].

Радиофармпрепараты для визуализации сигнальных лимфатических узлов. Персонализация объёма хирургического вмешательства в онкологии во многом основана на теории сторожевых (или сигнальных) лимфатических узлов (СЛУ), стоящих на пути лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей. Через эти узлы фильтруется оттекающая от опухоли лимфа и, как следствие, именно в них появляются первые метастазы. Доказано, что биопсия СЛУ с последующим гистологическим или цитологическим исследованием позволяет с высокой вероятностью прогнозировать наличие регионарного метастазирования: отсутствие поражения сторожевых узлов свидетельствует о локальном процессе и, наоборот, если в них выявляются метастазы, то высока вероятность миграции последних в другие лимфатические узлы.

Имеющиеся в арсенале радиологов радиофармацевтические лекарственные препараты для визуализации СЛУ отличаются невысокой аккумуляцией (1,5–2% от введённой дозы). Поэтому в НИИ онкологии Томского НИМЦ и ТПУ был разработан оригинальный РФЛП на основе гамма-оксида алюминия “Сентискан, ^{99m}Tc ” с высокими (около 12% от введённой дозы РФЛП) уровнем накопления в сторожевых лимфатических узлах [46]. Набор для его приготовления получил регистрационное удостоверение. Клинические испытания показали оптимальную фармакокинетику этого индикатора для интраоперационного выявления

СЛУ и высокую эффективность при хирургических вмешательствах в случае рака шейки матки, рака эндометрия и злокачественных новообразований молочных желёз (рис. 9) [47, 48].

* * *

В последние годы в России всё больше внимания уделяется развитию ядерной медицины. Основные научные исследования в радиофармацевтике связаны с тераностикой — созданием радиофармацевтических лекарственных препаратов, которые получены на базе единого вектора доставки, меченного диагностическими и терапевтическими радионуклидами. Следует отметить, что, несмотря на достойное финансирование этого направления, установлено совсем немного тераностических радиофармпрепаратов с высокой эффективностью. Так, за последние 20 лет регистрацию FDA получили лишь ^{177}Lu -ДОТАТАТЕ (“Лютатера”) для тераностики нейроэндокринных опухолей и ^{177}Lu -ПСМА (“Плювикта”) для лечения рака простаты. В ближайшее время следует ожидать появления новых эффективных РФЛП для лечения онкологических новообразований, обладающих тропностью к другим рецепторам опухолевых клеток и их микроокружения. Прогресс будет достигнут и в процессе внедрения в практическую радиологию β - и α -излучающих нуклидов (^{161}Th , ^{227}Tb , ^{211}As и др.), которые ранее особо не использовались, однако показали высокую эффективность в научных изысканиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020.
2. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. В 2 т. // Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT, 2010.
3. Tolmachev V.M., Chernov V.I., Deyev S.M. Targeted nuclear medicine. See and destroy // Russ. Chem. Rev. 2022. V. 91. RCR5034.

4. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и др. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17 (1). С. 220–231.
5. Wester H.J., Kessler H. Molecular Targeting with Peptides or Peptide-Polymer Conjugates: Just a Question of Size? // Journal of Nuclear Medicine December. 2005. V. 46 (12). P. 1940–1945.
6. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и др. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований // Сибирский онкологический журнал. 2016. № 2. С. 101–106.
7. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и др. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы // Вопросы онкологии. 2016. № 1. С. 24–30.
8. Wiseman G., White C., Stabin M. et al. Phase I/II ^{90}Y -Zevalin (yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma // Eur. J. Nucl. Med. 2000. V. 27. P. 766–777.
9. Walter R.B. Where do we stand with radioimmunotherapy for acute myeloid leukemia? // Expert Opin. Biol. Ther. 2022. V. 22 (5). P. 555–561.
10. Bragina O., Chernov V., Schulga A. et al. Phase I trial of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(HE)₃-G3, a DARPIn-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer // Journal of Nuclear Medicine. 2022. V. 63. P. 528–535.
11. Bragina O., von Witting O., Garousi J. et al. Phase I Study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ADAPT6, a Scaffold Protein-Based Probe for Visualization of HER2 Expression in Breast Cancer // Journal of Nuclear Medicine. 2021. V. 62 (4). P. 493–499.
12. Dijkers E.C., Oude Munnink T.H., Kosterink J.G. et al. Biodistribution of ^{89}Zr -trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer // Clin. Pharmacol. Ther. 2010. V. 87 (5). P. 586–592.
13. Garousi J., von Witting E., Borin J. et al. Radionuclide therapy using ABD-fused ADAPT scaffold protein: Proof of Principle // Biomaterials. 2021. V. 266. 120381.
14. Virgolini I. et al. Somatostatin receptor subtype specificity and *in vivo* binding of a novel tumor tracer, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P829 // Cancer Res. 1998. V. 58. P. 1850–1859.
15. Strosberg J.R., Fine R.L., Choi J. et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas // Cancer. 2011. V. 117. P. 268–275.
16. Wild D., Mäcke H.R., Waser B. et al. ^{68}Ga -DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2005. V. 32. P. 724.
17. Pfeifer A., Knigge U., Mortensen J. et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ^{64}Cu -DOTATATE: first-in-humans study // Journal of Nuclear Medicine. 2012. V. 53. P. 1207–1215.
18. Meisetschläger G., Poethko T., Stah A. et al. Gluc-Lys(^{18}F)FP-TOCA PET in patients with SSTR-positive tumors: biodistribution and diagnostic evaluation compared with [^{111}In] DTPA-octreotide // Journal of Nuclear Medicine. 2006. V. 47. P. 566–573.
19. Ambrosini V., Campana D., Bodei L. et al. ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors // Journal of Nuclear Medicine. 2010. V. 51. P. 669–673.
20. Ezziddin S., Lohmar J., Yong-Hing C.J. et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in ^{68}Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ^{177}Lu octreotate? // Clinical Nuclear Medicine. 2012. V. 37. P. 141–147.
21. Fendler W.P., Eiber M., Beheshti M. et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2017. V. 44. P. 1014–1024.
22. Debnath S., Zhou N., McLaughlin M. et al. PSMA-Targeting Imaging and Theranostic Agents-Current Status and Future Perspective // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23 (3). 1158.
23. Долгушин М.Б., Мещерякова Н.А., Оджарова А.А. и др. Позитронная эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией, с ^{18}F -ПСМА-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение // Онкоурология. 2018. Т. 14 (3). С. 134–138.
24. Liu C., Zhu Y., Su H. et al. Relationship between PSA Kinetics and Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT Detection Rates of Biochemical Recurrence in Patients with Prostate Cancer after Radical Prostatectomy // Prostate. 2018. V. 78 (16). P. 1215–1221.
25. Mottet N., van den Bergh R., Briers E. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. EAU Guidelines // EAU Annual Congress. Barcelona, 2019.
26. Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M. et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT) // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019. V. 46. P. 2536–2544.
27. Sartor O., de Bono J., Chi K.N. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2021. V. 385. P. 1091–1103.
28. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Giesel F.L. et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer // J. Nucl. Med. 2016. V. 57 (12). P. 1941–1944.
29. Mitran B., Thisgaard H., Rosenström U. et al. High Contrast PET Imaging of GRPR Expression in Prostate Cancer Using Cobalt-Labeled Bombesin Antagonist RM26 // Contrast Media Mol. Imaging. 2017. V. 10. 6873684.

30. Zhang J., Niu G., Fan X. *et al.* PET Using a GRPR Antagonist ^{68}Ga -RM26 in Healthy Volunteers and Prostate Cancer Patients // *J. Nucl. Med.* 2018. V. 59 (6). P. 922–928.
31. Chernov V., Rybina A., Zelchan R. *et al.* Phase I Trial of [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-maSSS-PEG₂-RM26, a Bombesin Analogue Antagonistic to Gastrin-Releasing Peptide Receptors (GRPRs), for SPECT Imaging of GRPR Expression in Malignant Tumors // *Cancers*. 2023. V. 15. 1631.
32. Abouzayed A., Borin J., Lundmark F. *et al.* The GRPR Antagonist [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-maSSS-PEG₂-RM26 towards Phase I Clinical Trial: Kit Preparation, Characterization and Toxicity // *Diagnostics*. 2023. V. 13. 1611.
33. Loktev A., Lindner T., Mier W. *et al.* A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts // *J. Nucl. Med.* 2018. V. 59. P. 1423–1429.
34. Koerber S.A., Staudinger F., Kratochwil C. *et al.* The role of FAPI-PET/CT for patients with malignancies of the lower gastrointestinal tract — first clinical experience // *J. Nucl. Med.* 2020. V. 61. P. 1331–1336.
35. Giesel F.L., Kratochwil C., Lindner T. *et al.* ^{68}Ga -FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers // *J. Nucl. Med.* 2019. V. 60. P. 386–392.
36. Watabe T., Liu Y., Kaneda-Nakashima K. *et al.* Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ^{64}Cu and ^{225}Ac labelled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models // *J. Nucl. Med.* 2020. V. 61. P. 563–569.
37. Jin X., Liang N., Wang M. *et al.* Integrin Imaging with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD2 SPECT/CT Shows High Specificity in the Diagnosis of Lymph Node Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer // *Radiology*. 2016. V. 281 (3). P. 958–966.
38. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г. Маммосцинтиграфия с ^{199}Tl в диагностике рака молочной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2008. № 6. С. 5–10.
39. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и ^{199}Tl -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки // *Молекулярная медицина*. 2013. № 4. С. 26–30.
40. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и др. Маммосцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в диагностике рака молочной железы // *Сибирский медицинский журнал*. 2010. № 4. С. 92–96.
41. Barrios-Lopez B., Bergstrom K. Radiolabeled sugars used for PET and SPECT imaging // *Curr. Radiopharm.* 2016. V. 9 (3). P. 180–186.
42. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и др. Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Тимо-D-глюкоза в эксперименте // *Молекулярная медицина*. 2018. Т. 16 (3). С. 54–57.
43. Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А. и др. ОФЭКТ с новым радиофармацевтическим препаратом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза в мониторинге злокачественной опухоли головного мозга // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021. Т. 66 (2). С. 78–82.
44. Chernov V., Dudnikova E., Zelchan R. *et al.* Phase I Clinical Trial Using [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-1-thio-D-glucose for Diagnosis of Lymphoma Patients // *Pharmaceutics*. 2022. V. 14. 1274.
45. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е. Метаболическая ПЭТ и ОФЭКТ-визуализация при лимфомах. Екатеринбург: АМБ, 2022.
46. Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V. *et al.* Experimental study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection // *AIP Conference Proceedings*. 2016. V. 1760. 020012.
47. Doroshenko A., Chernov V., Medvedeva A. *et al.* The first experience of using of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Al₂O₃ for detection of sentinel lymph nodes in breast cancer // *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2016. V. 135. 012011.
48. Очиров М.О., Коломиец Л.А., Чернов В.И. и др. Первый опыт клинического применения лапароскопического гамма-зонда для интраоперационной визуализации “сторожевых” лимфатических узлов при гинекологическом раке // *Сибирский онкологический журнал*. 2018. Т. 17 (5). С. 45–51.

INNOVATIVE RADIOPHARMACEUTICALS IN CANCER DIAGNOSTICS AND RADIONUCLIDE THERAPY

V. I. Chernov^{1,2,#}

*¹Cancer Research Institute — branch of the Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*

²Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

[#]E-mail: chernov@tnimc.ru

The article presents the development trends of nuclear medicine in oncology. It has been shown that the main trends in modern radiopharmaceutics are closely related to theranostics, i.e., the use of radiopharmaceuticals obtained on the basis of a single delivery vector labeled with diagnostic and therapeutic radionuclides. In nuclear medicine, this approach has found application for the individualization and planning of radionuclide therapy. The results of our own research aimed at the development of radiopharmaceuticals for the diagnosis and radionuclide therapy of cancer are presented.

Keywords: nuclear medicine, cancer, radiopharmaceuticals, sentinel lymph nodes, theranostics.