



Новые технологии лучевых исследований | New technologies in radiology

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-144-152>

Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии. Часть 3

© Леонтьев А.В. *, Рубцова Н.А., Халимон А.И., Хамадеева Г.Ф., Кулиев М.Т., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Костин А.А., Каприн А.Д.

МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России; 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3, Российская Федерация

Настоящая статья содержит обзор основных литературных данных, посвященных биохимическим основам и клиническому применению позитронной эмиссионной томографии – одной из перспективных технологий лучевой визуализации в онкологии.

В заключительной части подробно рассмотрены особенности биокинетики радиофармацевтических препаратов, отражающих пролиферативную активность злокачественных клеток и степень гипоксии в опухолевом очаге. Представлены результаты исследований, посвященных оценке их эффективности, основные показания к их применению, особенности подготовки к исследованию, а также перспективные научные разработки в данной отрасли.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, радиофармпрепараты, ФЛТ, FMAU, тимидин, гипоксия, FMISO, FAZA, HX4, ATSM

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Хамадеева Г.Ф., Кулиев М.Т., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Костин А.А., Каприн А.Д. Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии. Часть 3. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (2): 144–152. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-144-152>

Поступила в редакцию: 25.11.2019. **Принята к печати:** 06.05.2020. **Опубликована online:** 19.06.2020.

Biochemical basics of imaging in positron emission tomography in oncology. Part 3

© Alexey V. Leontyev*, Natalia A. Rubtsova, Alexander I. Khalimon, Gulnara F. Khamadeeva, Magomed T. Kuliev, Irina V. Pylova, Tatyana N. Lazutina, Andrey A. Kostin, Andrey D. Kaprin

P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia; 3, 2nd Botkinsky pr.; Moscow 125284, Russian Federation

This article provides an overview of the main literature data of biochemical basics and the clinical application of positron emission tomography, one of the promising technologies of radiation imaging in oncology.

In the final part, the biokinetics of radiopharmaceuticals that display the proliferative activity of malignant cells and the degree of hypoxia in the tumor focus are examined in detail. The results of studies devoted to assessing their effectiveness, the main indications for their use, the features of preparation for the study, as well as promising scientific developments in this industry are presented.

Keywords: PET/CT, radiopharmaceuticals, FLT, FMAU, hypoxia, FMISO, FAZA, HX4, ATSM

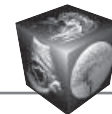
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Leontyev A.V., Rubtsova N.A., Khalimon A.I., Khamadeeva G.F., Kuliev M.T., Pylova I.V., Lazutina T.N., Kostin A.A., Kaprin A.D. Biochemical basics of imaging in positron emission tomography in oncology. Part 3. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 144–152. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-144-152>

Received: 25.11.2019.

Accepted for publication: 06.05.2020.

Published online: 19.06.2020.



Пролиферативные процессы. Синтез нуклеиновых кислот

¹⁸F-тимидин

Первое сообщение об аналоге азотистого основания тимидина – ¹⁸F-3'-деокси-3'-L-тимидина – ¹⁸F-фтортимидина (¹⁸F-ФЛТ) датируется 1998 г. [1].

Тимидин используется пролиферирующими клетками для синтеза ДНК во время S-фазы клеточного цикла. В ходе синтеза ДНК в клетке реализуется два типа поступления нуклеозидов: “спасительный” путь и синтез *de novo*. При “спасительном” пути прекурсоры нуклеозидов поступают извне, а при синтезе *de novo* эндогенный дезоксиуридин монофосфат метилируется тимидилатсинтетазой и превращается в тимидин монофосфат [2] (рис. 1).

После внутривенного введения ¹⁸F-ФЛТ проникает в клетки с помощью Na⁺-зависимых активных нуклеозидных транспортеров и в меньшей степени путем облегченной диффузии. Активные транспортеры в основном расположены в нормальных тканях, тогда как трансмембранные белки для облегченного транспорта экспрессируются в опухолевых клетках [4].

Попав в цитозоль, ¹⁸F-ФЛТ подвергается фосфорилированию тимидинкиназой-1 (TK1) с последовательным образованием ¹⁸F-ФЛТ-моно-, ди- и трифосфата. Именно в этот момент на пути к синтезу ДНК метаболизм ¹⁸F-ФЛТ останавливается: гидроксильная группа в положении 3' заменена на атом фтора-18, что не позволяет ДНК-

полимеразе включить такую молекулу в остов ДНК (по другим данным, менее 2% ¹⁸F-ФЛТ включается в ДНК [5]). Лимитирующим процессом при накоплении ¹⁸F-ФЛТ в клетках выступает фосфорилирование TK1, активность которой значительно повышена в злокачественных клетках [6].

Таким образом, накопление ¹⁸F-ФЛТ-моно-, ди- и трифосфата в зависимости от активности TK1 является молекулярной основой изображений, получаемых при ПЭТ с ¹⁸F-ФЛТ [7–10].

Установлена высокая корреляция между индексом Ki-67 и накоплением ¹⁸F-ФЛТ в различных злокачественных опухолях, например при колоректальном раке, НМРЛ, глиомах и лимфомах. В связи с этим ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЛТ может быть полезным инструментом навигации в ходе проведения биопсии для выбора оптимальной точки забора материала.

Однако накопление ¹⁸F-ФЛТ в опухолевой ткани по сравнению с ¹⁸F-ФДГ (соотношение очаг/фон), как правило, ниже, что ограничивает использование данного РФП для первичной диагностики и стадирования. Кроме того, высокая интенсивность физиологического накопления ¹⁸F-ФЛТ в печени и костном мозге обуславливает ограничения в визуализации ЗНО данных локализаций [2].

В сравнительном анализе диагностической эффективности ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ, ¹¹C-метионином и ¹⁸F-ФЛТ показано значимое различие интенсивности накопления данных РФП в глиомах различной степени дифференцировки (рис. 2). Кроме того, установлена положительная корреляция

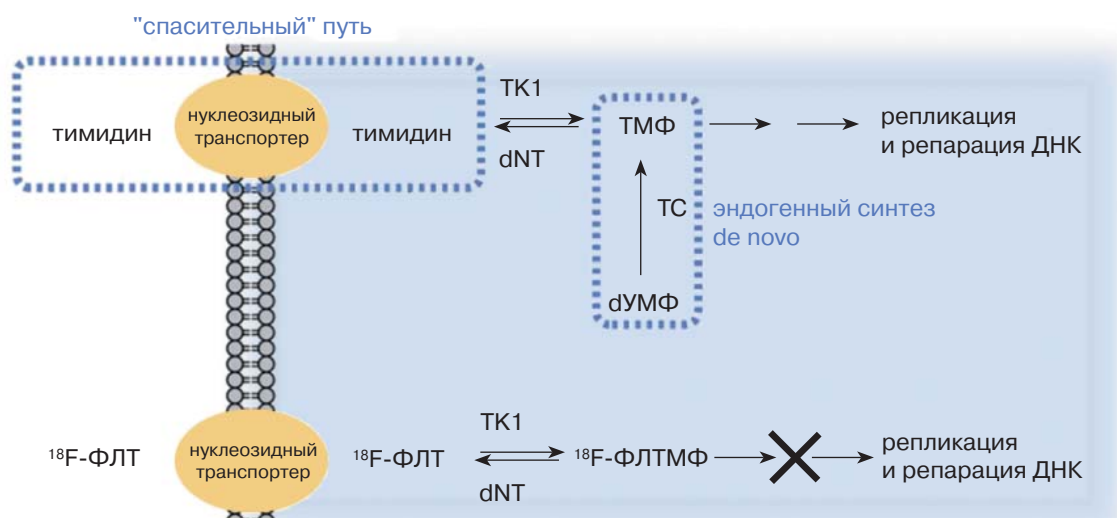


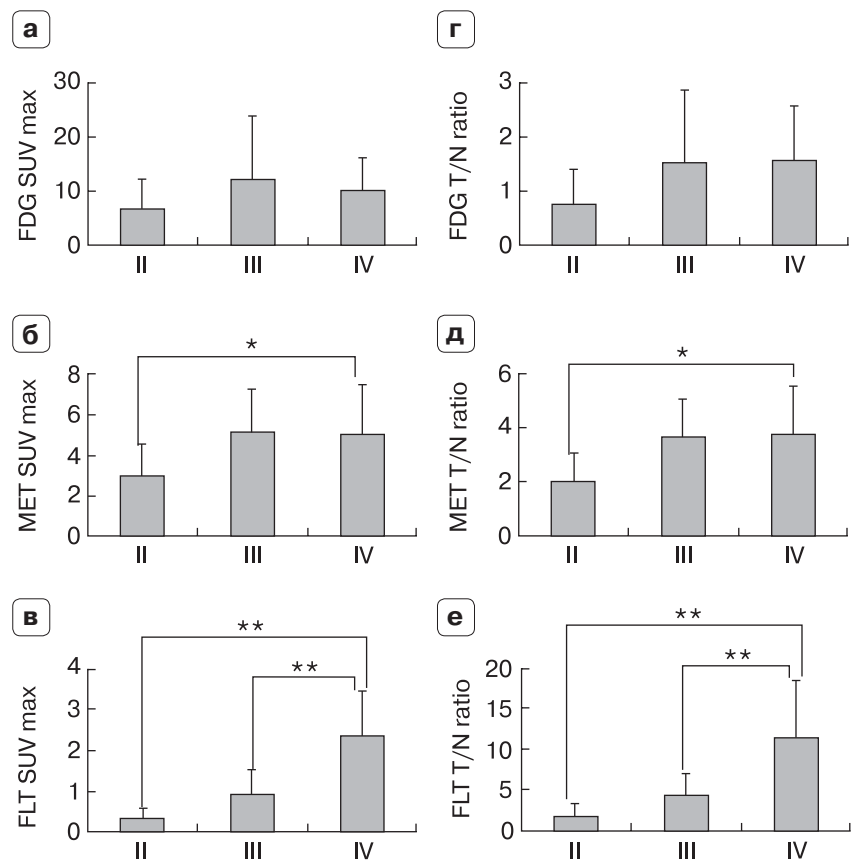
Рис. 1. Механизм внутриклеточного транспорта и накопления ¹⁸F-ФЛТ. ТМФ – тимидин монофосфат, dУМФ – d-урацил монофосфат, TK1 – тимидинкиназа-1, ТС – тимидинсинтаза, dНТ – 5'(3')-деоксирибонуклеотидаза [3].

Fig. 1. Intracellular uptake and accumulation of ¹⁸F-FLT. TMF – thymidine monophosphate, dUMP – d-uracil monophosphate, TK1 – thymidine kinase-1, TS – thymidine synthase, dNT – 5'(3') deoxyribonucleotidase [3].



Рис. 2. Сравнение SUV_{max} и соотношений T/N (tumor to normal) для ^{18}F -ФДГ (а, г), ^{11}C -метионина (б, д) и ^{18}F -ФЛТ (в, е) в глиомах II–IV степени дифференцировки. При ПЭТ с ^{18}F -ФДГ достоверных различий не выявлено. При ПЭТ с ^{11}C -метионином различия SUV_{max} и соотношений T/N были статистически значимыми между глиомами II и IV степени ($*p < 0,05$), но незначительными между глиомами II и III степеней. При ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ различия SUV_{max} и соотношений T/N были статистически значимыми между глиомами III и IV степени, II и IV степени ($**p < 0,01$).

Fig. 2. Comparison of SUV_{max} and T/N ratios (tumor to normal) of ^{18}F -FDG (a, g), ^{11}C -methionine (b, d) and ^{18}F -FLT (v, e) in gliomas grade II–IV. No significant differences were found in ^{18}F -FDG PET parameters. There were statistically significant differences between grade II and IV gliomas ($*p < 0.05$), but not significant between grade II and III gliomas in SUV_{max} and T/N ratios in ^{11}C -methionine PET. The differences in SUV_{max} and T/N ratios were statistically significant between grade III and IV, grade II and IV gliomas in ^{18}F -FLT PET ($**p < 0.01$).



между уровнем индекса Ki-67 и SUV_{max} при ПЭТ с ^{11}C -метионином ($r = 0,32$, $p = 0,02$) и при ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ, причем с большей интенсивностью ($r = 0,73$, $p < 0,001$) [11]. Это позволяет рассматривать интенсивность накопления данных маркеров в качестве прогностических факторов эффективности предстоящей терапии и общей выживаемости [12].

Наиболее перспективным представляется применение ^{18}F -ФЛТ для оценки ответа опухоли на терапию и прогноза раннего ответа в ходе лучевой терапии и лечения цитостатическими препаратами, вызывающими арест S-фазы клеточного цикла за счет механизмов активации “спасительного” пути синтеза ДНК.

^{18}F -FMAU

Схожим механизмом накопления обладает еще один РФП – ^{18}F -1-(2'-Deoxy-2'-fluoro- β -D-arabino-furanosyl)thymine (^{18}F -FMAU). Первоначально данный препарат – аналог урацила – разрабатывался в 1960–70-х годах в качестве лекарства против вируса простого герпеса, однако в связи со случаями нейротоксичности у принимавших его пациентов клиническое внедрение было исключено

[13]. Интерес к FMAU уже как к перспективному РФП для ПЭТ возродился около 15 лет назад, в качестве радиометки применялись ^{11}C и ^{18}F . По результатам первого опыта применения ПЭТ с ^{18}F -FMAU в разнородной группе онкологических пациентов отмечено, что уровень фонового накопления данного РФП в костном мозге ниже, чем у аналога тимидина, что позволяет с большей чувствительностью определять костные метастазы, однако в то же время высокие фоновые уровни накопления в печени, почках и миокарде по сравнению с ^{18}F -ФЛТ могут выступить лимитирующим фактором широкого внедрения данного РФП [14]. В настоящее время данных о клиническом применении ПЭТ с ^{18}F -FMAU немного, в опубликованных работах описаны единичные случаи, а также, в скором времени, ожидается выход работы, посвященной оценке информативности данной методики при раке предстательной железы [15–17].

Оксигенация тканей

Состояние гипоксии развивается в ткани, если расстояние до ближайшего сосуда превышает 100–150 мкм и парциальное давление кислорода составляет менее 8–10 мм рт.ст. Феномен гипок-

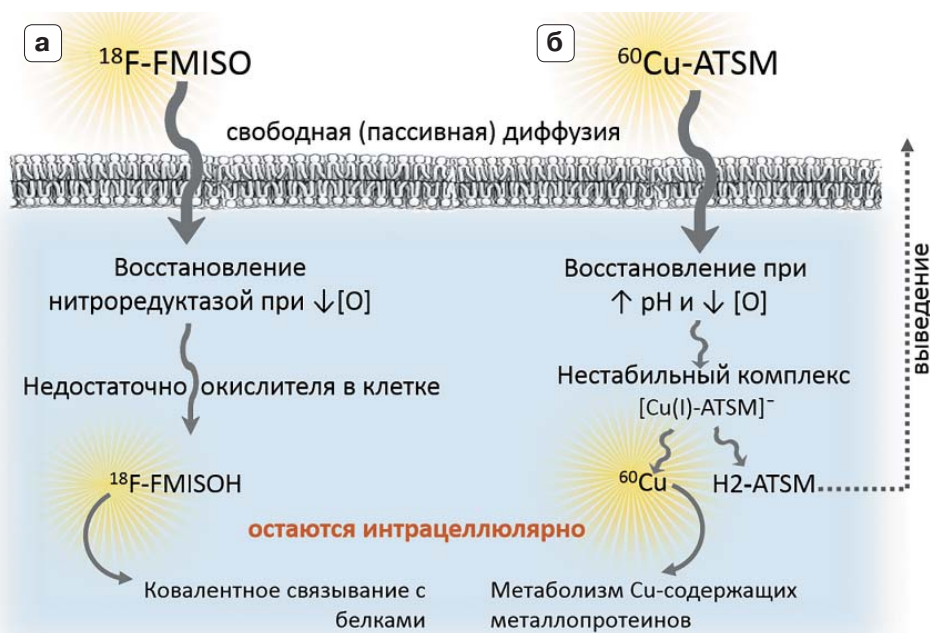
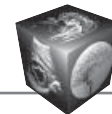


Рис. 3. Механизмы накопления РФП, отображающих степень гипоксии ткани – ^{18}F -FMISO (а), ^{60}Cu -ATSM (б).

Fig. 3. The mechanisms of accumulation of radiopharmaceuticals reflecting the degree of tissue hypoxia – ^{18}F -FMISO (а), ^{60}Cu -ATSM (б).

сии приводит к каскаду реакций клеточной адаптации и связан с изменениями экспрессии генов, в основном кодирующих HIF-1 α и HIF-2. Уровень активации этих генов прямо зависит от концентрации кислорода. При вышеуказанных значениях парциального давления кислорода HIF инициируют активацию генов, участвующих в гликолизе (так как в анаэробных условиях гликолиз становится основным источником энергии), генов пролиферации и выживаемости клеток, а также стимулируют ангиогенез. При низкой сатурации тканей кислородом снижается количество свободных радикалов кислорода, вызывающих необратимые повреждения ДНК опухолевых клеток при лучевой терапии, и соответственно ее эффективность. Опухолевые клетки, испытывающие гипоксию, примерно в 3 раза более радиорезистентные, а их наличие в опухоли способствует потере локального контроля в процессе радиотерапии. Таким образом, способность опухолевых клеток переносить глубокую гипоксию указывает на то, что их адаптация к гипоксическим условиям является решающим этапом в прогрессировании опухолевого процесса [18–20].

Измерение парциального давления кислорода инвазивным кислородным электродом обеспечивает прямую количественную информацию об оксигенации тканей и считается “золотым стандартом” для обнаружения гипоксии. Однако этот метод является инвазивным, и его результаты за-

висят от доступности опухоли для зонда и ее гетерогенности. В качестве альтернативной неинвазивной методики визуализации гипоксии может быть предложена ПЭТ. В настоящее время большинство соответствующих РФП относится к группе соединений, которые восстанавливаются и попадают в “ловушку” в тканях, испытывающих гипоксию [21]. Среди них следует выделить нитроимидазолы – ^{18}F -FMISO (^{18}F -фтор-мизонидазол), ^{18}F -FAZA (^{18}F -фтор-азомицинарабинозид), ^{18}F -HX4 (3- ^{18}F -2-(4-((2-nitro-1Himidazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-propan-1-ol) и РФП, не относящиеся к этой группе, – $^{60,61,62,64}\text{Cu}$ -ATSM (Cu-диацетил-бис-N4-метитиосемикарбазон).

Механизм накопления ^{18}F -FMISO связан с работой внутриклеточных редуктаз. Будучи липофильной молекулой, он легко диффундирует из межклеточного пространства внутрь клеток, и нитрогруппа в его составе восстанавливается ферментом нитроредуктазой, что приводит к образованию радикального аниона. Если давление кислорода внутри клеток будет достаточным, как в физиологических условиях, этот радикальный анион будет повторно окислен, и ^{18}F -FMISO выведется из клетки. В случае низкого уровня концентрации кислорода, характерного для клеток при гипоксии, ^{18}F -FMISO не может быть повторно окислен, а его метаболиты накапливаются внутри клетки, ковалентно связываясь с белками (рис. 3а). Отличительными негативными особенностями



данного РФП выступают низкие скорости накопления и выведения, низкое соотношение очаг/фон в связи с высокой липофильностью молекул и активным накоплением в мышечной ткани [20]. Это потребовало создания новых РФП.

^{18}F -FAZA, разработанный путем присоединения арабинозы к молекуле ^{18}F -FMISO и снижения липофильности, сохранил тот же механизм накопления, препарат обладает лучшей стабильностью и лучшими фармакокинетическими параметрами.

^{18}F -HX4 характеризуется более высоким соотношением очаг/фон и более высоким клиренсом неаккумулированной фракции из организма по сравнению с ^{18}F -FAZA, однако вследствие того, что выведение ^{18}F -HX4 происходит почками, результаты сканирования в значительной степени будут зависеть от сохранности функции почек [22]. По результатам сравнения ^{18}F -HX4 с ^{18}F -FMISO исследователями во главе с L. Chen отмечено, что ^{18}F -HX4 может обладать более высокой диагностической точностью, более быстрым клиренсом и более коротким временем ожидания после инъекции по сравнению с ^{18}F -FMISO [23].

Способ внутриклеточного накопления Cu(II)-ATSM в настоящее время до конца не изучен, но считается, что Cu(II)-ATSM проникает в клетки путем простой диффузии и превращается в анион [Cu(I)-ATSM]⁻ при участии внутриклеточных тиолов. При нормоксическом состоянии [Cu(I)-ATSM]⁻ быстро повторно окисляется до Cu(II)-ATSM, и соединение снова может покинуть клетку путем диффузии. Когда имеется недостаток кислорода, неустойчивый индикатор [Cu(I)-ATSM]⁻ медленно диссоциирует на H₂-ATSM и атом меди Cu(I), причем атом изотопа меди остается внутри клетки, вступая в метаболизм медьсодержащих металлопротеинов (рис. 36) [24]. Этот РФП отличается максимальное в группе соотношение очаг/мышцы.

На группу РФП-маркеров гипоксии возлагаются большие ожидания в отношении высокой прогностической ценности при планировании лучевой терапии. Так, L.S. Mortensen и соавт. было подтверждено прогностическое значение ПЭТ с ^{18}F -FAZA: безрецидивная выживаемость (медиана – 19 мес) после лучевой терапии составила 93% для пациентов с опухолями головы и шеи (ОГШ), у которых по данным ПЭТ не было выявлено признаков гипоксии в опухоли, и 60% – для пациентов с положительными результатами ПЭТ ($p = 0,04$) [25]. Аналогичные результаты были получены другой группой исследователей под руководством M. Kikuchi (медиана продолжительности наблюдения – 20 мес): локорегиональный контроль был значительно ниже в группе опухолей с высоким

накоплением ^{18}F -FMISO. Авторы пришли к выводу, что оценка гипоксического статуса опухоли с помощью ПЭТ с ^{18}F -FMISO до лечения может иметь большее значение при составлении прогноза выживаемости (после лучевой терапии или хирургического лечения), чем стадия по TNM у пациентов с ОГШ [26].

В работе K. Tateichi и соавт. оценивалась корреляция иммуногистохимических характеристик глиом с накоплением ^{62}Cu -ATSM при ПЭТ ($n = 22$). Было обнаружено, что накопление этого РФП является положительным прогностическим фактором в отношении экспрессии HIF-1 α с чувствительностью 92,3% и специфичностью 88,9% [27].

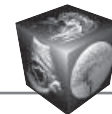
Первые сведения о применении ^{18}F -FAZA в планировании радиотерапии сфокусированы на формировании изодозных полей облучения у 18 пациентов с распространенными ОГШ [28]. Для первичных локализаций объем облучаемой опухоли, разграниченный по результатам ^{18}F -FAZA-ПЭТ (GTV-FAZA), представлял единую “сливную” гипоксическую область в 61% случаев и несколько рассеянных областей в 22%. Однако во всех случаях GTV-FAZA находилась внутри GTV, обозначенной на компьютерной томограмме.

В недавней работе E. Melsen с коллегами на модели ксенотрансплантата рака пищевода показано, что результаты ПЭТ с ^{18}F -FAZA выступают прогностическим фактором ответа на лучевую терапию с чувствительностью 92,3% и специфичностью 71,4% [29].

В целом клинические данные об информативности этой группы РФП разнятся: нет единого мнения о применимости их при некоторых видах ЗНО (например, при ПКР и саркомах мягких тканей), неоднозначны результаты влияния на общую выживаемость, недостаточно данных о целесообразности эскалации дозы при лучевой терапии по результатам ПЭТ. Также стоит отметить небольшой объем выборки в данных исследованиях. Все вышеперечисленное демонстрирует необходимость дальнейших исследований, включающих большее количество клинического материала.

Заключение

ПЭТ – одна из наиболее динамично развивающихся отраслей медицинской визуализации. В настоящее время сложилась уникальная ситуация, когда активная разработка новых РФП значительно опережает их клиническое внедрение, и из всей массы новых РФП пока лишь единицы широко применяются в повседневной практике. Многие исследователи подчеркивают необходимость более детального изучения информативности ПЭТ с новыми РФП, однако по уже имеющимся сведе-



ниям можно утверждать, что данная методика станет незаменимым помощником в решении самых разнообразных клинических задач в онкологии.

Участие авторов

Леонтьев А.В. – ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка и редактирование текста.

Рубцова Н.А. – подготовка, создание опубликованной работы.

Халимон А.И. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Хамадеева Г.Ф. – сбор и обработка данных, написание текста, подготовка и редактирование текста.

Кулиев М.Т. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Пылова И.В. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Лазутина Т.Н. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Костин А.А. – утверждение окончательного варианта статьи.

Каприн А.Д. – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Leontyev A.V. – responsibility for the integrity of all parts of the article, text preparation and editing.

Rubtsova N.A. – preparation and creation of the published work.

Khalimon A.I. – writing text, text preparation and editing.

Khamadeeva G.F. – collection and analysis of data, writing text, text preparation and editing.

Kuliev M.T. – writing text, text preparation and editing.

Pylova I.V. – writing text, text preparation and editing.

Lazutina T.N. – writing text, text preparation and editing.

Kostin A.A. – approval of the final version of the article.

Kaprin A.D. – approval of the final version of the article.

Список литературы

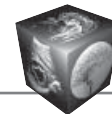
- Shields A.F., Grierson J.R., Dohmen B.M., Machulla H.J., Stayanoff J.C., Lawhorn-Crews J.M., Obradovich J.E., Muzik O., Mangner T.J. Imaging proliferation in vivo with [¹⁸F]FLT and positron emission tomography. *Nat. Med.* 1998; 4: 1334–1336. <http://doi.org/10.1038/3337>
- Barwick T., Bencherif B., Mountz J.M., Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using F-18 fluoro-L-thymidine: a comprehensive evaluation. *Nuclear Med. Communications.* 2009; 30 (12): 908–917. <http://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832ee93b>
- Jensen M.M., Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 5 (5): 431–456.
- Belt J.A., Marina N.M., Phelps D.A., Crawford C.R. Nucleoside transport in normal and neoplastic cells. *Adv. Enzyme Regul.* 1993; 33: 235–252.
- Fanti S., Farsad M., Mansi L. PET-CT Beyond FDG. A Quick Guide to Image Interpretation. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
- Pauleit D., Floeth F., Herzog H., Hamacher K., Tellmann L., Muller H.W., Coenen H.H., Langen K.-J. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-l-tyrosine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30: 519–524. <http://doi.org/10.1007/s00259-003-1118-0>
- Buck A.K., Hermann K., Shen C., Dechow T., Schwaiger M., Wester H.J. Molecular imaging of proliferation in vivo: positron emission tomography with [¹⁸F]fluorothymidine. *Methods.* 2009; 48 (2): 205–215. <http://doi.org/10.1016/j.ymeth.2009.03.009>
- Soloviev D., Lewis D., Honess D., Aboagye E. [(18)F]FLT: an imaging biomarker of tumour proliferation for assessment of tumour response to treatment. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48: 416–424. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.035>
- Barwick T., Bencherif B., Mountz J.M., Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using F-18-fluoro-L-thymidine: a comprehensive evaluation. *Nucl. Med. Communications.* 2009; 30: 908–917. <http://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832ee93b>
- Jensen M.M., Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with (18)F-FDG and (18)F-FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 5 (5): 431–456.
- Miyake K., Shinomiya A., Okada M., Hatakeyama T., Kawai N., Tamiya T. Usefulness of FDG, MET and FLT-PET studies for the management of human gliomas. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. 205818. <http://doi.org/10.1155/2012/205818>
- Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A., Dierckx R.A., van Rheenen R.W., Walenkamp A.M., Slart R.H. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012. <http://doi.org/10.1007/s00259-012-2295-5>
- Alauddin M.M. Journey of 2'-deoxy-2'-fluoro-5-methyl-1-β-D-arabinofuranosyluracil (FMAU): from Antiviral Drug to PET Imaging Agent. *Curr. Med. Chem.* 2018; 25 (16): 1867–1878. <http://doi.org/10.2174/0929867325666171129125217>
- Sun H., Sloan A., Mangner T.J., Vaishampayan U., Muzik O., Collins J.M., Douglas K., Shields A.F. Imaging DNA synthesis with [¹⁸F]FMAU and positron emission tomography in patients with cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005; 32 (1): 15–22.
- Jadvar H., Chen K., Ukimura O. Targeted Prostate Gland Biopsy With Combined Transrectal Ultrasound, mpMRI, and ¹⁸F-FMAU PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40 (8): e426–e428. <http://doi.org/10.1097/rlu.0000000000000814>
- Varghese B., Velez E., Desai B., Jadvar H. Incidental Detection of Meningioma by ¹⁸F-FMAU PET/CT in a Patient With Suspected Prostate Cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (7): e245–e246. <http://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002123>
- Клиническое исследование “ПЭТ/КТ с ¹⁸F-FMAU в диагностике и характеристике рака предстательной железы”. Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02809690> Ссылка активна на 06.09.2019г.
- Semenza G.L., Jiang B.H., Leung S.W. et al. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (51): 32529–32537. <http://doi.org/10.1074/jbc.271.51.32529>



19. Semenza G.L., Roth P.H., Fang H.M., Wang G.L. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (38): 23757–23763.
20. Lopci E., Grassi I., Chiti A., Nanni C., Cicoria G., Toschi L., Fonti C., Lodi F., Mattioli S., Fanti S. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 4 (4): 365–384.
21. Li F., Jørgensen J.T., Madsen J., Kjaer A. Pharmacokinetic analysis of ⁶⁴Cu-ATSM dynamic PET in human xenograft tumors in mice. *Diagnostics.* 2015; 5 (2): 96–112. <http://doi.org/10.3390/diagnostics5020096>
22. Thorwarth D., Wack L.-J., Mönnich D. Hypoxia PET imaging techniques: data acquisition and analysis. *Clin. Transl. Imaging.* 2017; 5: 489–496. <https://doi.org/10.1007/s40336-017-0250-y>
23. Chen L., Zhang Z., Kolb H.C., Walsh J.C., Zhang J., Guan Y. ¹⁸F-HX4 hypoxia imaging with PET/CT in head and neck cancer: a comparison with ¹⁸F-FMISO. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (10): 1096–1102. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283571016>
24. Shaughnessy F., Mariotti E., Shaw K.P., Eykyn T.R., Blower P.J., Siow R., Southworth R. Modification of intracellular glutathione status does not change the cardiac trapping of ⁶⁴Cu (ATSM). *EJNMMI Research.* 2014; 4: 40. <https://doi.org/10.1186/s13550-014-0040-8>
25. Mortensen L.S., Johansen J., Kallehauge J., Primdahl H., Busk M., Lassen P., Alsner J., Sorensen B.S., Toustrup K., Jakobsen S., Petersen J., Petersen H., Theil J., Nordmark M., Overgaard J. FAZA PET/CT hypoxia imaging in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: results from the DAHANCA 24 trial. *Radiother Oncol.* 2012; 105: 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.09.015>
26. Kikuchi M., Yamane T., Shinohara S., Fujiwara K., Hori S.Y., Tona Y., Yamazaki H., Naito Y., Senda M. ¹⁸F-fluoromisonidazole positron emission tomography before treatment is a predictor of radiotherapy outcome and survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Nucl. Med.* 2011; 25 (9): 625–633. <https://doi.org/10.1007/s12149-011-0508-9>
27. Tateichi K., Tateishi U., Sato M., Yamanaka S., Kanno H., Murata H., Inoue T., Kawahara N. Application of ⁶²Cu-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) PET imaging to predict highly malignant tumor grades and hypoxia-inducible factor-1a expression in patients with glioma. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: 92–99. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3159>
28. Grosu A.L., Souvatzoglou M., Roper B., Dobritz M., Wiedenmann N., Jacob V., Wester H.J., Reischl G., Machulla H.J., Schwaiger M., Molls M., Piert M. Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 69: 541–551.
29. Melsens E., De Vlieghere E., Descamps B., Vanhove C., Kersemans K., De Vos F., Goethals I., Brans B., De Wever O., Ceelen W., Pattyn P. Hypoxia imaging with ¹⁸F-FAZA PET/CT predicts radiotherapy response in esophageal adenocarcinoma xenografts. *Radiat. Oncol.* 2018; 13 (1): 39. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0984-3>

References

1. Shields A.F., Grierson J.R., Dohmen B.M., Machulla H.J., Stayanoff J.C., Lawhorn-Crews J.M., Obradovich J.E., Muzik O., Mangner T.J. Imaging proliferation in vivo with [¹⁸F]FLT and positron emission tomography. *Nat. Med.* 1998; 4: 1334–1336. <http://doi.org/10.1038/3337>
2. Barwick T., Bencherif B., Mountz J.M., Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using F-18 fluoro-L-thymidine: a comprehensive evaluation. *Nuclear Med. Communications.* 2009; 30 (12): 908–917. <http://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832ee93b>
3. Jensen M.M., Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 5 (5): 431–456.
4. Belt J.A., Marina N.M., Phelps D.A., Crawford C.R. Nucleoside transport in normal and neoplastic cells. *Adv. Enzyme Regul.* 1993; 33: 235–252.
5. Fanti S., Farsad M., Mansi L. PET-CT Beyond FDG. A Quick Guide to Image Interpretation. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
6. Pauleit D., Floeth F., Herzog H., Hamacher K., Tellmann L., Muller H.W., Coenen H.H., Langen K.-J. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-l-tyrosine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30: 519–524. <http://doi.org/10.1007/s00259-003-1118-0>
7. Buck A.K., Hermann K., Shen C., Dechow T., Schwaiger M., Wester H.J. Molecular imaging of proliferation in vivo: positron emission tomography with [¹⁸F]fluorothymidine. *Methods.* 2009; 48 (2): 205–215. <http://doi.org/10.1016/j.ymeth.2009.03.009>
8. Soloviev D., Lewis D., Honess D., Aboagye E. [(18)F]FLT: an imaging biomarker of tumour proliferation for assessment of tumour response to treatment. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48: 416–424. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.035>
9. Barwick T., Bencherif B., Mountz J.M., Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using F-18 fluoro-L-thymidine: a comprehensive evaluation. *Nucl. Med. Communications.* 2009; 30: 908–917. <http://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832ee93b>
10. Jensen M.M., Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with (18)F-FDG and (18)F-FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 5 (5): 431–456.
11. Miyake K., Shinomiya A., Okada M., Hatakeyama T., Kawai N., Tamiya T. Usefulness of FDG, MET and FLT-PET studies for the management of human gliomas. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. 205818. <http://doi.org/10.1155/2012/205818>
12. Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A., Dierckx R.A., van Rheenen R.W., Walenkamp A.M., Slart R.H. Value of ¹¹C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012. <http://doi.org/10.1007/s00259-012-2295-5>
13. Alauddin M.M. Journey of 2'-deoxy-2'-fluoro-5-methyl-1-β-D-arabinofuranosyluracil (FMAU): from Antiviral Drug to PET Imaging Agent. *Curr. Med. Chem.* 2018; 25 (16): 1867–1878. <http://doi.org/10.2174/0929867325666171129125217>
14. Sun H., Sloan A., Mangner T.J., Vaishampayan U., Muzik O., Collins J.M., Douglas K., Shields A.F. Imaging DNA synthesis with [¹⁸F]FMAU and positron emission tomography in patients with cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005; 32 (1): 15–22.



15. Jadvar H., Chen K., Ukimura O. Targeted Prostate Gland Biopsy With Combined Transrectal Ultrasound, mpMRI, and 18F-FMAU PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40 (8): e426–e428. <http://doi.org/10.1097/rlu.0000000000000814>
16. Varghese B., Velez E., Desai B., Jadvar H. Incidental Detection of Meningioma by ¹⁸F-FMAU PET/CT in a Patient With Suspected Prostate Cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (7): e245–e246. <http://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000213>
17. Clinical trial “¹⁸F-FMAU PET/CT in Diagnosing and Characterizing Prostate Cancer”. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02809690> (In Russian)
18. Semenza G.L., Jiang B.H., Leung S.W. et al. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (51): 32529–32537. <http://doi.org/10.1074/jbc.271.51.32529>
19. Semenza G.L., Roth P.H., Fang H.M., Wang G.L. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (38): 23757–23763.
20. Lopci E., Grassi I., Chiti A., Nanni C., Cicoria G., Toschi L., Fonti C., Lodi F., Mattioli S., Fanti S. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 4 (4): 365–384.
21. Li F., Jørgensen J.T., Madsen J., Kjaer A. Pharmacokinetic analysis of ⁶⁴Cu-ATSM dynamic PET in human xenograft tumors in mice. *Diagnostics.* 2015; 5 (2): 96–112. <http://doi.org/10.3390/diagnostics5020096>
22. Thorwarth D., Wack L.-J., Mönnich D. Hypoxia PET imaging techniques: data acquisition and analysis. *Clin. Transl. Imaging.* 2017; 5: 489–496. <https://doi.org/10.1007/s40336-017-0250-y>
23. Chen L., Zhang Z., Kolb H.C., Walsh J.C., Zhang J., Guan Y. ¹⁸F-HX4 hypoxia imaging with PET/CT in head and neck cancer: a comparison with ¹⁸F-FMISO. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (10): 1096–1102. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283571016>
24. Shaughnessy F., Mariotti E., Shaw K.P., Eykyn T.R., Blower P.J., Siow R., Southworth R. Modification of intracellular glutathione status does not change the cardiac trapping of ⁶⁴Cu (ATSM). *EJNMMI Research.* 2014; 4: 40. <https://doi.org/10.1186/s13550-014-0040-8>
25. Mortensen L.S., Johansen J., Kallehauge J., Primdahl H., Busk M., Lassen P., Alsner J., Sorensen B.S., Toustrup K., Jakobsen S., Petersen J., Petersen H., Theil J., Nordmark M., Overgaard J. FAZA PET/CT hypoxia imaging in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: results from the DAHANCA 24 trial. *Radiother Oncol.* 2012; 105: 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.09.015>
26. Kikuchi M., Yamane T., Shinohara S., Fujiwara K., Hori S.Y., Tona Y., Yamazaki H., Naito Y., Senda M. ¹⁸F-fluoromisonidazole positron emission tomography before treatment is a predictor of radiotherapy outcome and survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Nucl. Med.* 2011; 25 (9): 625–633. <https://doi.org/10.1007/s12149-011-0508-9>
27. Tateichi K., Tateishi U., Sato M., Yamanaka S., Kanno H., Murata H., Inoue T., Kawahara N. Application of ⁶²Cu-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) PET imaging to predict highly malignant tumor grades and hypoxia-inducible factor-1a expression in patients with glioma. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: 92–99. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3159>
28. Grosu A.L., Souvatzoglou M., Roper B., Dobritz M., Wiedenmann N., Jacob V., Wester H.J., Reischl G., Machulla H.J., Schwaiger M., Molls M., Piert M. Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 69: 541–551.
29. Melsens E., De Vlieghere E., Descamps B., Vanhove C., Kersemans K., De Vos F., Goethals I., Brans B., De Wever O., Ceelen W., Pattyn P. Hypoxia imaging with ¹⁸F-FAZA PET/CT predicts radiotherapy response in esophageal adenocarcinoma xenografts. *Radiat. Oncol.* 2018; 13 (1): 39. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0984-3>

Для корреспонденции*: Леонтьев Алексей Викторович – 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. Тел.: +7 (495) 9458718. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Леонтьев Алексей Викторович – канд. мед. наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6345-9500>. Тел.: +7 (495) 945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Рубцова Наталья Алефтиновна – доктор мед. наук, руководитель отдела лучевой диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>. Тел.: +7 (495) 945-59-39. E-mail: rna17@yandex.ru

Халимон Александр Игоревич – врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>. Тел.: +7 (495) 945-86-47. E-mail: markyhaws@gmail.com

Хамадеева Гульнара Фаридовна – клинический ординатор отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>. Тел.: +7 (977) 400-71-89. E-mail: g.hamadeeva@yandex.ru

Кулиев Магомед Темирланович – клинический ординатор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) на базе отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>. Тел.: +7 (929) 651-64-41. E-mail: kul502@yandex.ru

Пылова Ирина Валентиновна – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>. Тел.: +7 (495) 945-87-18. E-mail: irinapylova@mail.ru



Лазутина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>. Тел.: +7 (495) 945-87-18. E-mail: t.n.lazutina@yandex.ru

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. <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>. Тел.: +7 (495) 945-07-25. E-mail: andocrey@mail.ru

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. <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>. Тел.: +7 (495) 945-19-35. E-mail: kaprin@mail.ru

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

Alexey V. Leontyev – Cand. of Sci. (Med.), 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 Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6345-9500>. Phone: +7 (495) 945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Natalia A. Rubtsova – Doct. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department of Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Radiological Center” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>. Phone: +7 (495) 945-59-39. E-mail: ma17@yandex.ru

Alexander I. Khalimon – radiologist of CT and MRI Department of Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>. Phone: +7 (495) 945-86-47. E-mail: markyhaws@gmail.com

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 Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>. Phone: +7 (977) 400-71-89. E-mail: g.hamadeeva@yandex.ru

Magomed T. Kuliev – Resident of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery 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 (Sechenov University) based at the Nuclear Medicine Department of Moscow Research Oncology Institute named after P. A. Herzen – branch of “National Medical Research Radiological Center” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>. Phone: +7 (929) 6516441. E-mail: kul502@yandex.ru

Irina V. Pylova – Cand. of Sci. (Med.), 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 Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>. Phone: +7 (495) 945-87-18. E-mail: irinapylova@mail.ru

Tatyana N. Lazutina – Cand. of Sci. (Med.), 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 Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>. Phone: +7 (495) 945-87-18. E-mail: t.n.lazutina@yandex.ru

Andrey A. Kostin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, First Deputy of General director of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, 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. <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>. Phone: +7 (495) 945-07-25. E-mail: andocrey@mail.ru

Andrey D. Kaprin – Full Member of the Russian Academy of Sciences, Corresponding member of Russian Academy of Education, Doct. of Sci. (Med.), 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 Healthcare of Russia, Head of Department of urology and surgical nephrology with a course of oncology at the medical faculty of medical institute of The Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>. Phone: +7 (495) 945-19-35. E-mail: kaprin@mail.ru