

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-3-81-97

Применение радиомеченых лигандов к простатспецифическому мембранному антигену для определения локализации биохимического рецидива рака предстательной железы методом ПЭТ/КТ (обзор литературы)

Леонтьев А.В.^{1*}, Рубцова Н.А.¹, Халимон А.И.¹, Кулиев М.Т.², Пылова И.В.¹, Лазутина Т.Н.¹, Хамадеева Г.Ф.¹, Алексеев Б.Я.¹, Костин А.А.¹, Каприн А.Д.¹

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Application of radiolabeled ligands to the prostate-specific membrane antigen for determine localization of biochemical recurrence of prostate cancer by PET/CT (literature review)

Leontyev A.V.^{1*}, Rubtsova N.A.¹, Khalimon A.I.¹, Kuliev M.T.², Pylova I.V.¹, Lazutina T.N.¹, Khamadeeva G.F.¹, Alekseev B.Y.¹, Kostin A.A.¹, Kaprin A.D.¹

¹ Moscow Research Oncology Institute named after P. A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

В настоящее время позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), является высокоинформативным, активно развивающимся методом визуализации в онкологии, в частности в онкоурологии, где широко применяется для определения локализации рака предстательной железы (РПЖ). В статье освещены современные тенденции и перспективы развития ПЭТ-визуализации биохимического рецидива РПЖ, изложены диагностические возможности ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими препаратами (РФП), в том числе наиболее широко изучаемыми на настоящий момент – лигандами к простатспецифическому мембранному антигену (ПСА), рассмотрены их основные достоинства и недостатки. Приведены краткие исторические сведения, освещены эволюция РФП на основе лигандов к ПСА, биохимические основы визуализации, основные трудности и возможные ошибки в интер-

претации полученных данных, а также предлагаемые исследователями пути их преодоления.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, ПЭТ/КТ, простатспецифический мембранный антиген, радиофармпрепараты, лиганды к ПСА.

Ссылка для цитирования: Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Кулиев М.Т., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Хамадеева Г.Ф., Алексеев Б.Я., Костин А.А., Каприн А.Д. Применение радиомеченых лигандов к простатспецифическому мембранному антигену для определения локализации биохимического рецидива рака предстательной железы методом ПЭТ/КТ (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (3): 81–97.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-3-81-97.



In present days positron emission tomography combined with X-ray computed tomography (PET/CT) is a highly informative, actively developing method of visualization in oncology, and in particular in oncurology. It is widely used to determine the localization of biochemical recurrence (BR) of prostate cancer (PCa). This survey article presents modern trends and prospects of the development of PET visualization of BR of PCa. It shows the diagnostic capabilities of PET/CT with various radiopharmaceuticals, including ligands for prostate-specific membrane antigen (PSMA), their main advantages and disadvantages. Brief historical information, the evolution of radiopharmaceuticals based on ligands to PSMA as the most promising group of radiopharmaceuticals are provided in the article. The biochemical basis of visualization, the main difficulties and possible errors in the interpretation of data, as well as the ways of overcoming them proposed by the researchers are highlighted.

Key words: prostate cancer, biochemical recurrence, PET/CT, prostate-specific membrane antigen, radiopharmaceuticals, PSMA ligands.

Recommended citation: Leontyev A.V., Rubtsova N.A., Khalimon A.I., Kuliev M.T., Pylova I.V., Lazutina T.N., Khamadeeva G.F., Alekseev B.Y., Kostin A.A., Kaprin A.D. Application of radiolabeled ligands to the prostate-specific membrane antigen for determine localization of biochemical recurrence of prostate cancer by PET/CT (literature review). *Medical Visualization*. 2018; 22 (3): 81–97. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-3-81-97.

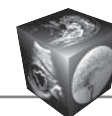
Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у мужчин среднего и пожилого возраста, занимает 2-е место по частоте встречаемости и 5-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний в мире [1]. В возрасте 50 лет риск развития РПЖ составляет 42%. Ежегодно в мире регистрируется более 400 тыс. новых случаев РПЖ и с каждым годом эта цифра неуклонно растет. В Европе РПЖ является наиболее распространенным среди солидных форм рака, опережая рак легкого и колоректальный рак [2]. В России РПЖ в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди мужчин занимает 2-е место после рака легкого, в 2011 г. заболеваемость составила 10,7%, а в 2016 г. – 14% [3]. Из-за отсутствия ранних симптомов РПЖ распознается, как правило, на стадии генерализации процесса, когда хирургическое вмешательство не может быть радикальным, а с помощью гормональных и цитостатических препаратов, лучевой терапии (ЛТ) не удается добиться длительного лечебного эффекта. Это является причиной высоких показателей летальности больных РПЖ.

Выбор методов лечения и последовательности их применения зависит от стадии заболевания, общего состояния пациента и чувствительности опухоли к тому или иному воздействию. В настоя-

щее время при лечении больных РПЖ используют хирургический метод (радикальная простатэктомия – РПЭ), два варианта ЛТ – дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) по радикальной программе и внутритканевая ЛТ (брахитерапия), лекарственные методы. Несмотря на широкий спектр методов радикального лечения РПЖ, частота рецидивов в течение 5 лет достаточно высока. Так, у пациентов после РПЭ она составляет 20–30%, а после ЛТ достигает 50% [4–6].

Оптимальным способом выявления рецидива РПЖ является мониторинг уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови [7,8]. В соответствии с последними рекомендациями Европейской ассоциации урологов биохимическим рецидивом (БХР) после РПЭ считается повышение уровня ПСА $\geq 0,2$ нг/мл как минимум в двух последовательных измерениях, а после ДЛТ, согласно рекомендациям RTOG-ASTRO, – увеличение уровня ПСА на 2 нг/мл по сравнению с надиром (минимально достигнутое значение маркера) [9]. Однако уровень ПСА не позволяет определить локализацию рецидива и точно оценить степень распространенности опухолевого процесса, что крайне важно для выбора оптимального алгоритма дальнейшего лечения. Основной задачей, которая стоит перед визуализацией, является разграничение пациентов с солитарными или единичными опухолевыми очагами (возможно применение локальной спасительной терапии) и диссеминированным процессом (системная терапия). Методы лучевой диагностики, используемые для определения локализации БХР РПЖ, такие как трансректальное ультразвуковое исследование с проведением последующей биопсии, остеосцинтиграфия (ОСГ), рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), имеют ограниченные возможности у пациентов с низким уровнем ПСА [10–12]. Однако как раз при низких значениях ПСА выявление рецидива имеет крайне важное значение. Так, согласно руководству Европейской ассоциации урологов от 2013 г., при уровне ПСА $\leq 0,5$ нг/мл 6-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов после спасительной ЛТ составляет 48%, от 0,5 до 1 нг/мл – 40%, от 1,01 до 1,5 нг/мл – 28% и при ПСА $> 1,5$ нг/мл всего 18% [13].

На сегодняшний день ПЭТ/КТ в качестве гибридного метода визуализации, объединяющего функциональные и анатомические данные, демонстрирует высокую диагностическую точность и все чаще используется в качестве важного инструмента для постановки диагноза в онкологии. Для определения локализации БХР РПЖ в мире



наиболее широко применяется ПЭТ/КТ с холином, меченным углеродом-11 (^{11}C -холин) либо фтором-18 (^{18}F -холин). Холин является субстратом для синтеза фосфатидилхолина – основного фосфолипида клеточных мембран. Увеличение активности ферментов холинкиназы и фосфолипазы в клетках РПЖ приводит к интенсификации интрацеллюлярного транспорта холина и его накоплению в липидных комплексах мембран злокачественно трансформированных клеток [14]. Для ^{18}F -холина широко используется двухэтапное сканирование, которое сохраняет преимущества визуализации с ^{11}C -холином в рамках оценки местного рецидива ввиду отсутствия или незначительного накопления РФП в мочевом пузыре на первом этапе, а также позволяет дифференцировать доброкачественные изменения, например гиперплазию, и метастатическое поражение лимфатических узлов, благодаря возможности сравнения стандартизованного показателя накопления (SUV – Standardized Uptake Value) при раннем и отсроченном сканировании [15]. В последние годы было проведено множество исследований, в которых сообщается о недостаточных чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с радиомеченым холином, в частности у пациентов с уровнем ПСА ниже 3 нг/мл. Так, в работе J. Schwenck и соавт. в группе из 123 пациентов частота обнаружения БХР составила всего 40–60% [16–18]. К. Kitajima и соавт. в своем исследовании 115 пациентов пришли к выводу, что ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином уступает мультипараметрической МРТ с эндоректальной катушкой в определении локального рецидива, однако превосходит последнюю в определении поражения регионарных лимфатических узлов [19]. ПЭТ/КТ с радиомеченым холином обладает преимуществом в визуализации костных метастазов по сравнению с ОСГ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -мечеными фосфатами, особенно в случае поражения костного мозга, а также благодаря КТ позволяет обнаруживать остеобластические метастазы, даже когда накопление холина низкое или отсутствует [20].

При исследованиях с другими радиофармпрепаратами (РФП), также широко применяемыми для визуализации БХР РПЖ, такими как ^{11}C -ацетат и ^{18}F -флуцикловин, были получены более высокие показатели чувствительности и специфичности, чем при использовании ^{11}C -холина, однако они также были далеки от идеальных [21–24]. Группа РФП, представленных антагонистами рецепторов гастрин-рилизинг пептида и лигандами к рецепторам урокиназного активатора плазминогена, остается недостаточно изученной для внедрения в клиническую практику [25, 26]. Наиболее широко и активно изучаемая на настоящий момент группа

РФП для визуализации РПЖ и, в частности, его БХР представлена радиомечеными лигандами к простатспецифическому мембранному антигену (ПСМА).

ПСМА – цинксодержащий металлофермент, принадлежащий к мембранным гликопротеинам 2-го класса, состоящий из интрацеллюлярного компонента, содержащего 19 аминокислот, трансмембранного компонента, содержащего 24 аминокислоты, и экстрацеллюлярного компонента, содержащего 707 аминокислот. ПСМА был впервые обнаружен в ткани предстательной железы в 1987 г., однако до сих пор роль его в самой железе остается до конца неясной [27]. Несмотря на свое название, ПСМА встречается не только в ткани предстательной железы, где экспрессируется в эпителии выводных канальцев, но и в проксимальных канальцах почек, в слюнных и слезных железах, в печени и селезенке, в тонкой кишке и нервных ганглиях [28]. В щеточной каемке энтероцитов ПСМА имеет название фолатгидролаза 1 и участвует в абсорбции фолатов, в нервной системе – N-ацетилированная альфа-связанная кислая дипептидаза 1 отвечает за гидролиз N-ацетил-аспартилглутамата – третьего наиболее распространенного пептида-нейротрансмиттера в нервной системе млекопитающих [29].

Экспрессия ПСМА в клетках РПЖ, а также в эндотелии новообразованных сосудов других типов опухолей в 100–1000 раз выше, чем в здоровых тканях, в том числе в предстательной железе [30]. Интенсивность экспрессии ПСМА увеличивается при распространенном, метастатическом РПЖ, в особенности при кастрационно-резистентной форме, а также коррелирует с уровнем ПСА, временем его удвоения и баллами по шкале Глисона. Таким образом, ПСМА является идеальным маркером для визуализации РПЖ, а также может служить в качестве мишени для доставки терапевтических агентов, в том числе в рамках тераностики.

Первым РФП для визуализации ПСМА и единственным одобренным FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) на сегодняшний день является ^{111}In -капромаб-пендетид (ProstaScint® Cytogen Corporation, США). Данный РФП представляет собой комплекс мышиных моноклональных антител (mAb 7E11-C5.3), связанных с пендетидом, производным диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA). Пендетид действует как хелатирующий агент для ^{111}In . У ^{111}In -капромаб-пендетиды есть существенный недостаток: поскольку он связывается с внутриклеточным доменом ПСМА, то с его помощью возможна визуализация только механи-



чески поврежденных или лизированных клеток с нарушенной целостностью клеточных мембран. В связи с этим применение ^{111}In -капромаб-пендетиды для визуализации РПЖ крайне ограничено [31].

Впоследствии были разработаны высокоаффинные антитела, направленные против внеклеточных эпитопов ПСМА, такие как J415, J533 и J591. Первоначально хелатирующий агент DOTA (1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота) был конъюгирован с гуманизированными моноклональными антителами J591 (huJ591) и помечен ^{111}In для получения изображений. Затем huJ591 был помечен ^{177}Lu и ^{90}Y и исследовался как препарат для радионуклидной терапии, направленной против распространенного РПЖ. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{111}In - и ^{177}Lu -DOTA-huJ591 позволяет достаточно точно визуализировать метастазы РПЖ в костях и мягких тканях. Недавно huJ591 был помечен ^{89}Zr (период полураспада – 78,41 ч) для возможности ПЭТ-визуализации, где он показал высокую специфичность при связывании с опухолевыми клетками. Несмотря на то что радиомеченые антитела являются перспективными для исследования РПЖ, их эффективность в качестве диагностических РФП, применяемых в клинической практике, ограничена по ряду причин: высокая фоновая активность и низкая контрастность получаемых изображений, относительно длительный период полувыведения (3–4 дня) и ожидания между инъекцией и исследованием (4–6 дней) [32].

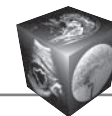
В 2008 г. двумя группами исследователей (MIP, Кэмбридж, США и DNM, Хайдельберг, Германия) были разработаны низкомолекулярные ингибиторы, модифицированные мочевиной, отличающиеся наибольшим сродством к ПСМА. На базе этих соединений были получены новые РФП, меченные ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In для ОФЭКТ, ^{11}C , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{64}Cu для ПЭТ, а также ^{131}I , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{90}Y для радионуклидной терапии. Отличительной особенностью этих соединений является благоприятная фармакокинетика – интенсивное и длительное накопление в первичной опухоли и метастатических очагах, обеспечивающее высокую контрастность изображения и качественную визуализацию мелких опухолевых очагов [33]. Были получены высокие диагностические показатели ПЭТ/КТ с РФП, где в качестве радиометки выступал генераторный радионуклид ^{68}Ga , а также доказана способность выявлять мелкие метастатические очаги даже при низком уровне ПСА ($<0,5$ нг/мл) [34].

Наиболее широко применяемыми в клинической практике являются три лиганда к ПСМА,

различающиеся по химической структуре, один из которых может быть помечен только ^{68}Ga (PSMA-11), а два других – как ^{68}Ga , так и ^{177}Lu (PSMA-617 и PSMA-I&T), они могут использоваться как тераностические пары. ^{68}Ga -PSMA-11, в котором ^{68}Ga конъюгирован посредством хелатора HBED-CC (N,N'-бис(2-гидроксibenзил)-этилендиамин-N,N'-диуксусной кислоты), был разработан в 2012 г. группой ученых из Хайдельберга и на настоящий момент является наиболее распространенным лигандом к ПСМА, используемым для ПЭТ. В другой молекуле, PSMA-617, применение хелатора DOTA позволяет заменять диагностический изотоп ^{68}Ga на лечебный ^{177}Lu , однако исследователи отмечают более низкое накопление PSMA-617 и других DOTA-конъюгированных агентов в опухолевой ткани по сравнению с РФП, в которых использован хелатор HBED-CC [35, 36]. Другой тераностический агент, PSMA-I&T (Imaging & Therapy), хелатируемый DOTAGA (1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1-(глутаровая кислота-4,7,10-триуксусная кислота), обладает сравнимыми с PSMA-11 аффинностью к ПСМА и высокоэффективной интернализацией, однако в исследованиях несколько уступает PSMA-11 в чувствительности. Ввиду этого PSMA-11 рекомендуется использовать, когда планируется спасительное лечение, в то время как PSMA-I&T более подходит для распространенного метастатического процесса как тераностический агент [37].

Механизм накопления вышеперечисленных РФП заключается в связывании с активным доменом на внеклеточной части ПСМА с последующей интернализацией в клетку посредством клатрин-зависимого эндоцитоза и накоплении в эндосомах. Физиологически повышенное накопление определяется в слезных и слюнных железах, печени, селезенке, почках, тонкой кишке и нервных ганглиях. Исследования биораспределения ^{68}Ga -PSMA-11 при динамической ПЭТ продемонстрировали достаточно высокое накопление РФП в опухолевых очагах уже через 5 мин после внутривенной инъекции [16, 38, 39]. А. Afshar-Oromieh и соавт. и С.О. Sahlman и соавт. сравнивали ПЭТ-изображения с ^{68}Ga -PSMA-11, полученные через 1 и 3 ч после внутривенной инъекции, и пришли к выводу, что интенсивность накопления и соотношение “очаг–фон” были выше через 3 ч. Однако, учитывая удовлетворительное качество изображения через 1 ч после инъекции, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA-11 обычно проводят в этом временном интервале [40, 41, 46].

Несмотря на широкие возможности применения ПЭТ/КТ с радиомечеными лигандами к ПСМА в диагностике РПЖ, включающие планирование



биопсии предстательной железы, стадирование, планирование ЛТ, оценку эффективности лечения, основной точкой приложения является определение локализации БХР. Так, в крупном ретроспективном исследовании, включавшем 1007 пациентов, общая частота обнаружения БХР РПЖ с помощью ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA-11 составила 79,5% [42]. Также по данным недавнего метаанализа при оценке частоты обнаружения БХР РПЖ посредством ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA-11 в зависимости от уровня ПСА были получены следующие результаты: 58% у пациентов с уровнем ПСА от 0,2 до 1,0 нг/мл, 76% – от 1 до 2 нг/мл и 95% при ПСА > 2,0 нг/мл [43]. Различные группы исследователей пришли к выводу о существенном влиянии (60–70% случаев) результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА на лечебную тактику у пациентов с БХР РПЖ ввиду более высоких диагностических показателей этой методики в сравнении с традиционными подходами к визуализации [44, 45].

У ^{68}Ga -PSMA-11 и большинства современных лигандов к ПСМА есть одно потенциальное ограничение – в отдельных случаях визуализация локальных рецидивов РПЖ бывает затруднена в связи с тем, что РФП экскретируется почками и, накапливаясь в мочевом пузыре, экранирует мелкие очаги в этой области, а его задержка в зоне цистоуретрального анастомоза может приводить к ложноположительным результатам [39, 46]. L. Kabasakal и соавт. предположили, что ранняя визуализация до накопления РФП в мочевом пузыре (через 5 мин после введения) может помочь в выявлении локальных рецидивов [47]. A. Afshar-Oromieh и соавт. для решения этой проблемы предлагают использовать диуретики на фоне достаточной гидратации до отсроченного сканирования (через 3 ч после введения РФП), что помогает снизить активность РФП в мочевом пузыре и лучше визуализировать область местного рецидива [39, 40].

Существенным прорывом явилась возможность фторирования лигандов к ПСМА ввиду ряда преимуществ циклотронного ^{18}F перед генераторным ^{68}Ga , к которым относятся более длительный период полураспада, что обеспечивает возможность транспортировки РФП в ПЭТ-центры, не оборудованные собственной лабораторией радиохимического синтеза; более высокая производственная мощность циклотрона над генератором; лучшая разрешающая способность, связанная с меньшей энергией и более коротким пробегом в веществе испускаемых ядрами ^{18}F позитронов, что потенциально позволит четко визуализировать мелкие поражения [48]. В 2008 г. группа ученых из Университета Джона Хопкинса опубликовала резуль-

таты исследования нового лиганда к ПСМА, меченного ^{18}F , – ^{18}F -DCFBC (N-[N-[(S)-1,3-дикарбоксипропил] карбамоил]-4- ^{18}F флюоробензил-L-цистеин), отличающегося высоким селективным сродством к каталитическому центру ПСМА [49]. В 2012 г. первое клиническое исследование на людях с ^{18}F -DCFBC продемонстрировало возможность применения этого РФП для визуализации метастазов РПЖ в кости и мягкие ткани [50]. Ограничением ^{18}F -DCFBC является относительно высокая активность в пуле крови, возможно, из-за связывания радиометки с белками плазмы [51]. Для устранения потенциальных ошибок и улучшения фармакокинетики ^{18}F -DCFBC был разработан РФП второго поколения – ^{18}F -DCFPyL [52]. Первоначальные данные о биораспределении и дозиметрии ^{18}F -DCFPyL показали более быструю почечную экскрецию, высокие отношения “опухоль – пул крови”, “опухоль – мышцы” и низкий уровень накопления в печени [53]. По сравнению с ^{18}F -DCFBC ^{18}F -DCFPyL показал более чем в 5 раз большее сродство к ПСМА. Эти особенности значительно улучшили визуализацию. Подобно ^{68}Ga -PSMA-11 и другим лигандам к ПСМА, ^{18}F -DCFPyL накапливается в слюнных и слезных железах, почках, печени, селезенке, тонкой кишке и мочевом пузыре [52]. Исследования биораспределения при динамической ПЭТ с ^{18}F -DCFPyL продемонстрировали лучшую визуализацию через 2 ч после внутривенного введения, определив, таким образом, оптимальное время для сканирования. В своих исследованиях S.P. Rowe и соавт. пришли к выводу, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -DCFPyL позволяет визуализировать метастатические очаги, которые не были обнаружены с помощью КТ и ОСГ. ПЭТ/КТ с ^{18}F -DCFPyL превосходит традиционные методы визуализации при поражении костного мозга, которое может быть пропущено при КТ с контрастным усилением и не определяется при ОСГ из-за отсутствия накопления РФП [53]. В двух недавних публикациях сравнивалась эффективность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA-11 (150 МБк, 1 ч после инъекции) и ^{18}F -DCFPyL (250 МБк, 2 ч после инъекции) в когорте из 25 пациентов с БХР РПЖ [54, 55]. ^{18}F -DCFPyL по сравнению с ^{68}Ga -PSMA-11 обеспечил сравнимое соотношение “опухоль – фон” и позволил выявить дополнительные поражения в 36% (4 из 11) ^{68}Ga -PSMA-11-положительных сканирований [54]. В 2016 г. группой ученых из Хайдельберга был разработан еще один перспективный ^{18}F -меченный агент – ^{18}F -PSMA-1007 [56]. Этот РФП позволяет выявлять мелкие очаги РПЖ и имеет относительно низкую экскрецию с мочой (рис. 1), что позволяет с большей точностью визуализировать локальный рецидив РПЖ [57, 58].

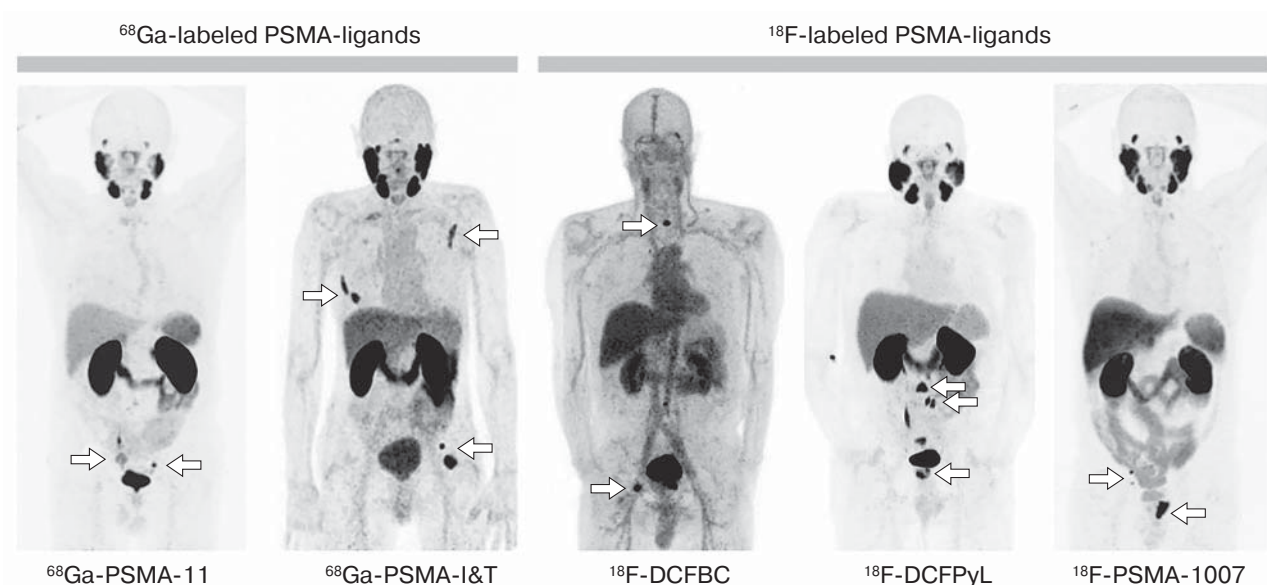


Рис. 1. ПЭТ-изображения в режиме MIP с различными лигандами к ПСМА, меченными ^{68}Ga и ^{18}F . Определяются зоны физиологически повышенного накопления РФП, а также обозначенные стрелками очаги патологической гиперфиксации. Обращает на себя внимание низкий уровень накопления ^{18}F -PSMA-1007 в полости мочевого пузыря (по материалам Eiber M., Fendler W.P., Rowe S.P. et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy, 2017).



Рис. 2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -DCFPyL (а – КТ; б – ПЭТ; в – ПЭТ/КТ) у пациента с РПЖ. Визуализируется очаг повышенного накопления РФП в чревном ганглии (стрелки), что не должно ошибочно интерпретироваться как метастатическое поражение забрюшинного лимфатического узла (по материалам Sheikhbahaei S., Afshar-Oromieh A., Eiber M. et al. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging, 2017).

Несмотря на достаточно высокие диагностические показатели ПЭТ/КТ с лигандами к ПСМА в определении локализации БХР РПЖ, существует ряд потенциальных ошибок в интерпретации полученных данных, связанных с неспецифичным характером РФП. Различные уровни экспрессии ПСМА могут встречаться как в здоровых тканях, так и в доброкачественных и злокачественных опухолях помимо РПЖ [48, 59]. Особое внимание следует уделить физиологически повышенному накоплению РФП в симпатических ганглиях, которое может быть неверно интерпретировано как метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов. Так, в недавней серии исследова-

ний авторы отмечают высокую частоту встречаемости повышенного накопления РФП в чревном ганглии, которое, по данным M. Beheshti и соавт., применявших ^{68}Ga -PSMA-11, было обнаружено у 94% пациентов, обследованных по поводу РПЖ (рис. 2) [60–62]. Кроме того, следует помнить, что у 5–10% пациентов в клетках РПЖ определяется низкая экспрессия ПСМА или ее полное отсутствие, в связи с чем информативность ПЭТ/КТ с лигандами к ПСМА будет снижена [63–65]. Подобная картина зачастую связана с нейроэндокринной дифференцировкой опухоли, которая ассоциирована с более агрессивным характером, устойчивостью к гормональной терапии.

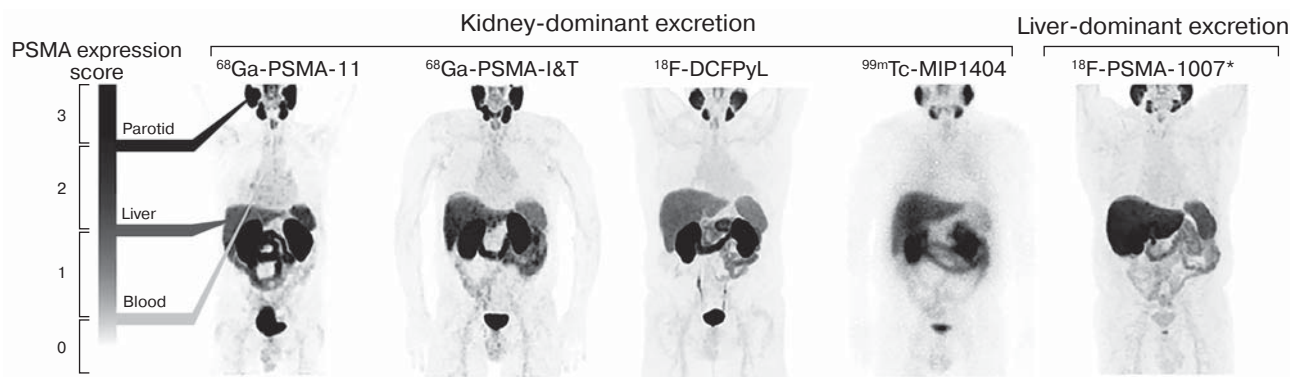
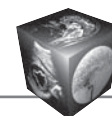


Рис. 3. ПЭТ-изображения в режиме MIP с различными лигандами к ПСМА, меченными ^{68}Ga и ^{18}F , а также скinti-грамма в передней прямой проекции с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP1404 (второе изображение справа). В рекомендациях PROMISE предложена балльная оценка экспрессии ПСМА на основе пороговых значений в референсных органах. 0 баллов соответствует значениями SUV_{mean} ниже, чем в пуле крови, 1 балл – выше, чем в пуле крови, и ниже, чем в печени (селезенке), 2 балла – выше, чем в печени (селезенке), и ниже, чем в слюнных железах, 3 балла – выше, чем в слюнных железах (по материалам Eiber M., Herrmann K., Calais J. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed mTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT, 2018).

В отличие от РПЖ, когда повышенная экспрессия ПСМА наблюдается в эпителиальных клетках, при других солидных опухолях и доброкачественных процессах она повышена в эндотелии новообразованных сосудов и связана с активным неопластическим ангиогенезом [33, 48, 49, 51–59, 61, 62, 66–70]. В серии работ в ходе исследования по поводу РПЖ отмечены случаи обнаружения других первичных злокачественных опухолей и их метастазов, таких как почечно-клеточный рак, папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы, уротелиальный рак, гепатоцеллюлярный рак, плоскоклеточный рак ротоглотки, рак легкого и другие злокачественные новообразования [71]. Кроме того, интенсивное накопление лигандов к ПСМА встречается при широком спектре доброкачественных процессов, таких как саркоидоз, болезнь Педжета, фиброзная дисплазия, консолидирующие переломы, гемангиомы, менингиомы, шванномы, аденомы щитовидной железы и многих других [71].

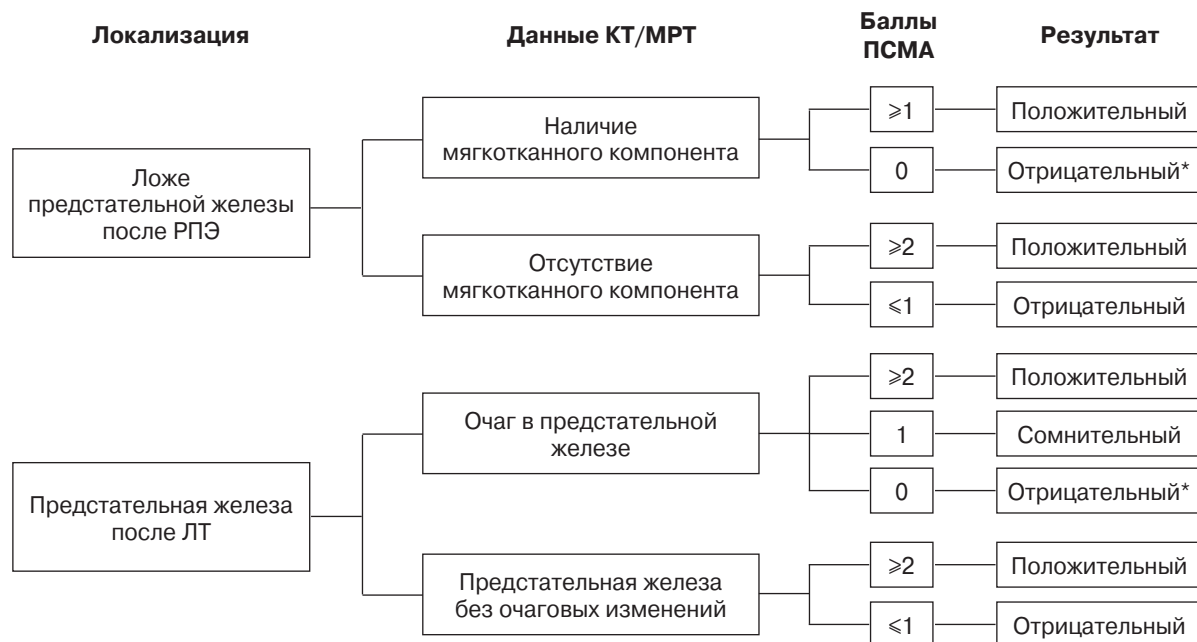
Осенью 2017 г. международной группой ученых были опубликованы рекомендации по стандартизации оценки и формированию заключений при исследованиях с лигандами к ПСМА, названные PROMISE (PROstate cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation), которые могут применяться как на этапе стадирования, так и при БХР. Для этих целей была модифицирована классификация TNM, названная mTNM, а также предложена балльная оценка накопления РФП, основанная на его градации относительно физиологических уровней в пуле крови, печени или селезенке (для РФП с доминирующей экскрецией печенью – ^{18}F -PSMA-1007), слюнных железах (рис. 3) [72].

Подробное освещение деталей вышеуказанных рекомендаций не является целью настоящей статьи, однако хотелось бы схематично представить алгоритм оценки полученных изображений у пациентов с БХР (рис. 4).

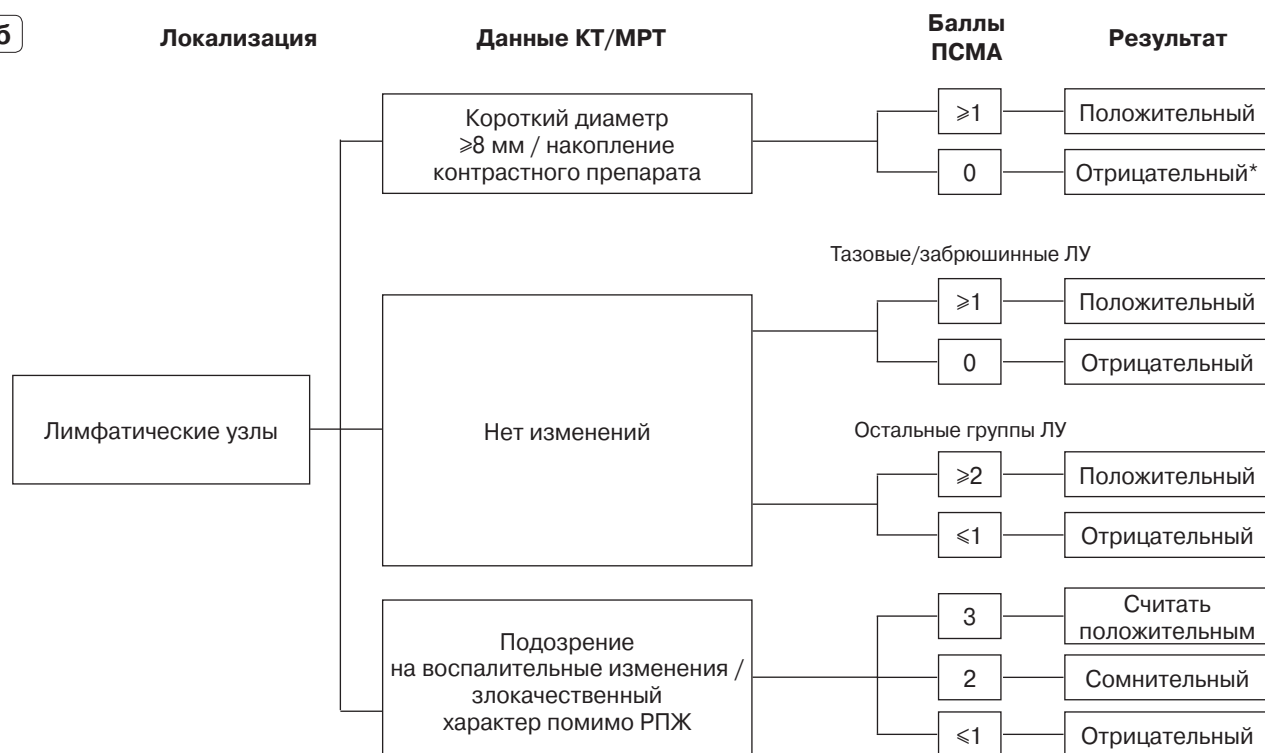
Заключение

ПЭТ/КТ с лигандами к ПСМА является передовой высокоинформативной методикой определения локализации БХР РПЖ, особенно при низких уровнях ПСА, и превосходит в диагностической точности традиционные методы визуализации. Однако интерпретацию полученных данных следует производить с учетом возможных как ложноположительных, так ложноотрицательных результатов, связанных с ограничениями в визуализации зоны местного рецидива, неспецифическим накоплением РФП, ПСМА-негативным характером РПЖ и т.п.

На данный момент ни один из РФП на основе низкомолекулярных ингибиторов ПСМА не зарегистрирован, проводятся клинические испытания в различных фазах. Лишь в небольшом количестве стран использование этих РФП разрешено вне клинических испытаний, что наряду с неудобствами, связанными с преимущественным использованием в качестве радиометки генераторного ^{68}Ga , затрудняет повсеместное внедрение этой методики. Перспективным является применение фторированных лигандов к ПСМА не только ввиду более высокого качества получаемых изображений, но и экономической эффективности и возможности более широкого тиражирования этой методики в сравнении с РФП на основе ^{68}Ga , так как доставка фторированных РФП возможна

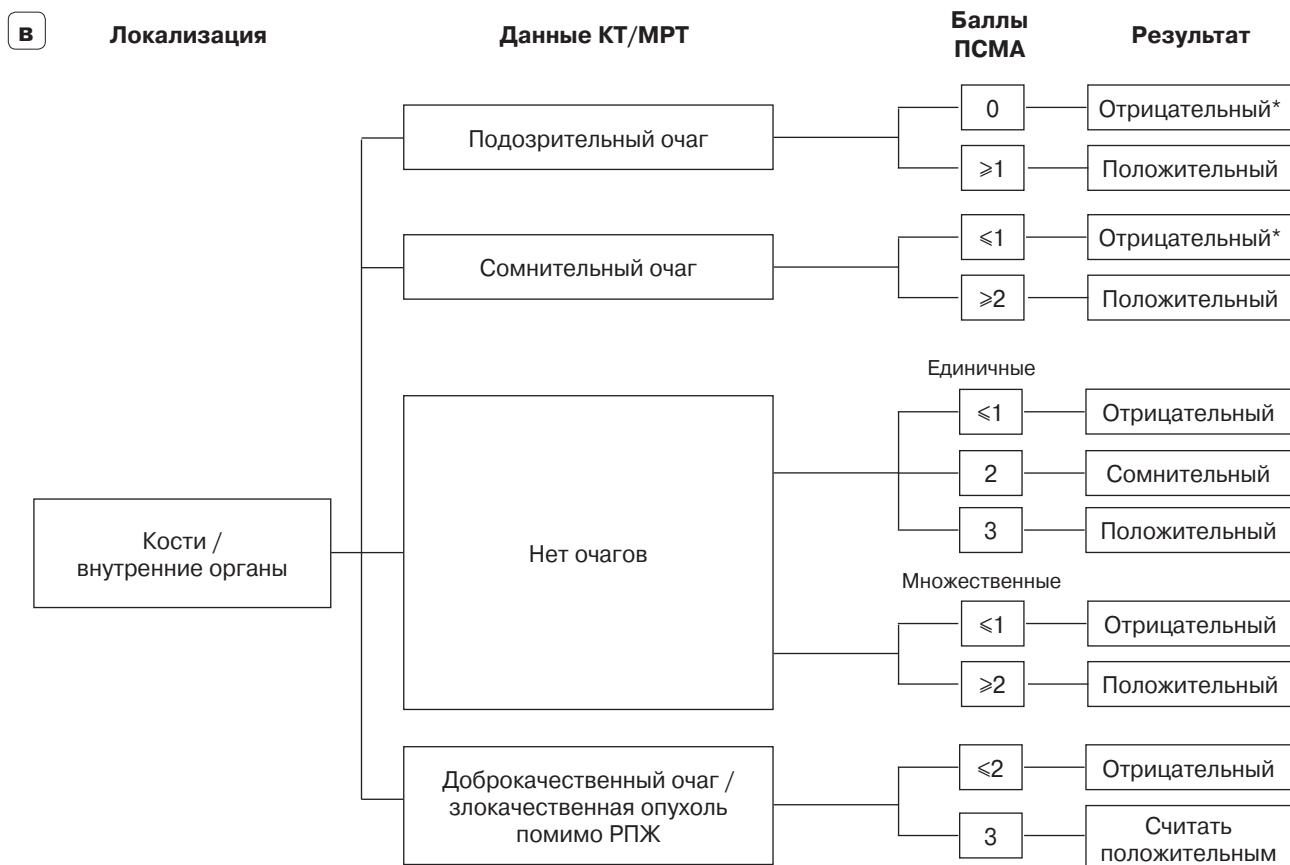
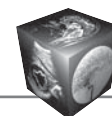
**а**

* Необходимо исключить ПСМА-негативный рак предстательной железы

б

* Необходимо исключить ПСМА-негативный рак предстательной железы

Рис. 4. Блок-схемы, представляющие алгоритмы оценки результатов ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ с лигандами к ПСМА, предложенные в рекомендациях PROMISE. а – для зоны предполагаемого местного рецидива после РПЭ или ЛТ; б – для лимфатических узлов (ЛУ); в – для костей и внутренних органов.



* Необходимо исключить ПСМА-негативный рак предстательной железы

Рис. 4 (окончание).

в центры, не оснащенные циклотроном и не имеющие возможности работать с $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генератором.

Использование стандартов в оценке результатов ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ с лигандами к ПСМА позволит более систематизированно и структурированно подойти к интерпретации, снижая тем самым количество неясных результатов, повысит уровень взаимопонимания между клиническими специалистами и диагностическим звеном, а также упростит обработку результатов мультицентровых научных исследований. В то же время стоит помнить о том, что критерии стандартизированной оценки не являются абсолютными, имеют рекомендательный характер и окончательное решение необходимо принимать на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Финансирование исследования и конфликт интересов

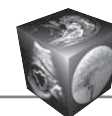
Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Список литературы

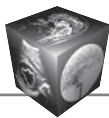
- McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv. Nutr.* 2016; 7 (2): 418–419. DOI: 10.3945/an.116.012211.
- Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (3): 481–488. DOI: 10.1093/annonc/mdi098.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
- Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2011. 2 (3): 6–7.
- Freedland S.J., Presti Jr. J.C., Amling C.L., Kane C.J., Aronson W.J., Dorey F., Terris M.K.; SEARCH Database Study Group. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology.* 2003; 61 (4): 736–741.
- Han M., Partin A.W., Zahurak M., Piantadosi S., Epstein J.I., Walsh P.C. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 2003; 169 (2): 517–523.



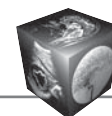
7. Chism D.B., Hanlon A.L., Horwitz E.M., Feigenberg S.J., Pollack A. A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 57 (2): 270. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.059.
8. Kataja V.V., Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (1): i4–i36. DOI: 10.1093/annonc/mdi826.
9. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., De Santis M., Gross T., Henry A.M., Joniau S., Lam T.B., Mason M.D., van der Poel H.G., van der Kwast T.H., Rouvière O., Wiegel T., Mottet N. EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration Resistant Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2017; 71 (4): 630–642. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
10. Mottet N., Bellmunt J., Briers E., van den Bergh R.C.N., Bolla M., van Casteren N.J., Cornford P., Culine S., Joniau S., Lam T., Mason M.D., Matveev V., van der Poel H., van der Kwast T.H., Rouvière O., Wiegel T. Guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol.* 2015; 137 p.
11. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В., Сильченков А.В., Рошин Д.А., Корякин А.В., Иванов С.А., Широкопад В.И. ПЭТ / КТ с ^{11}C -холином в диагностике рецидива рака предстательной железы у пациентов с биохимическим прогрессированием. *Онкоурология.* 2015; 11 (3): 79–86. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86.
12. Deliveliotis C., Manousakas T., Chrisofos M., Skolarikos A., Delis A., Dimopoulos C. Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA following radical prostatectomy. *Wld J. Urol.* 2007; 25 (3): 309–313. DOI: 10.1007/s00345-007-0167-6.
13. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T., Mason M., Matveev V., Wiegel T., Zattoni F., Mottet N.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2014; 65: 467–479. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
14. Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J. Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2008; 49 (12): 2031–2041. DOI: 10.2967/jnumed.108.050658.
15. Beheshti M., Imamovic L., Broinger G., Vali R., Waldenberger P., Stoiber F., Nader M., Gruy B., Janetschek G., Langsteger W. ^{18}F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology.* 2010; 254 (3): 925–933. DOI: 10.1148/radiol.09090413.
16. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A., Eder M., Eisenhut M., Linhart H.G., Holland-Letz T., Hadaschik B.A., Giesel F.L., Debus J., Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a (^{68}Ga)-labelled PSMA ligand and (^{18}F)-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 41 (1): 11–20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.
17. Schmid D., John H., Zweifel R., Cservenyak T., Westera G., Goerres G.W., von Schulthess G.K., Hany T.F. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology.* 2005; 235 (2): 623–628. DOI: 10.1148/radiol.2352040494.
18. Schwenck J., Rempp H., Reischl C., Kruck S., Stenzl A., Nikolaou K., Pfannenberger C., la Fougère C. Comparison of ^{68}Ga -labelled PSMA-11 and ^{11}C -choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (1): 92 – 101. DOI: 10.1007/s00259-016-3490-6.
19. Kitajima K., Murphy R.C., Nathan M.A., Froemming A.T., Hagen C.E., Takahashi N., Kawashima A. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of ^{11}C -choline PET/CT with pelvic multi-parametric MR imaging with endorectal coil. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (2): 223–232. DOI: 10.2967/jnumed.113.123018.
20. Ceci F., Castellucci P., Graziani T., Schiavina R., Chondrogiannis S., Bonfiglioli R., Costa S., Virgolini I.J., Rubello D., Fanti S., Colletti P.M. ^{11}C -Choline PET/CT identifies osteoblastic and osteolytic lesions in patients with metastatic prostate cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40 (5): 265–270. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000783.
21. Nanni C., Schiavina R., Brunocilla E., Boschi S., Borghesi M., Zanoni L., Pettinato C., Martorana G., Fanti S. ^{18}F -Fluciclovine PET/CT for the Detection of Prostate Cancer Relapse: A Comparison to ^{11}C -Choline PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40 (8): 386–391. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000849.
22. Evangelista L., Briganti A., Fanti S., Joniau S., Reske S., Schiavina R., Stief C., Thalmann G.N., Picchio M. New Clinical Indications for $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Eur. Urol.* 2016; 70 (1): 161–175. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.029.
23. Calais J., Kishtialhan A.U., Cap M., Fendler W.P., Eiber M., Herrmann K., Ceci F., Reiter R.E., Rettig M.B., Hegde J.V., Shaverdian N., King C.R., Steinberg M.L., Czernin J., Nickols N.G. Potential impact of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT on prostate cancer definitive radiation therapy planning. *J. Nucl. Med.* 2018. DOI: 10.2967/jnumed.118.209387.
24. Calais J., Fendler W.P., Herrmann K., Eiber M., Ceci F. Head-to-head comparison of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT and ^{18}F -Fluciclovine PET/CT in a case series of 10 patients with prostate cancer recurrence. *J. Nucl. Med.* 2017. DOI: 10.2967/jnumed.117.203257.
25. Sonni I., Baratto L., Iagaru A. Imaging of Prostate Cancer Using Gallium-68-Labeled Bombesin. *PET Clin.* 2017; 12 (2): 159–171. DOI: 10.1016/j.cpet.2016.11.003.
26. Skovgaard D., Persson M., Kjaer A. Imaging of Prostate Cancer Using Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor PET. *PET Clin.* 2017; 12 (2): 243–255. DOI: 10.1016/j.cpet.2016.12.005.
27. Horoszewicz J.S., Kawinski E., Murphy G.P. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res.* 1987; 7: 27–935.
28. Barinka C., Sácha P., Sklenár J., Man P., Bezouska K., Slusher B.S., Konvalinka J. Identification of the N-glycosylation sites on glutamate carboxypeptidase II necessary for proteolytic activity. *Protein Sci.* 2004; 13 (6): 1627–1635. DOI:10.1110/ps.04622104.
29. Witkowska-Patena E., Mazurek A., Dziuk M. ^{68}Ga -PSMA PET/CT imaging in recurrent prostate cancer: Where



- are we now? *Cent. Eur. J. Urol.* 2017; 70 (1): 37–43. DOI: 10.5173/cej.2017.947.
30. Sokoloff R.L., Norton K.C., Gasior C.L., Marker K.M., Grauer L.S. A dual-monoclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: Levels in tissues, seminal fluid and urine. *Prostate*. 2000; 150 (2): 150–157.
31. Kahn D., Williams R.D., Haseman M.K., Reed N.L., Miller S.J., Gerstbrein J. Radioimmunoscintigraphy with In-111-labeled capromabpendetide predicts prostate cancer response to salvage radiotherapy after failed radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (1): 284–289.
32. Bander N.H., Trabulsi E.J., Kostakoglu L., Yao D., Vallabhajosula S., Smith-Jones P., Joyce M.A., Milowsky M., Nanus D.M., Goldsmith S.J. Targeting metastatic prostate cancer with radiolabeled monoclonal antibody J591 to the extracellular domain of prostate specific membrane antigen. *J. Urol.* 2003; 170 (1): 1717–1721. DOI: 10.1097/01.ju.0000091655.77601.0c
33. Власова О.П., Герман К.Э., Крылов В.В., Петриев В.М., Эпштейн Н.Б. Новые радиофармпрепараты для диагностики и терапии метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов простат-специфического мембранного антигена. *Вестник РАМН*. 2015. 70 (3): 360–365. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334.
34. Meredith G., Wong D., Yaxley J., Coughlin G., Thompson L., Kua B., Gianduzzo T. The use of ^{68}Ga PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int.* 2016; 118 (3): 49–55. DOI: 10.1111/bju.13616.
35. Eder M., Schäfer M., Bauder-Wüst U., Hull W.E., Wängler C., Mier W., Haberkorn U., Eisenhut M. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjugate Chem.* 2012; 23 (4): 688–697. DOI: 10.1021/bc200279b.
36. Eder M., Neels O., Müller M., Bauder-Wüst U., Remde Y., Schäfer M., Hennrich U., Eisenhut M., Afshar-Oromieh A., Haberkorn U., Kopka K. Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-HBED-CC}$: a new PET tracer for imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014; 30 (7): 779–796. DOI: 10.3390/ph7070779.
37. McCarthy M., Langton T., Kumar D., Campbell A. Comparison of PSMA-HBED and PSMA-I&T as diagnostic agents in prostate carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017; 44 (9): 1455–1462. DOI: 10.1007/s00259-017-3699-z.
38. Afshar-Oromieh A., Haberkorn U., Eder M., Eisenhut M., Zechmann C.M. $[^{68}\text{Ga}]\text{gallium-labelled PSMA ligand}$ as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ^{18}F -FECH. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2012; 39 (6): 1085–1086. DOI: 10.1007/s00259-012-2069-0.
39. Afshar-Oromieh A., Malcher A., Eder M., Eisenhut M., Linhart H.G., Hadaschik B.A., Holland-Letz T., Giesel F.L., Kratochwil C., Haufe S., Haberkorn U., Zechmann C.M. PET imaging with a $[^{68}\text{Ga}]\text{gallium-labelled PSMA ligand}$ for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013; 40 (4): 486–495. DOI: 10.1007/s00259-012-2298-2.
40. Afshar-Oromieh A., Hetzheim H., Kübler W., Kratochwil C., Giesel F.L., Hope T.A., Eder M., Eisenhut M., Kopka K., Haberkorn U. Radiation dosimetry of ^{68}Ga -PSMA-11 (HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016; 43 (9): 1611–1620. DOI: 10.1007/s00259-016-3419-0.
41. Afshar-Oromieh A., Sattler L.P., Mier W., Hadaschik B.A., Debus J., Holland-Letz T., Kopka K., Haberkorn U. The clinical impact of additional late PET/CT imaging with ^{68}Ga -PSMA-11 (HBED-CC) in the diagnosis of prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (5): 750–755. DOI: 10.2967/jnumed.116.183483.
42. Afshar-Oromieh A., Holland-Letz T., Giesel F.L., Kratochwil C., Mier W., Haufe S., Debus N., Eder M., Eisenhut M., Schäfer M., Neels O., Hohenfellner M., Kopka K., Kauczor H.U., Debus J., Haberkorn U. Diagnostic performance of $(^{68}\text{Ga-PSMA-11 (HBED-CC)})$ PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: Evaluation in 1007 patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017; 44 (8): 1258–1268. DOI: 10.1007/s00259-017-3711-7.
43. Perera M., Papa N., Christidis D., Wetherell D., Hofman M.S., Murphy D.G., Bolton D., Lawrentschuk N. Specificity, and Predictors of Positive (^{68}Ga) -Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. Urol.* 2016; 70 (6): 926–937. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.
44. Roach P.J., Francis R., Emmett L., Hsiao E., Kneebone A., Hruby G., Eade T., Nguyen Q.A., Thompson B.D., Cusick T., McCarthy M., Tang C., Ho B., Stricker P.D., Scott A.M. The impact of ^{68}Ga -PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: Results of an Australian prospective multicenter study. *J. Nucl. Med.* 2018; 59 (1): 82–88. DOI: 10.2967/jnumed.117.197160.
45. Albinisni S., Artigas C., Aoun F., Biao I., Grosman J., Gil T., Hawaux E., Limani K., Otte F.X., Peltier A., Sideris S., Sirtaine N., Flamen P., van Velthoven R. Clinical impact of ^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: Preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int.* 2017; 120 (2): 197–203. DOI: 10.1111/bju.13739.
46. Sahlmann C.O., Meller B., Bouter C., Ritter C.O., Ströbel P., Lotz J., Trojan L., Meller J., Hijazi S. Biphasic ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC-PET/CT in patients with recurrent and high-risk prostate carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016; 43 (5): 895–905. DOI: 10.1007/s00259-015-3251-y.
47. Kabasakal L., Demirci E., Ocak M., Akyel R., Nematyazar J., Aygun A., Halac M., Talat Z., Araman A. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a ^{68}Ga -HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl. Med. Commun.* 2015; 36 (6): 582–587. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000290.
48. Sanchez-Crespo A. Comparison of gallium-68 and fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl. Radiat. Isot.* 2013; 76: 55–62. DOI: 10.1016/j.apradiso.2012.06.034.
49. Mease R.C., Dusich C.L., Foss C.A., Ravert H.T., Dannals R.F., Seidel J., Prideaux A., Fox J.J., Sgouros G., Koziowski A.P., Pomper M.G. N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbonyl]-4-[^{18}F]fluorobenzyl-L-cysteine, [^{18}F]DCFBC: A new imaging probe for prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (10): 3036–3043. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1517.



50. Cho S.Y., Gage K.L., Mease R.C., Senthambhichelvan S., Holt D.P., Jeffrey-Kwanisai A., Endres C.J., Dannals R.F., Sgouros G., Lodge M., Eisenberger M.A., Rodriguez R., Carducci M.A., Rojas C., Slusher B.S., Kozikowski A.P., Pomper M.G. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of ^{18}F -DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (12): 1883–1891. DOI: 10.2967/jnumed.112.104661.
51. Szabo Z., Mena E., Rowe S.P., Plyku D., Nidal R., Eisenberger M.A., Antonarakis E.S., Fan H., Dannals R.F., Chen Y., Mease R.C., Vranesic M., Bhatnagar A., Sgouros G., Cho S.Y., Pomper M.G. Initial evaluation of [(18F)DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2015; 17 (4): 565–574. DOI: 10.1007/s11307-015-0850-8.
52. Chen Y., Pullambhatla M., Foss C.A., Byun Y., Nimmagadda S., Senthambhichelvan S., Sgouros G., Mease R.C., Pomper M.G. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[18F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [18F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (24): 7645–7653. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1357.
53. Rowe S.P., Macura K.J., Mena E., Blackford A.L., Nadal R., Antonarakis E.S., Eisenberger M., Carducci M., Fan H., Dannals R.F., Chen Y., Mease R.C., Szabo Z., Pomper M.G., Cho S.Y. PSMA-based [(18F)DCFPyL PET/CT is superior to conventional imaging for lesion detection in patients with metastatic prostate cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2016; 18 (3): 411–419. DOI: 10.1007/s11307-016-0957-6.
54. Dietlein F., Kobe C., Neubauer S., Schmidt M., Stockter S., Fischer T., Schomäcker K., Heidenreich A., Zlatopolskiy B.D., Neumaier B., Drzezga A., Dietlein M. PSA-stratified performance of ^{18}F - and ^{68}Ga -labeled tracers in PSMA-PET imaging of patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (6): 947–952. DOI: 10.2967/jnumed.116.185538.
55. Dietlein M., Kobe C., Kuhnert G., Stockter S., Fischer T., Schomäcker K., Schmidt M., Dietlein F., Zlatopolskiy B.D., Krapf P., Richarz R., Neubauer S., Drzezga A., Neumaier B. Comparison of [(18F)DCFPyL and [(68Ga)Ga]PSMA-HBED-CC for PSMA-PET imaging in patients with relapsed prostate cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2015; 17 (4): 575–584. DOI: 10.1007/s11307-015-0866-0.
56. Cardinale J., Schafer M., Benesova M., Bauder-Wüst U., Leotta K., Eder M., Neels O.C., Haberkorn U., Giesel F.L., Kopka K. Preclinical evaluation of ^{18}F -PSMA-1007, a new prostate-specific membrane antigen Ligand for prostate cancer imaging. *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (3): 425–431. DOI: 10.2967/jnumed.116.181768.
57. Kesch C., Vinsensia M., Radtke J.P., Schlemmer H.P., Heller M., Ellert E., Holland-Letz T., Duensing S., Grabe N., Afshar-Oromieh A., Wiczorek K., Schäfer M., Neels O.C., Cardinale J., Kratochwil C., Hohenfellner M., Kopka K., Haberkorn U., Hadaschik B.A., Giesel F.L. Intraindividual comparison of ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT, multiparametric MRI and radical prostatectomy specimen in patients with primary prostate cancer – a retrospective, proof of concept study. *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (11): 1805–1810. DOI: 10.2967/jnumed.116.189233.
58. Giesel F.L., Kesch C., Yun M., Cardinale J., Haberkorn U., Kopka K., Kratochwil C., Hadaschik B.A. ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT detects micrometastases in a patient with biochemically recurrent prostate cancer. *Clin. Genitourin Cancer.* 2017; 15 (3): 497–499. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.12.029.
59. Giesel F.L., Hadaschik B., Cardinale J., Radtke J., Vinsensia M., Lehnert W., Kesch C., Tolstov Y., Singer S., Grabe N., Duensing S., Schäfer M., Neels O.C., Mier W., Haberkorn U., Kopka K., Kratochwil C. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (4): 678–688. DOI: 10.1007/s00259-016-3573-4.
60. Beheshti M., Rezaee A., Langsteger W. ^{68}Ga -PSMA-HBED uptake on Cervicothoracic (Stellate) ganglia, a common pitfall on PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2017; 42 (3): 195–196. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001518.
61. Krohn T., Verburg F.A., Pufe T., Neuhuber W., Vogg A., Heinzel A., Mottaghy F.M., Behrendt F.F. [(68Ga)Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 42 (2): 210–214. DOI: 10.1007/s00259-014-2915-3.
62. Rischpler C., Beck T.I., Okamoto S., Schlitter A.M., Knorr K., Schwaiger M., Gschwend J., Maurer T., Meyer P.T., Eiber M. ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC ligand uptake in cervical, coeliac and sacral ganglia as an important pitfall in prostate cancer PET imaging. *J. Nucl. Med.* 2018. DOI: 10.2967/jnumed.117.204677.
63. Laidler P., Dulinska J., Lekka M., Lekki J. Expression of prostate specific membrane antigen in androgen-independent prostate cancer cell line PC-3. *Arch. Biochem. Biophys.* 2005; 435 (1): 1–14. DOI: 10.1016/j.abb.2004.12.003.
64. Parimi V., Goyal R., Poropatich K., Yang X.J. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am. J. Clin. Exp. Urol.* 2014; 2 (4): 273–285.
65. Yuan T.C., Veeramani S., Lin M.F. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007; 14: 531–547. DOI: 10.1677/ERC-07-0061.
66. Gorin M.A., Pomper M.G., Rowe S.P. PSMA-targeted imaging of prostate cancer: the best is yet to come. *BJU Int.* 2016; 117 (5): 715–716. DOI: 10.1111/bju.13435.
67. Rowe S.P., Gorin M.A., Salas F., Drzezga A., Pomper M.G. Clinical experience with ^{18}F -labeled small molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen. *PET Clin.* 2017; 12 (2): 235–241. DOI: 10.1016/j.cpet.2016.12.006.
68. Rowe S.P., Macura K.J., Mena E., Blackford A.L., Nadal R., Antonarakis E.S., Eisenberger M., Carducci M., Fan H., Dannals R.F., Chen Y., Mease R.C., Szabo Z., Pomper M.G., Cho S.Y. PSMA-based [(18F)DCFPyL PET/CT is superior to conventional imaging for lesion detection in patients with metastatic prostate cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2016; 18 (3): 411–419. DOI: 10.1007/s11307-016-0957-6.
69. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., Heston W.D., Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin. Cancer Res.* 1997; 3 (1): 81–85.
70. Ristau B.T., O'Keefe D.S., Bacich D.J. The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research. *Urol. Oncol.* 2014; 32 (3): 372–379. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.09.003.
71. Sheikhbaehi S., Afshar-Oromieh A., Eiber M., Solnes L.B., Javadi M.S., Ross A.E., Pienta K.J., Allaf M.E., Haberkorn



U., Pomper M.G., Gorin M.A., Rowe S.P. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017; 44 (12): 2117–2136.

DOI: 10.1007/s00259-017-3780-7.

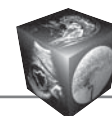
72. Eiber M., Herrmann K., Calais J., Hadaschik B., Giesel F.L., Hartenbach M., Hope T., Reiter R., Maurer T., Weber W.A., Fendler W.P. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed mTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J. Nucl. Med.* 2018; 59 (3): 469–478. DOI: 10.2967/jnumed.117.198119.

References

1. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv. Nutr.* 2016; 7 (2): 418–419. DOI: 10.3945/an.116.012211.
2. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (3): 481–488. DOI: 10.1093/annonc/mdi098.
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant new growths in Russia in 2016 (incidence and mortality). Moscow: Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Radiological Center” of the Ministry of Healthcare of Russia. 2018. 250 p. (In Russian)
4. Chissov V.I., Rusakov I.G. Morbidity of prostate cancer in the Russian Federation. *Experimental and clinical urology*. 2011. 2 (3): 6–7. (In Russian)
5. Freedland S.J., Presti Jr. J.C., Amling C.L., Kane C.J., Aronson W.J., Dorey F., Terris M.K.; SEARCH Database Study Group. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology*. 2003; 61 (4): 736–741.
6. Han M., Partin A.W., Zahurak M., Piantadosi S., Epstein J.I., Walsh P.C. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 2003; 169 (2): 517–523.
7. Chism D.B., Hanlon A.L., Horwitz E.M., Feigenberg S.J., Pollack A. A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 57 (2): 270. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.059.
8. Kataja V.V., Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (1): i4–i36. DOI: 10.1093/annonc/mdi826.
9. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., De Santis M., Gross T., Henry A.M., Joniau S., Lam T.B., Mason M.D., van der Poel H.G., van der Kwast T.H., Rouvière O., Wiegel T., Mottet N. EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration Resistant Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2017; 71 (4): 630–642. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
10. Mottet N., Bellmunt J., Briers E., van den Bergh R.C.N., Bolla M., van Casteren N.J., Cornford P., Culine S., Joniau S., Lam T., Mason M.D., Matveev V., van der Poel H., van der Kwast T.H., Rouvière O., Wiegel T. Guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol.* 2015; 137 p.
11. Aslanidi I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V., Silchenkov A.V., Roshin D.A., Koryakin A.V., Ivanov S.A., Shirokorad V.I. PET / CT with ¹¹C-choline in the diagnosis of prostate cancer recurrence in patients with biochemical progression. *Oncourology*. 2015; 11 (3): 79–86. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86.
12. Deliveliotis C., Manousakas T., Chrisofos M., Skolarikos A., Delis A., Dimopoulos C. Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA following radical prostatectomy. *Wld J. Urol.* 2007; 25 (3): 309–313. DOI: 10.1007/s00345-007-0167-6.
13. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T., Mason M., Matveev V., Wiegel T., Zattoni F., Mottet N.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2014; 65: 467–479. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
14. Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J. Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2008; 49 (12): 2031–2041. DOI: 10.2967/jnumed.108.050658.
15. Beheshti M., Imamovic L., Broinger G., Vali R., Waldenberger P., Stoiber F., Nader M., Gruy B., Janetschek G., Langsteiger W. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010; 254 (3): 925–933. DOI: 10.1148/radiol.09090413.
16. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A., Eder M., Eisenhut M., Linhart H.G., Holland-Letz T., Hadaschik B.A., Giesel F.L., Debus J., Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18) F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014; 41 (1): 11–20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.
17. Schmid D., John H., Zweifel R., Cservenyak T., Westera G., Goerres G.W., von Schulthess G.K., Hany T.F. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology*. 2005; 235 (2): 623–628. DOI: 10.1148/radiol.2352040494.
18. Schwenck J., Rempp H., Reischl C., Kruck S., Stenzl A., Nikolaou K., Pfannenberger C., la Fougère C. Comparison of ⁶⁸Ga-labelled PSMA-11 and ¹¹C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017; 44 (1): 92 – 101. DOI: 10.1007/s00259-016-3490-6.
19. Kitajima K., Murphy R.C., Nathan M.A., Froemming A.T., Hagen C.E., Takahashi N., Kawashima A. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of ¹¹C-choline PET/CT with pelvic multi-parametric MR imaging with endorectal coil. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (2): 223–232. DOI: 10.2967/jnumed.113.123018.
20. Ceci F., Castellucci P., Graziani T., Schiavina R., Chondrogiannis S., Bonfiglioli R., Costa S., Virgolini I.J., Rubello D., Fanti S., Colletti P.M. ¹¹C-Choline PET/CT identifies osteoblastic and osteolytic lesions in patients with metastatic prostate cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40 (5): 265–270. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000783.
21. Nanni C., Schiavina R., Brunocilla E., Boschi S., Borghesi M., Zanoni L., Pettinato C., Martorana G., Fanti S. ¹⁸F-Fluciclovine PET/CT for the Detection of



- Prostate Cancer Relapse: A Comparison to ^{11}C -Choline PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40 (8): 386–391. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000849.
22. Evangelista L., Briganti A., Fanti S., Joniau S., Reske S., Schiavina R., Stief C., Thalmann G.N., Picchio M. New Clinical Indications for $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Eur. Urol.* 2016; 70 (1): 161–175. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.029.
 23. Calais J., Kishtialhan A.U., Cap M., Fendler W.P., Eiber M., Herrmann K., Ceci F., Reiter R.E., Rettig M.B., Hegde J.V., Shaverdian N., King C.R., Steinberg M.L., Czernin J., Nickols N.G. Potential impact of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT on prostate cancer definitive radiation therapy planning. *J. Nucl. Med.* 2018. DOI: 10.2967/jnumed.118.209387.
 24. Calais J., Fendler W.P., Herrmann K., Eiber M., Ceci F. Head-to-head comparison of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT and ^{18}F -Fluciclovine PET/CT in a case series of 10 patients with prostate cancer recurrence. *J. Nucl. Med.* 2017. DOI: 10.2967/jnumed.117.203257.
 25. Sonni I., Baratto L., Iagaru A. Imaging of Prostate Cancer Using Gallium-68-Labeled Bombesin. *PET Clin.* 2017; 12 (2): 159–171. DOI: 10.1016/j.cpet.2016.11.003.
 26. Skovgaard D., Persson M., Kjaer A. Imaging of Prostate Cancer Using Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor PET. *PET Clin.* 2017; 12 (2): 243–255. DOI: 10.1016/j.cpet.2016.12.005.
 27. Horoszewicz J.S., Kawinski E., Murphy G.P. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res.* 1987; 7: 27–935.
 28. Barinka C., Sácha P., Sklenár J., Man P., Bezouska K., Slusher B.S., Konvalinka J. Identification of the N-glycosylation sites on glutamate carboxypeptidase II necessary for proteolytic activity. *Protein Sci.* 2004; 13 (6): 1627–1635. DOI: 10.1110/ps.04622104.
 29. Witkowska-Patena E., Mazurek A., Dziuk M. ^{68}Ga -PSMA PET/CT imaging in recurrent prostate cancer: Where are we now? *Cent. Eur. J. Urol.* 2017; 70 (1): 37–43. DOI: 10.5173/cej.2017.947.
 30. Sokoloff R.L., Norton K.C., Gasior C.L., Marker K.M., Grauer L.S. A dual-monoclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: Levels in tissues, seminal fluid and urine. *Prostate.* 2000; 150 (2): 150–157.
 31. Kahn D., Williams R.D., Haseman M.K., Reed N.L., Miller S.J., Gerstbrein J. Radioimmunoscintigraphy with In-111-labeled capromabpendetide predicts prostate cancer response to salvage radiotherapy after failed radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (1): 284–289.
 32. Bander N.H., Trabulsi E.J., Kostakoglu L., Yao D., Vallabhajosula S., Smith-Jones P., Joyce M.A., Milowsky M., Nanus D.M., Goldsmith S.J. Targeting metastatic prostate cancer with radiolabeled monoclonal antibody J591 to the extracellular domain of prostate specific membrane antigen. *J. Urol.* 2003; 170 (1): 1717–1721. DOI: 10.1097/01.ju.0000091655.77601.0c
 33. Vlasova O.P., German K.E., Krylov V.V., Petriev V.M., Epstein N.B. New radiopharmaceuticals for the diagnosis and therapy of metastatic prostate cancer based on inhibitors of the prostate-specific membrane antigen. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (3): 360–365. (In Russian). DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334.
 34. Meredith G., Wong D., Yaxley J., Coughlin G., Thompson L., Kua B., Gianduzzo T. The use of ^{68}Ga -PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int.* 2016; 118 (3): 49–55. DOI: 10.1111/bju.13616.
 35. Eder M., Schäfer M., Bauder-Wüst U., Hull W.E., Wängler C., Mier W., Haberkorn U., Eisenhut M. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjugate Chem.* 2012; 23 (4): 688–697. DOI: 10.1021/bc200279b.
 36. Eder M., Neels O., Müller M., Bauder-Wüst U., Remde Y., Schäfer M., Hennrich U., Eisenhut M., Afshar-Oromieh A., Haberkorn U., Kopka K. Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC: a new PET tracer for imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2014; 30 (7): 779–796. DOI: 10.3390/ph7070779.
 37. McCarthy M., Langton T., Kumar D., Campbell A. Comparison of PSMA-HBED and PSMA-I&T as diagnostic agents in prostate carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (9): 1455–1462. DOI: 10.1007/s00259-017-3699-z.
 38. Afshar-Oromieh A., Haberkorn U., Eder M., Eisenhut M., Zechmann C.M. ^{68}Ga -gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ^{18}F -FECH. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39 (6): 1085–1086. DOI: 10.1007/s00259-012-2069-0.
 39. Afshar-Oromieh A., Malcher A., Eder M., Eisenhut M., Linhart H.G., Hadaschik B.A., Holland-Letz T., Giesel F.L., Kratochwil C., Haufe S., Haberkorn U., Zechmann C.M. PET imaging with a ^{68}Ga -gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013; 40 (4): 486–495. DOI: 10.1007/s00259-012-2298-2.
 40. Afshar-Oromieh A., Hertzheim H., Kübler W., Kratochwil C., Giesel F.L., Hope T.A., Eder M., Eisenhut M., Kopka K., Haberkorn U. Radiation dosimetry of ^{68}Ga -PSMA-11 (HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016; 43 (9): 1611–1620. DOI: 10.1007/s00259-016-3419-0.
 41. Afshar-Oromieh A., Sattler L.P., Mier W., Hadaschik B.A., Debus J., Holland-Letz T., Kopka K., Haberkorn U. The clinical impact of additional late PET/CT imaging with ^{68}Ga -PSMA-11 (HBED-CC) in the diagnosis of prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (5): 750–755. DOI: 10.2967/jnumed.116.183483.
 42. Afshar-Oromieh A., Holland-Letz T., Giesel F.L., Kratochwil C., Mier W., Haufe S., Debus N., Eder M., Eisenhut M., Schäfer M., Neels O., Hohenfellner M., Kopka K., Kauczor H.U., Debus J., Haberkorn U. Diagnostic performance of ^{68}Ga -PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: Evaluation in 1007 patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (8): 1258–1268. DOI: 10.1007/s00259-017-3711-7.
 43. Perera M., Papa N., Christidis D., Wetherell D., Hofman M.S., Murphy D.G., Bolton D., Lawrentschuk N. Specificity, and Predictors of Positive ^{68}Ga -Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. Urol.* 2016; 70 (6): 926–937. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.



44. Roach P.J., Francis R., Emmett L., Hsiao E., Kneebone A., Hruby G., Eade T., Nguyen Q.A., Thompson B.D., Cusick T., McCarthy M., Tang C., Ho B., Stricker P.D., Scott A.M. The impact of ^{68}Ga -PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: Results of an Australian prospective multicenter study. *J. Nucl. Med.* 2018; 59 (1): 82–88. DOI: 10.2967/jnumed.117.197160.
45. Albisinni S., Artigas C., Aoun F., Biau I., Grosman J., Gil T., Hawaux E., Limani K., Otte F.X., Peltier A., Sideris S., Sirtaine N., Flamen P., van Velthoven R. Clinical impact of ^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: Preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int.* 2017; 120 (2): 197–203. DOI: 10.1111/bju.13739.
46. Sahlmann C.O., Meller B., Bouter C., Ritter C.O., Ströbel P., Lotz J., Trojan L., Meller J., Hijazi S. Biphasic ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC-PET/CT in patients with recurrent and high-risk prostate carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016; 43 (5): 895–905. DOI: 10.1007/s00259-015-3251-y.
47. Kabasakal L., Demirci E., Ocak M., Akyel R., Nematyazar J., Aygun A., Halac M., Talat Z., Araman A. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a ^{68}Ga -HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl. Med. Commun.* 2015; 36 (6): 582–587. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000290.
48. Sanchez-Crespo A. Comparison of gallium-68 and fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl. Radiat. Isot.* 2013; 76: 55–62. DOI: 10.1016/j.apradiso.2012.06.034.
49. Mease R.C., Dusich C.L., Foss C.A., Ravert H.T., Dannals R.F., Seidel J., Prideaux A., Fox J.J., Sgouros G., Kozikowski A.P., Pomper M.G. N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-[^{18}F]fluorobenzyl-L-cysteine, [^{18}F]DCFBC: A new imaging probe for prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (10): 3036–3043. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1517.
50. Cho S.Y., Gage K.L., Mease R.C., Senthazhchelvan S., Holt D.P., Jeffrey-Kwanisai A., Endres C.J., Dannals R.F., Sgouros G., Lodge M., Eisenberger M.A., Rodriguez R., Carducci M.A., Rojas C., Slusher B.S., Kozikowski A.P., Pomper M.G. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of ^{18}F -DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (12): 1883–1891. DOI: 10.2967/jnumed.112.104661.
51. Szabo Z., Mena E., Rowe S.P., Plyku D., Nidal R., Eisenberger M.A., Antonarakis E.S., Fan H., Dannals R.F., Chen Y., Mease R.C., Vranesic M., Bhatnagar A., Sgouros G., Cho S.Y., Pomper M.G. Initial evaluation of [^{18}F]DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2015; 17 (4): 565–574. DOI: 10.1007/s11307-015-0850-8.
52. Chen Y., Pullambhatla M., Foss C.A., Byun Y., Nimmgadda S., Senthazhchelvan S., Sgouros G., Mease R.C., Pomper M.G. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[^{18}F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [^{18}F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (24): 7645–7653. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1357.
53. Rowe S.P., Macura K.J., Mena E., Blackford A.L., Nadal R., Antonarakis E.S., Eisenberger M., Carducci M., Fan H., Dannals R.F., Chen Y., Mease R.C., Szabo Z., Pomper M.G., Cho S.Y. PSMA-based [^{18}F]DCFPyL PET/CT is superior to conventional imaging for lesion detection in patients with metastatic prostate cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2016; 18 (3): 411–419. DOI: 10.1007/s11307-016-0957-6.
54. Dietlein F., Kobe C., Neubauer S., Schmidt M., Stockter S., Fischer T., Schomäcker K., Heidenreich A., Zlatopolskiy B.D., Neumaier B., Drzezga A., Dietlein M. PSA-stratified performance of ^{18}F - and ^{68}Ga -labeled tracers in PSMA-PET imaging of patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (6): 947–952. DOI: 10.2967/jnumed.116.185538.
55. Dietlein M., Kobe C., Kuhnert G., Stockter S., Fischer T., Schomäcker K., Schmidt M., Dietlein F., Zlatopolskiy B.D., Krapf P., Richarz R., Neubauer S., Drzezga A., Neumaier B. Comparison of [^{18}F]DCFPyL and [^{68}Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET imaging in patients with relapsed prostate cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2015; 17 (4): 575–584. DOI: 10.1007/s11307-015-0866-0.
56. Cardinale J., Schafer M., Benesova M., Bauder-Wüst U., Leotta K., Eder M., Neels O.C., Haberkorn U., Giesel F.L., Kopka K. Preclinical evaluation of ^{18}F -PSMA-1007, a new prostate-specific membrane antigen Ligand for prostate cancer imaging. *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (3): 425–431. DOI: 10.2967/jnumed.116.181768.
57. Kesch C., Vinsensia M., Radtke J.P., Schlemmer H.P., Heller M., Ellert E., Holland-Letz T., Duensing S., Grabe N., Afshar-Oromieh A., Wiczorek K., Schäfer M., Neels O.C., Cardinale J., Kratochwil C., Hohenfellner M., Kopka K., Haberkorn U., Hadaschik B.A., Giesel F.L. Intraindividual comparison of ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT, multiparametric MRI and radical prostatectomy specimen in patients with primary prostate cancer – a retrospective, proof of concept study. *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (11): 1805–1810. DOI: 10.2967/jnumed.116.189233.
58. Giesel F.L., Kesch C., Yun M., Cardinale J., Haberkorn U., Kopka K., Kratochwil C., Hadaschik B.A. ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT detects micrometastases in a patient with biochemically recurrent prostate cancer. *Clin. Genitourin Cancer.* 2017; 15 (3): 497–499. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.12.029.
59. Giesel F.L., Hadaschik B., Cardinale J., Radtke J., Vinsensia M., Lehnert W., Kesch C., Tolstov Y., Singer S., Grabe N., Duensing S., Schäfer M., Neels O.C., Mier W., Haberkorn U., Kopka K., Kratochwil C. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (4): 678–688. DOI: 10.1007/s00259-016-3573-4.
60. Beheshti M., Rezaee A., Langsteger W. ^{68}Ga -PSMA-HBED uptake on Cervicothoracic (Stellate) ganglia, a common pitfall on PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2017; 42 (3): 195–196. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001518.
61. Krohn T., Verburg F.A., Pufe T., Neuhuber W., Vogg A., Heinzel A., Mottaghy F.M., Behrendt F.F. [^{68}Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 42 (2): 210–214. DOI: 10.1007/s00259-014-2915-3.
62. Rischpler C., Beck T.I., Okamoto S., Schlitter A.M., Knorr K., Schwaiger M., Gschwend J., Maurer T., Meyer P.T.,



- Eiber M. ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC ligand uptake in cervical, coeliac and sacral ganglia as an important pitfall in prostate cancer PET imaging. *J. Nucl. Med.* 2018. DOI: 10.2967/jnumed.117.204677.
63. Laidler P., Dulinska J., Lekka M., Lekki J. Expression of prostate specific membrane antigen in androgen-independent prostate cancer cell line PC-3. *Arch. Biochem. Biophys.* 2005; 435 (1): 1–14. DOI: 10.1016/j.abb.2004.12.003.
 64. Parimi V., Goyal R., Poropatich K., Yang X.J. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am. J. Clin. Exp. Urol.* 2014; 2 (4): 273–285.
 65. Yuan T.C., Veeramani S., Lin M.F. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007; 14: 531–547. DOI: 10.1677/ERC-07-0061.
 66. Gorin M.A., Pomper M.G., Rowe S.P. PSMA-targeted imaging of prostate cancer: the best is yet to come. *BJU Int.* 2016; 117 (5): 715–716. DOI: 10.1111/bju.13435.
 67. Rowe S.P., Gorin M.A., Salas F., Drzezga A., Pomper M.G. Clinical experience with ^{18}F -labeled small molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen. *PET Clin.* 2017; 12 (2): 235–241. DOI: 10.1016/j.cpet.2016.12.006.
 68. Rowe S.P., Macura K.J., Mena E., Blackford A.L., Nadal R., Antonarakis E.S., Eisenberger M., Carducci M., Fan H., Dannals R.F., Chen Y., Mease R.C., Szabo Z., Pomper M.G., Cho S.Y. PSMA-based [^{18}F]DCFPyL PET/CT is superior to conventional imaging for lesion detection in patients with metastatic prostate cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2016; 18 (3): 411–419. DOI: 10.1007/s11307-016-0957-6.
 69. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., Heston W.D., Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin. Cancer Res.* 1997; 3 (1): 81–85.
 70. Ristau B.T., O'Keefe D.S., Bacich D.J. The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research. *Urol. Oncol.* 2014; 32 (3): 372–379. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.09.003.
 71. Sheikhbahaei S., Afshar-Oromieh A., Eiber M., Solnes L.B., Javadi M.S., Ross A.E., Pienta K.J., Allaf M.E., Haberkorn U., Pomper M.G., Gorin M.A., Rowe S.P. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (12): 2117–2136. DOI: 10.1007/s00259-017-3780-7.
 72. Eiber M., Herrmann K., Calais J., Hadaschik B., Giesel F.L., Hartenbach M., Hope T., Reiter R., Maurer T., Weber W.A., Fendler W.P. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed mITNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J. Nucl. Med.* 2018; 59 (3): 469–478. DOI: 10.2967/jnumed.117.198119.

Для корреспонденции*: Леонтьев Алексей Викторович – 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. Тел.: +7-495-945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Леонтьев Алексей Викторович – канд. мед. наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва.

Рубцова Наталья Алефтиновна – доктор мед. наук, заведующая отделом лучевой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва.

Халимон Александр Игоревич – врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва.

Кулиев Магомед Темирланович – клинический ординатор кафедры онкологии и радиотерапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва.

Пылова Ирина Валентиновна – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва.

Лазутина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва.

Хамадеева Гульнара Фаридовна – клинический ординатор отделения радионуклидной диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва.

Алексеев Борис Яковлевич – доктор мед. наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва.

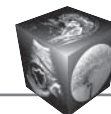
Костин Андрей Александрович – доктор мед. наук, профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии, радиологии факультета повышения квалификации медицинских работников, медицинского института ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва.

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, член-корр. РАО, доктор мед. наук, профессор, главный уролог РАН, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета, медицинского института ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва.

Contact*: Alexey V. Leontyev – 125284 Moscow, Russia, 2th Botkinskij proezd, 3. Phone : +7 (495) 945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Alexey V. Leontyev – cand. of med. sci., Head of Nuclear Medicine Department of Moscow Research Oncology Institute named after P. A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Natalia A. Rubtsova – doct. of med. sci., Head of Radiology Department of Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.



Alexander I. Khalimon – radiologist of Radiology Department of Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Magomed T. Kuliev – Resident of Oncology and Radiotherapy Department of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow.

Irina V. Pylova – cand. of med. sci., nuclear medicine physician of Nuclear Medicine Department of Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Tatyana N. Lazutina – cand. of med. sci., nuclear medicine physician of Nuclear Medicine Department of Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Gulnara F. Khamadeeva – Resident of Nuclear Medicine Department of Moscow Research Oncology Institute named after P. A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Boris Ya. Alekseev – doct. of med. sci., Professor, Deputy of General director of scientific affairs “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Andrey A. Kostin – doct. of med. sci., Professor, First Deputy of General director of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of Urological, oncological and radiological department of Faculty of advanced training of medical workers of medical institute of The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow.

Andrey D. Kaprin – Full Member of the Russian Academy of Sciences, Corresponding member of Russian Academy of Education, doct. of med. sci., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief urologist of the Russian Academy of Sciences, General Director of “National Medical Radiological Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of Department of urology and surgical nephrology with a course of oncurology at the medical faculty of medical institute of The Peoples' Friendship University of Russia Moscow.

Поступила в редакцию 08.06.2018.
Принята к печати 04.07.2018.

Received on 08.06.2018.
Accepted for publication on 04.07.2018.