

УДК 616-006-031-073.916
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-149-162>

Потенциал ПСМА-таргетной визуализации опухолей различных локализаций

Медведева А.А.^{1,2}, Высоцкая В.В.¹, Муравлева А.В.^{1,4}, Зельчан Р.В.^{1,2},
Рыбина А.Н.^{1,2}, Гольдберг В.Е.¹, Чернов В.И.^{1, 2, 3}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, Кооперативный пер., 5

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

³ Национальный исследовательский центр (НИЦ) «Курчатовский институт»
Россия, 123098, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 1

⁴ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Диагностика и терапия злокачественных новообразований в современной онкологии все больше ориентируется на использование молекулярных мишеней, участвующих в многостадийном процессе патогенеза опухолей. Простат-специфический мембранный антиген (ПСМА) является на сегодняшний день одним из таких молекулярных маркеров для рака предстательной железы, и в течение последних двух десятилетий отмечается активное развитие ПСМА-тераностики опухолей простаты. Однако многочисленные исследования последних лет показали, что ПСМА, несмотря на свое название, не является специфичным молекулярным маркером только для ткани предстательной железы. Выявлено, что экспрессия этого рецептора в других новообразованиях ассоциирована в большей степени с неоваскулярным эндотелием, что послужило началом исследований по клиническому применению ПСМА-направленной визуализации опухолей различных локализаций.

В данной лекции проанализированы возможности применения ПСМА-направленной радионуклидной диагностики, главным образом методов позитронной эмиссионной томографии, для различных гистологических вариантов неоплазий, а также особенности ПСМА-экспрессии некоторых опухолей. Авторы лекции демонстрируют существующие клинические примеры не только результатов диагностических исследований, но в ряде случаев и применения таргетной радионуклидной терапии. В лекции представлены возможные точки приложения ПСМА-направленных методов визуализации с точки зрения получения дополнительной информации об особенностях течения опухолевого процесса.

Ключевые слова: ПСМА, ПЭТ/КТ, рак, эндотелиальный, радионуклидный, терапия, диагностика

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Медведева А.А., Высоцкая В.В., Муравлева А.В., Зельчан Р.В., Рыбина А.Н., Гольдберг В.Е., Чернов В.И. Потенциал ПСМА-таргетной визуализации опухолей различных локализаций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(3):149–162. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-149-162>.

✉ Медведева Анна Александровна, medvedeva@tnimc.ru

Potential of PSMA-targeted imaging of tumors with various localizations

Medvedeva A.A.^{1,2}, Vysotskaya V.V.¹, Muravleva A.V.¹, Zeltchan R.V.^{1,2}, Rybina A.N.^{1,2}, Gol'dberg V.E.¹, Chernov V.I.^{1,2,3}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences
5 Kooperativny St., 634009 Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)
30 Lenin Ave., 634050 Tomsk, Russian Federation

³ National Research Center Kurchatov Institute
1 Academician Kurchatov Sq., 123098 Moscow, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University (SibSMU)
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Diagnosis and therapy of malignant neoplasms are increasingly focused on the use of molecular targets involved in the multistage process of tumor pathogenesis. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is currently one of such molecular markers for prostate cancer, and over the past two decades, there have been active developments in PSMA-directed theranostics for prostate cancer therapy. However, numerous studies in recent years have shown that PSMA, despite its name, is not a specific molecular marker only for prostate cancer screening. It was revealed that the expression of this receptor in other neoplasms is associated with neovascular endothelium, which was the prerequisite for the beginning of studies on the clinical application of PSMA-directed visualization of tumors with various localizations.

This lecture analyzes the possibilities of using PSMA-targeted radionuclide diagnosis for various histologic types of tumors, as well as the features of PSMA expression in some tumors. The authors of the lecture demonstrate existing clinical examples of the results of diagnostic studies and the use of targeted radionuclide therapy. The lecture presents possible applications of PSMA-targeted visualization methods for obtaining additional information about the features of the tumor process.

Keywords: PSMA, PET/CT, cancer, endothelial, radionuclide, therapy, diagnosis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Medvedeva A.A., Vysotskaya V.V., Muravleva A.V., Zeltchan R.V., Rybina A.N., Gol'dberg V.E., Chernov V.I. Potential of PSMA-targeted imaging of tumors with various localizations. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):149–162. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-149-162>.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и терапия злокачественных новообразований в современной онкологии все больше ориентируется на использование молекулярных мишеней, участвующих в многостадийном процессе патогенеза опухолей. Этому способствовали многочисленные исследования механизмов развития рака и определение ключевых мишеней патогенеза того или иного процесса формирования опухоли. Одним из таких молекулярных маркеров для рака предстательной железы (РПЖ) является простат-специфиче-

ский мембранный антиген (ПСМА) – интегральный мембранный гликопротеин II типа (глутаматкарбоксипептидаза II, или GСPII) [1, 2]. Обнаружено, что глутаматкарбоксипептидаза II состоит из трех доменов: короткой N-концевой внутриклеточной части, гидрофобного трансмембранного участка и экстрацеллюлярного C-концевого домена [3, 4]. Особенностью ПСМА является его двойная природа: он является не только рецепторным белком, но и ферментом, играя ключевую роль в канцерогенезе простаты, глутаматергической нейротрансмиссии (NAALADase) и абсорбции фолиевой кислоты (фолатгидролаза

FOLH1) [5]. Таким образом, многочисленными исследованиями показано, что ПСМА характеризуется как многофункциональный агент, участвующий в развитии и течении злокачественного процесса предстательной железы, в процессах пролиферации, апоптоза, клеточного и тканевого гомеостаза, а также обладающий ферментативной функцией [6, 7]. В исследованиях была показана прямая корреляция между уровнем экспрессии ПСМА со степенью злокачественности опухоли предстательной железы, стадией заболевания, а также агрессивностью течения опухолевого процесса [8].

Повышенная экспрессия ПСМА на клеточной мембране злокачественной опухоли простаты сделала ее подходящей мишенью для молекулярной визуализации и радиолигандной терапии у пациентов РПЖ [9]. За последние десятилетия были разработаны многочисленные низкомолекулярные ПСМА-связывающие агенты для создания диагностических и терапевтических радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для визуализации и лечения рака простаты [10–12]. Клинические исследования убедительно демонстрируют эффективность данных РФЛП не только в диагностике, но и терапии этого заболевания.

Дальнейшие исследования показали, что ПСМА, несмотря на свое название, не является специфичным только для ткани предстательной железы. Внеклеточный домен ПСМА служит не только перспективной терапевтической мишенью для рака простаты, но и он селективно экспрессируется в сосудистой системе других солидных опухолей [13–16]. Данный антиген обнаруживается в нормальных тканях слюнных желез, слизистой двенадцатиперстной кишки, клетках почечных канальцев и субпопуляции нейроэндокринных клеток в криптах толстой кишки, а также в опухолевых клетках (например, в некоторых подтипах переходно-клеточного рака, почечно-клеточного рака, рака толстой кишки). Однако в отличие от механизмов экспрессии ПСМА в опухолевых клетках простаты его экспрессия в других новообразованиях ассоциирована в большей степени с неоваскулярным эндотелием. При этом следует отметить, что в сосудистом эпителии нормальных тканей или доброкачественных образований этот антиген не определялся.

Целью данной лекции является анализ современных возможностей применения ПСМА-направленной радионуклидной диагностики для различных гистологических вариантов неоплазий с учетом особенностей экспрессии данного рецептора. Материал лекции ориентирован на исследователей и специалистов в области ядерной медицины и онкологии.

ОСОБЕННОСТИ ПСМА-ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным эндокринным злокачественным новообразованием во всем мире, и заболеваемость им ежегодно растет, что во многом объясняется улучшением методов скрининга [17]. Большинство вновь диагностированных РЩЖ представлены небольшими и бессимптомными папиллярными образованиями, принадлежащими к значительному количеству субклинических индолентных опухолей, которые, вероятно, не были бы выявлены на протяжении всей жизни пациентов в большинстве случаев. Тем не менее увеличение числа вновь диагностированных опухолей касается также РЩЖ высокого риска, агрессивных гистопатологических подтипов, а также опухолей, выявленных на поздней стадии заболевания, с массивным экстрагистадарным распространением [18]. В этом контексте наблюдаемый рост показателей смертности среди пациентов с запущенной стадией РЩЖ предполагает агрессивное послеоперационное лечение и точную стратификацию риска. Посттерапевтическое сканирование всего тела после введения радиоактивного йода исторически играло существенную роль в оценке опухолевой нагрузки и радиочувствительности остаточного или рецидивирующего заболевания [18].

К сожалению, примерно только у 30% пациентов метастазы РЩЖ демонстрируют поглощение радиоактивного йода. В большинстве случаев метастатические опухоли либо изначально являются негативными к такому поглощению, либо со временем теряют способность его накапливать, либо отмечается прогрессирование заболевания после лечения радиоактивным йодом, что указывает на развитие рефрактерности к радиоiodу [18, 19]. В широкой клинической практике при формировании резистентности РЩЖ к радиоактивному йоду главным методом лучевой диагностики для выявления рецидива заболевания, метастазов в лимфатические узлы, а также отдаленных метастазов является компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением. Кроме того, данный метод является также основным инструментом и для оценки ответа на лечение ингибиторами тирозинкиназы [18, 20].

Что касается методов ядерной визуализации, помимо рутинной сцинтиграфии с радиоактивным йодом наиболее изученным методом диагностики радиойод-резистентного рака щитовидной железы (ppРЩЖ) является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтор-18 фтордезоксиглюкозой (^{18}F F-ФДГ). Согласно рекомендациям, выполнение

данного исследования целесообразно больным РЩЖ с повышенным уровнем тиреоглобулина в сыворотке крови и отрицательным результатом скинтиграфии всего тела с радиоактивным йодом после терапии [18]. На диагностическую точность данного метода влияют несколько факторов, включая дедифференциацию и опухолевую нагрузку. Более высокая чувствительность исследования наблюдается у пациентов с агрессивными гистологическими подтипами. Высокоинтенсивное поглощение [^{18}F]F-ФДГ на ПЭТ-изображениях считается независимым прогностическим фактором общей выживаемости у пациентов с РЩЖ [20, 21].

При наличии признаков прогрессии опухолевого процесса пациентам с радиоiod-рефрактерным дифференцированным РЩЖ рекомендуется назначение таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ленватиниб, сорафениб) [22–26]. Их механизм воздействия на опухоль опосредован подавлением киназной активности рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [26, 27]. В связи с тем, что ПСМА часто экспрессируется на клеточной мембране неоваскулярных эндотелиальных клеток различных солидных опухолей, применение методов ядерной визуализации с таргетингом на ПСМА может быть использовано в качестве биомаркера неоангиогенеза, и, возможно, играть определенную роль в прогнозировании эффективности антиангиогенной терапии.

В ряде исследований продемонстрировано, что интенсивное окрашивание ПСМА в эндотелии некоторых подтипов РЩЖ, включая папиллярный и фолликулярный рак, коррелировало с более агрессивным клиническим течением. В частности, показано, что у пациентов с умеренной или сильной экспрессией ПСМА с большей вероятностью развивался ррРЩЖ [28–30]. При этом анапластический РЩЖ, несмотря на свою хорошо известную агрессивность, характеризовался более низкой экспрессией ПСМА по сравнению с хорошо дифференцированными опухолями, что, вероятно, может быть связано с более низкой плотностью микрососудов при данном варианте заболевания по сравнению с высокодифференцированным РЩЖ [28, 31].

Результаты оценки диагностической точности ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА продемонстрировали относительно слабую эффективность в ряде исследований [32–35]. Только в двух исследованиях сообщалось о высокой частоте обнаружения патологических изменений (100%) [36, 37]. Более интенсивное накопление ПСМА-лигандов отмечалось в фолликулярных раках, тогда как низкоинтенсивное включение РФЛП или его отсутствие наблюдалось в дедифференцированных опухолях [33, 35, 36]. При

этом интенсивность накопления ПСМА-лигандов не коррелировала с результатами иммуногистохимического анализа, особенно в дедифференцированном РЩЖ. Более того, при анализе значений SUV_{max} (Standardized uptake value – стандартизированный уровень накопления) все авторы отмечали значительную неоднородность этого показателя, гетерогенность ПСМА-позитивных поражений варьировала от 1,0 до 39,7. Также в ряде работ анализировались сравнительные результаты ПЭТ с ПСМА-лигандами и [^{18}F]F-ФДГ. Было показано, что исследования с ПСМА-направленными РФЛП демонстрировали более низкую диагностическую эффективность, однако, при сравнении не учитывались гистопатологические варианты опухолей [32–36].

Следует отметить, что в представленных источниках в качестве диагностического РФЛП, нацеленного на ПСМА-рецепторы, как правило, использовался [^{68}Ga]Ga- ПСМА-11. В двух исследованиях сообщается о тераностическом применении [^{177}Lu]Lu- ПСМА-617 у трех пациентов с ррРЩЖ [35, 36]. При этом у двух из включенных пациентов был незначительный и временный ответ на лечение, за которым последовало повышение уровня сывороточного тиреоглобулина и прогрессирование заболевания через несколько месяцев после окончания терапии. У одного пациента наблюдалось прогрессирование заболевания через месяц после лечения.

Рак почки является распространенным видом опухоли, занимая, по данным Всемирной организации здравоохранения, 14-е место среди всех впервые выявленных злокачественных опухолей в мире и составляя 3% от общего числа диагностированных опухолей [38, 39]. В настоящее время появляются все новые данные, касающиеся геномных и молекулярных особенностей злокачественных новообразований почек, но гистопатологическая характеристика по-прежнему учитывается при назначении терапии и анализе прогноза заболевания [40, 41]. Светлоклеточный рак почки (скРП) является наиболее часто встречающейся гистологической разновидностью этой локализации, характеризующейся высокой иммуногенностью. Кроме того, именно скРП из-за избыточного продуцирования опухолевыми клетками тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и VEGF считается высоковазуляризированной опухолью [41]. Поскольку у 20–30% пациентов с кажущейся резектабельной опухолью в достаточно короткие сроки после операции наблюдается прогрессирование, стандартное обследование, включающее КТ и (или) МРТ, можно считать недостаточным [42].

Наиболее изученным методом ядерной медицины относительно выявления скРП является ПЭТ/КТ с

[^{18}F]F-ФДГ [43]. Однако данное исследование не играет ключевой роли в лечении данной категории больных и в настоящее время не рекомендуется в качестве метода диагностики скРП [44–47]. Главным образом это ограничение связано с физиологической почечной экскрецией [^{18}F]F-ФДГ, что, естественно, затрудняет визуализацию первичной опухоли [43]. Кроме того, скРП в целом характеризуется относительно низким уровнем поглощения [^{18}F]F-ФДГ, однако основной механизм этого явления до конца не изучен. Тем не менее недавнее исследование показало, что поглощение [^{18}F]F-ФДГ отражало уровень экспрессии фруктозо-1,6-бисфосфатазы 1 (FBP1), которая является важнейшим интермедиатом гликолиза. Более интенсивное накопление РФЛП наблюдалось в опухолях скРП с низкой экспрессией FBP1 [48].

Как уже упоминалось, скРП считается высоко-васкуляризированной опухолью, что обуславливает использование методов ядерной медицины с РФЛП, нацеленных на ПСМА-рецепторы, которые экспрессируются и на поверхности неоваскулярных эндотелиальных клеток [13–16]. Особенно актуальным это представляется в свете того, что сочетание иммунотерапии и антинеоангиогенетической терапии является стандартом лечения при метастатическом скРП. Это означает, что ПСМА-направленная ПЭТ/КТ может стать ценным инструментом для прогнозирования результатов лечения и оценки ответа на данную терапию у пациентов с скРП [44–46].

Кроме того, следует отметить, что хирургическое лечение с радикальной или частичной нефрэктомией остается единственным эффективным методом лечения локализованного рака почки и послеоперационные изменения могут затруднить дифференциацию локального рецидива опухоли от послеоперационных изменений с помощью ПЭТ с [^{18}F]F-ФДГ, поскольку накопление данного РФЛП может наблюдаться и в очагах воспаления, абсцессах и участках жирового

некроза [46]. В ряде работ ПЭТ/КТ с ПСМА-лигандами демонстрирует более высокую точность в определении опухолевой нагрузки у больных скРП, визуализируя больше метастатических очагов, чем конвенциональные методы диагностики, приводя таким образом к уменьшению ложноположительных результатов и меняя тактику лечения пациентов в значительном проценте случаев [49–55].

В немногочисленных исследованиях на эту тему представлен анализ уровня накопления [^{68}Ga]Ga-ПСМА-11 в зависимости от стадии заболевания и гистопатологических особенностей скРП. Показано, что SUVmax был значительно выше в опухолях с более агрессивным фенотипом [49–52]. В исследовании Y. Liu с соавт. [56] сравнение результатов ПЭТ-исследований с [^{18}F]F-ФДГ и [^{18}F]F-DCFPyL показало преимущество применения ПСМА-лиганда в выявлении костных метастазов, рецидива заболевания. Что касается визуализации метастатических очагов в висцеральных органах и лимфатических узлах, более высокая частота выявления с [^{18}F]F-DCFPyL не была статистически значимой. Однако SUVmax и показатель опухоль/фон были значительно выше, чем у [^{18}F]F-ФДГ. В контексте олигометастатического заболевания особое значение имеет более высокая avidность [^{18}F]F-DCFPyL по сравнению с [^{18}F]F-ФДГ.

Подобные же результаты представлены в работах В.С. Ильякова с соавт. [57, 58], где авторы анализировали сравнительные ПЭТ-исследования с [^{18}F]F-ПСМА-1007 и [^{18}F]F-ФДГ у больных с местно-распространенным, метастатическим скРП и подозрением на местных рецидив после хирургического лечения. Что касается применения [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-НУНИС-ПСМА, скорее всего, что его высокая физиологическая аккумуляция в почках будет ограничивающим фактором для использования этого РФЛП в диагностике первичной опухоли почки (рис. 1).

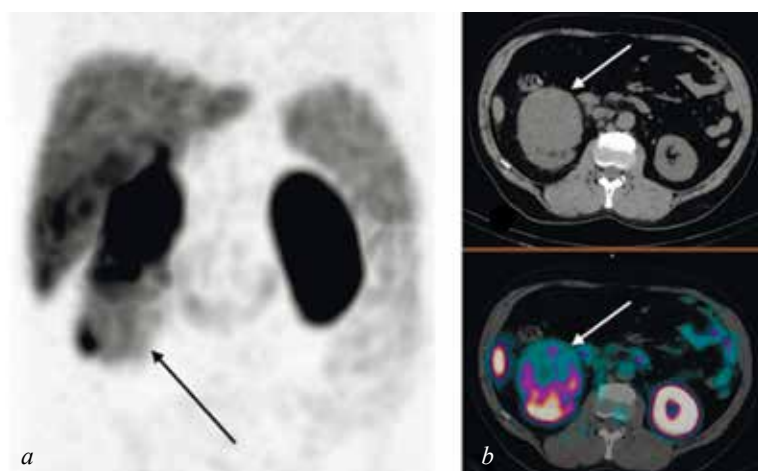


Рис. 1. МIP-реконструкция (а), КТ и совмещенное ОФЭКТ/КТ изображение (б) через 2 ч после инъекции [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-НУНИС-ПСМА. Ds.: рак правой почки, по результатам гистологического заключения – светлоклеточный почечно-клеточный рак, grade2. Стрелкой обозначена опухоль, SUVmax 7,72 (собственные наблюдения)

Однако применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ПСМА-лигандами также может рассматриваться в качестве альтернативного метода выявления распространенных форм заболевания, либо в перспективе как метод отбора на терапию.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает одно из лидирующих мест по заболеваемости среди всех злокачественных опухолей в мире и 5-е место по числу умерших. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости в России за последние 10 лет составил 1,97% [59]. Диагностика РМЖ требует персонализированного и мульти-модального подхода с учетом возраста, анамнеза, наследственности и строения молочных желез. Использование конвенциональных методов визуализации входит в стандарты обследования больных РМЖ так же, как и методов ядерной медицины, которые уже стали, по сути, рутинной методикой обследования данной категории пациентов. В последние годы для оценки степени распространения РМЖ в случаях, когда стандартные методы обследований неоднозначны, широкое распространение получила ПЭТ/КТ с [¹⁸F]F-ФДГ [60]. Одним из ограничений данного метода являются ложноотрицательные результаты исследований при некоторых типах опухолей и ложноположительные результаты при некоторых доброкачественных процессах. Немногочисленные на сегодняшний день исследования демонстрируют возможности использования методов ядерной медицины с ПСМА-направленными РФЛП для визуализации злокачественных опухолей молочной железы [61–65], но большинство из них представлены единичными клиническими случаями.

В исследованиях A.G. Wernicke и соавт. [66] выполнялась оценка экспрессии ПСМА в опухоли-ассоциированной сосудистой сети, связанной с инвазивными карциномами молочной железы. У 106 больных в 92 случаях это был первичный рак молочной железы, у 14 пациенток выявлены метастазы опухоли в головной мозг. Анализ полученных результатов показал, что ассоциированная с опухолью сосудистая сеть была ПСМА-положительной в 68/92 (74%) случаях первичного рака молочной железы и 14/14 (100%) случаях метастатического процесса. Рецепторы ПСМА не обнаружены в нормальной ткани молочной железы или клетках карциномы, практически во всех случаях (98%) – в нормальной сосудистой сети ткани молочной железы. Авторами была выявлена статистически значимая корреляция повышенной экспрессии ПСМА в опухоли-ассоциированной сосудистой сети с размером опухоли, с ин-

дексом пролиферации Ki-67, рецепторным статусом, общей выживаемостью.

В ряде исследований также была отмечена выраженная сосудистая экспрессия ПСМА в опухолях с более высокой степенью злокачественности, Her2-положительных и трипл-негативных раках [67, 68]. В исследовании Y. Tolkach и соавт. [67] показана отрицательная корреляция между васкулярной экспрессией ПСМА и экспрессией гормональных рецепторов опухоли, корреляция между стадией pN, статусом локорегиональной прогрессии, развитием отдаленных метастазов. с размером опухоли и экспрессией ПСМА не прослеживалась.

В исследовании N. Andryszak и соавт. [68] сравнивались данные ПЭТ/КТ с [¹⁸F]F-ПСМА-1007 и [¹⁸F]F-ФДГ у пациентов с трипл-негативным РМЖ ($n = 10$). У большинства пациентов частота выявления трипл-негативных опухолей с [¹⁸F]F-ПСМА-1007 была сопоставима с [¹⁸F]F-ФДГ. Однако у пациентов с отдаленными метастазами большее количество метастатических поражений выявлено именно при использовании [¹⁸F]F-ПСМА-1007, благодаря более интенсивному накоплению (более высоким значениям SUV_{max}), по сравнению с [¹⁸F]F-ФДГ. Кроме того, [¹⁸F]F-ПСМА-1007 показал более высокую диагностическую эффективность в выявлении метастатических очагов в зонах с высоким физиологическим накоплением [¹⁸F]F-ФДГ, например в головном мозге и прилегающих костях черепа.

Также в литературе представлен случай выявления метастатического рака молочной железы у мужчины по данным ОФЭКТ/КТ с [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-ПСМА, которое было проведено пациенту с подозрением на костные метастазы рака предстательной железы. Визуализированы накопления РФЛП в проекции костных структур и левой грудной железы, где по результатам биопсии была подтверждена гормон-позитивная инфильтрирующая протоковая карцинома [69]. О возможности применения ОФЭКТ/КТ с [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА для визуализации первичной опухоли и метастазов при данной патологии свидетельствует и наш клинический опыт (рис. 2). Описан случай применения радионуклидной ПСМА-терапии у пациентки с метастатическим раком молочной железы с прогрессированием заболевания после двух курсов [¹⁷⁷Lu]Lu-ПСМА-617 [64].

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенным типом рака печени, на который приходится около 90% случаев [70, 71]. Диагностика ГЦК осложняется скрытым течением заболевания, колебаниями уровня сывороточного альфа-фетопротеина и неубедительными результатами рентгенологического исследования [72].

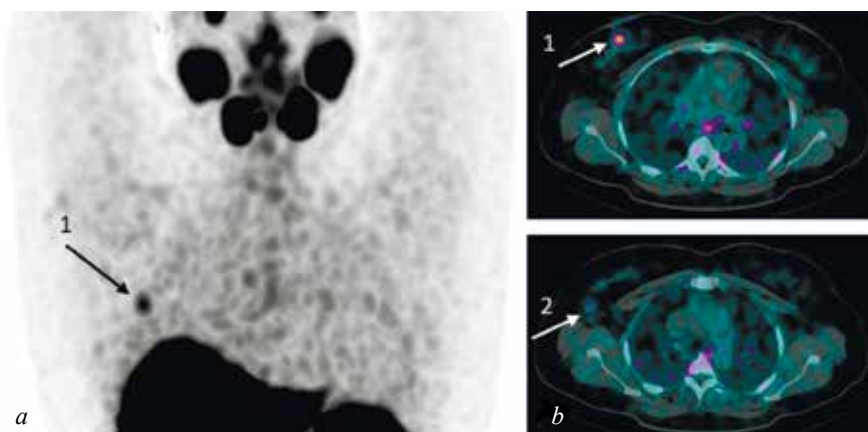


Рис. 2. MIP-реконструкция (a) и совмещенное ОФЭКТ/КТ изображение (b) через 2 ч после инъекции $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-HYNIC-ПСМА. Ds.: рак правой молочной железы, метастаз в аксиллярный лимфатический узел: 1 – опухоль молочной железы, SUVmax 5,1; 2 – увеличенный лимфатический узел, SUVmax 1,93 (собственные наблюдения)

Наиболее изученными методами ядерной медицины относительно ГЦК являются ПЭТ/КТ с $[^{18}\text{F}]$ F-ФДГ и меченным холином (с ^{18}F или ^{11}C). Оба метода демонстрируют потенциальную роль в выявлении внепеченочных поражений при ГЦК, однако, их применение ограничено более широкими возможностями компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Кроме того, известно, что ПЭТ/КТ с $[^{18}\text{F}]$ F-ФДГ имеет ограничения для стадирования и рестадирования ГЦК [73]. Поскольку ферменты хорошо дифференцированной ГЦК аналогичны ферментам, наблюдаемым в нормальной печени, $[^{18}\text{F}]$ F-ФДГ-6-фосфат, образующийся после фосфорилирования $[^{18}\text{F}]$ F-ФДГ, может подвергаться дефосфорилированию и выходить из клеток, что объясняет слабое поглощение $[^{18}\text{F}]$ F-ФДГ и, соответственно, низкую чувствительность метода.

Возможности ПСМА-направленной радионуклидной диагностики ГЦК представлены на сегодняшний день в немногочисленных литературных источниках, при этом во всех представленных источниках в качестве РФЛП использовался $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-ПСМА-11, что, несомненно, оправданно, поскольку особенностью биораспределения $[^{18}\text{F}]$ F-ПСМА-1007 в связи с его липофильностью является доминирующий печеночный клиренс, что теоретически делает его менее подходящим для визуализации ГЦК [74–79]. В целом результаты проведенных исследований демонстрируют преимущества использования ПСМА-лигандов перед $[^{18}\text{F}]$ F-ФДГ как за счет количества выявляемых поражений, так и интенсивности накопления в выявленных опухолевых очагах [74, 75, 77].

В исследовании M. Kesler и соавт. [74] показано, что поглощение $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-ПСМА-11 коррелирует с васкуляризацией опухоли, и очаги ГЦК чаще всего являются гиперваскулярными. Накопление $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-ПСМА-11 отмечалось в 36 из 37 опухолевых поражений печени и только 10 из этих образований были ФДГ-позитивными. Кроме того, метод позво-

лил авторам дифференцировать опухолевые образования и регенеративные узлы на фоне цирротических изменений. Данный факт может иметь высокую практическую значимость, поскольку цирротическая печень имеет узловую архитектуру с измененной васкуляризацией, что затрудняет дифференциацию регенеративных узлов и ГЦК традиционными методами визуализации.

Также ПЭТ/КТ с ПСМА показала немного более высокую эффективность в обнаружении печеночных и внепеченочных поражений ГЦК по сравнению с КТ и МРТ [74, 76–78]. При сопоставлении полуколичественных параметров ПЭТ с ПСМА-лигандами (SUVmax) с результатами лабораторных исследований, в частности уровня альфа-фетопротеина и СА 19-9, какой-либо статистически значимой корреляции не выявлено. [76, 77]. В целом результаты исследований демонстрируют достаточно переменное поглощение ПСМА-лигандов: по данным разных авторов средние значения SUVmax варьируют от 8,3 до 16,7, при этом средние значения опухоль/фон имеют меньший разброс – от 2 до 3,6 [74–79].

Богатое кровоснабжение ГЦК играет решающую роль в росте опухоли и метастазов. Терапия первой линии при местно-распространенной и метастатической ГЦК состоит из комбинации иммунотерапии и антинеоангиогенного лечения [70]. В этой ситуации ПЭТ/КТ с радиолигандами ПСМА может стать ценным инструментом для прогнозирования результатов терапии и оценки ответа на лечение. Необходимо также отметить, что ГЦК часто диагностируется на поздних стадиях заболевания, что ограничивает возможности стандартного лечения этих пациентов. В связи с этим концепция нацеленного на ПСМА-рецепторы тераностического подхода может стать актуальным направлением в терапии данного заболевания. В исследовании N. Nigmas и соавт. [78] представлены результаты

введения [^{177}Lu]Lu-ПСМА-617 двум пациентам, у которых были выявлены поражения печени с высоким поглощением [^{68}Ga]Ga-ПСМА-11 (SUV_{max} более 10). Однако в обоих случаях интратерапевтическая дозиметрия на основе ОФЭКТ/КТ показала, что доза облучения опухоли была в 10 раз ниже, чем обычно достигается за один цикл дистанционной лучевой терапии при ГЦК. В связи с этим радионуклидная терапия [^{177}Lu]Lu-ПСМА-617 была приостановлена после одного введения. Учитывая, что почти 95% ГЦК демонстрируют высокий уровень экспрессии эндотелиального ПСМА, который может быть использован в качестве терапевтической мишени для радиолигандной терапии [79–81], изучение данного вопроса может стать достаточно актуальным направлением.

Лимфомы относятся к одним из наиболее сложных в диагностическом и терапевтическом отношении злокачественных патологий и являются достаточно гетерогенной группой заболеваний в структуре онкогематологии. Заболеваемость этой патологией неуклонно растет, за последние 10 лет число заболевших возросло на 22% [59]. Лечение лимфом практически всегда сопряжено с проведением курсов химиотерапии различной степени токсичности и продолжительности, что приводит к развитию ряда осложнений, в том числе и отсроченных. С появлением ПЭТ/КТ с [^{18}F]F-ФДГ значительно улучшилось качество диагностики лимфом, в том числе и мониторинга в процессе терапии, что позволило оптимизировать лечебное воздействие, и, соответственно, сократить количество осложнений [82]. Таким образом, [^{18}F]F-ФДГ на сегодняшний день является препаратом выбора для радионуклидной диагностики лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы (НХЛ), однако некоторые подтипы вялотекущей НХЛ являются ФДГ-негативными [83, 84].

В связи с активным внедрением в широкую клиническую практику ПСМА-тераностики в литературе стали встречаться сообщения о клинических случаях визуализации лимфом с помощью диагностических ПСМА-лигандов. Однако это единичные публикации с участием небольшого количества контингента и, как правило, это были случайные находки у больных раком предстательной железы, которые в последующем подтверждались результатами гистологического исследования. В имеющихся работах повышенное накопление ПСМА-направленных РФЛП для ПЭТ-диагностики описывается в различных гистологических вариантах лимфом – фолликулярная лимфома, лимфома Ходжкина, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома [85–90].

В исследовании S.P.M. de Souza с соавт. [91] было проведено прямое сравнительное исследование ПЭТ/КТ с [^{18}F]F-ФДГ и [^{68}Ga]Ga-ПСМА у 10 пациентов с подтвержденным диагнозом лимфомы Ходжкина ($n = 3$) и НХЛ ($n = 7$). Показано, что [^{18}F]F-ФДГ накапливался в 59 из 59 патологических участков, а [^{68}Ga]Ga-ПСМА – в 47 из 59. В целом его накопление характеризовалось более низким захватом в патологических участках, независимо от интенсивности поглощения ФДГ. Но при этом ПЭТ/КТ с [^{68}Ga]Ga-ПСМА демонстрировало больше возможностей в выявлении поражений головного мозга по сравнению с ФДГ, что логично, учитывая особенности биораспределения [^{18}F]F-ФДГ. Необходимо отметить, что независимо от гистологического варианта лимфом, вошедших в немногочисленные исследования, они, как правило, демонстрировали низкую интенсивность захвата ПСМА-лиганда.

Результаты наших исследований также демонстрируют возможность использования ОФЭКТ/КТ с ПСМА-направленными РФЛП для диагностики лимфом, в том числе и для оценки результатов терапии (рис. 3).

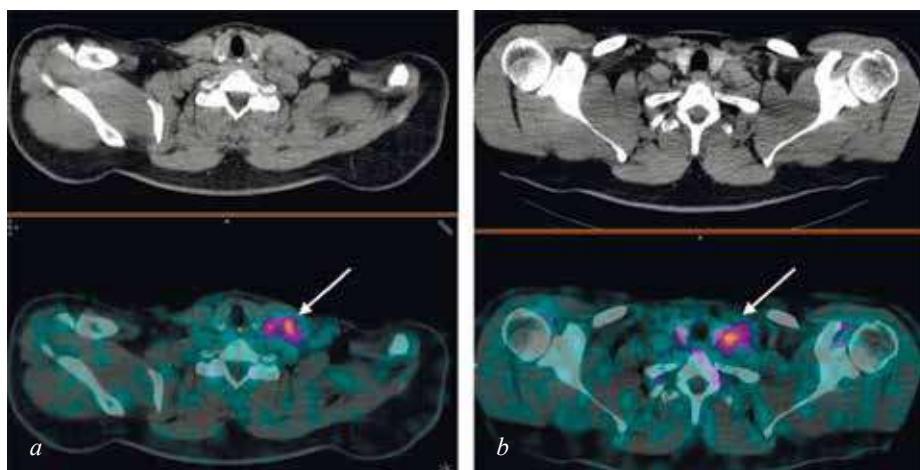


Рис. 3. КТ и совмещенное ОФЭКТ/КТ изображение через 2 ч после инъекции [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-НУНИС-ПСМА. Ds.: лимфома Ходжкина, поражение шейных и надключичных лимфатических узлов, стрелкой обозначена опухоль: *a* – до начала терапии, SUV_{max} 4,03; *b* – после 4 курсов полихимиотерапии по протоколу BEACOPP, SUV_{max} 1,46 (собственные наблюдения)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день отсутствуют масштабные, хорошо спланированные исследования, касающиеся изучения роли ПСМА-направленных методов визуализации опухолей, не относящихся к предстательной железе. Тем не менее ограниченные имеющиеся данные, в основном ретроспективные по своей природе, демонстрируют определенную корреляцию между накоплением ПСМА-лигандов и экспрессией ПСМА-рецепторов в различных типах опухолей. Логично, что большинство изучаемых опухолей – это те, для которых ПЭТ-исследование с [^{18}F]F-ФДГ имеет низкую чувствительность либо из-за высокого физиологического поглощения в окружающей нормальной ткани (например, опухоли мозга), либо из-за низкого метаболизма глюкозы или специфических характеристик, которые ограничивают интенсивность накопления ФДГ, таких как повышенная активность фермента глюкозо-6-фосфатазы при дифференцированном ГЦК.

Ряд опухолей демонстрирует неоднозначные данные о возможности применения ПСМА-визуализации. При уротелиальной карциноме, по данным исследований, наблюдается относительно скудная экспрессия рецепторов ПСМА, что, конечно, ограничивает использование диагностических ПСМА-лигандов. Также низкая информативность метода наблюдается и при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, что связано с низкой экспрессией ПСМА в опухолевой ткани и высоким физиологическим поглощением ПСМА-лигандов в фоновых органах [92]. При карциноме молочной железы метод демонстрирует значительную вариацию экспрессии этих рецепторов в первичных и метастатических опухолях, а также у разных пациентов, что подтверждает факт гетерогенности данного заболевания.

Предварительные результаты свидетельствуют о достаточно высокой диагностической чувствительности и специфичности ПСМА-направленной визуализации при светлоклеточной почечной карциноме, глиоме и гепатоцеллюлярной карциноме, что привело к изменению тактики терапии в некоторых клинических ситуациях. Однако опубликованные в настоящее время результаты требуют подтверждения более крупными проспективными исследованиями, дополнительно оценивающими влияние полученных данных на результаты лечения пациентов.

Многочисленными исследованиями уже доказано, что экспрессия ПСМА-рецепторов во многих опухолях связана с неоваскулярными эндотелиальными клетками [35]. Данный факт делает эти рецепторы интересной мишенью для антиангиогенной

терапии. Согласно гипотезе R. Jain, лечение антиангиогенными агентами, как предполагается, улучшает эффективность химиотерапии за счет улучшения условий доставки [93]. При этом доклинические исследования показывают, что при введении химиопрепаратов вне так называемого «окна нормализации» на фоне использования антиангиогенной терапии оказывалось неэффективным [94]. Предполагается, что неоптимальные клинические результаты, полученные при использовании бевацизумаба как антиангиогенного агента в сочетании с химиотерапией, могли быть результатом неправильной последовательности в сроках введения химиотерапевтических средств. В связи с этим ПСМА-направленная визуализация могла бы стать потенциальным инструментом для определения «окна нормализации» что, в свою очередь, возможно, позволит оптимизировать эффективность терапии, нацеленной на VEGF [95].

Радиолигандная терапия с [^{177}Lu]Lu-ПСМА в настоящее время активно используется во многих странах для лечения метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы. Ретроспективные и проспективные данные показывают благоприятную безопасность и эффективность данной терапии, высокие показатели ответа, значительное улучшение качества жизни и выживаемости [96–101]. Принимая во внимание, что помимо рака предстательной железы, ряд опухолевых процессов демонстрируют высокий уровень экспрессии ПСМА, предполагается актуальным изучение вопроса ПСМА-направленного тераностического подхода и в отношении данных нозологий. Несмотря на единичные на сегодняшний день опубликованные клинические примеры применения радиолигандной терапии с [^{177}Lu]Lu-ПСМА при различных солидных опухолях с недостаточной эффективностью, это направление требует дальнейших более масштабных исследований.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что точная роль ПСМА в неоплазии и неангиогенезе остается до сих пор неясной, можно предположить, что ПСМА-направленная визуализация может стать полезной не только относительно рака простаты, но и иметь свои точки приложения и при других опухолевых нозологиях. Вполне вероятно, что использование в рутинной практике конвенциональных методов визуализации для многих опухолей будет сохранять приоритет как в первичной диагностике, так и в стадировании процесса, оценке терапии. Однако методы ПСМА-направленной визуализации в будущем могут стать источником полезной прогностической информации, помогая в отборе пациентов для системной терапии,

предоставляя данные об экспрессии ПСМА, ассоциированной в некоторых опухолях с агрессивными критериями [49–52, 67, 68].

Также следует отметить, что одной из важных современных стратегий в лечении рака является селективное ингибирующее воздействие на ангиогенез либо путем вмешательства в ангиогенные факторы роста, либо путем прямого воздействия на кровеносные сосуды, связанные с опухолью [102–104]. В связи с этим использование диагностических ПСМА-лигандов может стать ценным инструментом для планирования персонализированного лечения, увеличивая эффективность и безопасность противоопухолевого воздействия. Еще одним достаточно актуальным направлением может стать ПСМА-тераностика различных злокачественных опухолей, и радионуклидная диагностика с ПСМА-лигандами в этой ситуации станет необходимой опцией для маршрутизации пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 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(5B): 927–935.
- Israeli R.S., Powell C.T., Corr J.G., Fair W.R., Heston W.D. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1994;54(7):1807–1811.
- Haberkorn U., Eder M., Kopka K., Babich J.W., Eisenhut M. New strategies in prostate cancer: Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy. *Clin. Cancer Res.* 2016;22(1):9–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0820.
- Wang X., Tsui B., Ramamurthy G., Zhang P., Meyers J., Kenney M.E. et al. Theranostic agents for photodynamic therapy of prostate cancer by targeting prostate-specific membrane antigen. *Mol. Cancer Ther.* 2016;15(8):1834–1844. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0722.
- Bacich D.J., Ramadan E., O’Keefe D.S., Bukhari N., Węgorzewska I., Ojeifo O. et al. Deletion of the glutamate carboxypeptidase II gene in mice reveals a second enzyme activity that hydrolyzes N-acetylaspartylglutamate. *J. Neurochem.* 2002;83(1):20–29. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.01117.x.
- Чехонин В.П., Григорьев М.Э., Жирков Ю.А., Лебедев Д.В. Простатический специфический мембранный антиген и его роль в диагностике рака предстательной железы. *Вопросы медицинской химии.* 2002;48:31–43.
- Chang S.S. Overview of prostate-specific membrane antigen. *Reviews in Urology.* 2004;6(10):13–18.
- Bouchelouche K., Choyke P.L., Capala J. Prostate specific membrane antigen – a target for imaging and therapy with radionuclides. *Discov. Med.* 2010;9(44):55–61.
- Farolfi A., Fendler W., Irvani A., Haberkorn U., Hicks R., Herrmann K. et al. Theranostics for advanced prostate cancer: current indications and future developments. *Eur. Urol. Oncol.* 2019;2:152–162. DOI: 10.1016/j.euo.2019.01.001.
- Eder M., Schäfer M., Bauder-Wüst U., Hull W.-E., Wängler C., Mier W. et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug. Chem.* 2012;23(4):688–697. DOI: 10.1021/bc200279b.
- Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии. *Медицинская визуализация.* 2016;2:63–66.
- Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Рыбина А.Н., Брагина О.Д., Зебзеева О.С. Безопасность применения, фармакокинетика и дозиметрические характеристики радиофармацевтического препарата [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА. *Вопросы онкологии.* 2025;71(1):117–127. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2175.
- Wester H.-J., Schottelius M. PSMA-targeted radiopharmaceuticals for imaging and therapy. *Semin. Nucl. Med.* 2019;49:302–312. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2019.02.008.
- Rizzo A., Dall’Armellina S., Pizzuto D.A., Perotti G., Zagaria L., Lanni V. et al. PSMA radioligand uptake as a biomarker of neoangiogenesis in solid tumours: diagnostic or therapeutic factor? *Cancers.* 2022;14:4039. DOI: 10.3390/cancers14164039.
- 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;3:81–85.
- Spatz S., Tolkach Y., Jung K., Stephan C., Busch J., Ralla B. et al. Comprehensive evaluation of prostate-specific membrane antigen expression in the vasculature of renal tumors: implications for imaging studies and prognostic role. *J. Urol.* 2018;199(2):370–377. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.079.
- McLeod D.S.A., Zhang L., Durante C., Cooper D.S. Contemporary debates in adult papillary thyroid cancer management. *Endocr. Rev.* 2019;40:1481–1499. DOI: 10.1210/er.2019-00085.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Fugazzola L., Elisei R., Fuhrer D., Jarzab B., Lebouilleux S., Newbold K. et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur. Thyroid J.* 2019;8:227–245. DOI: 10.1159/000502229.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009;45:228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Treglia G., Goichot B., Giovanella L., Hindí E., Jha A., Pacak K. et al. Prognostic and predictive value of nuclear imaging in endocrine oncology. *Endocrine.* 2020;67:9–19. DOI: 10.1007/s12020-019-02131-4.

22. Piccardo A., Trimboli P., Foppiani L., Treglia G., Ferrarazzo G., Massollo M. et al. PET/CT in thyroid nodule and differentiated thyroid cancer patients. The evidence-based state of the art. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019;20:47–64. DOI: 10.1007/s11154-019-09491-2.
23. Моисеенко В.М., Гладков О.М., Стенина М.Б., Деньгина Н.В., Карабина Е.В., Плыкина А.А. *Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии.* 2024;14 (3s2).
24. Cabanillas M.E., Ryder M., Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond. *Endocr. Rev.* 2019;40:1573–1604. DOI: 10.1210/er.2019-00007
25. Haddad R.I., Nasr C., Bischoff L., Busaidy N.L., Byrd D., Callender G. et al. NCCN guidelines insights: thyroid carcinoma, version 2. 2018. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2018;16:1429–1440. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0089.
26. Elia G., Patrizio A., Ragusa F., Paparo S.R., Mazzi V., Balestri E. et al. Molecular features of aggressive thyroid cancer. *Front. Oncol.* 2022;12:1099280. DOI: 10.3389/fonc.2022.1099280.
27. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J., Robinson B., Brose M.S., Elisei R. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:621–630. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470
28. Moore M., Panjwani S., Mathew R., Crowley M., Liu Y.-F., Aronova A. et al. Well-differentiated thyroid cancer neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen—a possible novel therapeutic target. *Endocr. Pathol.* 2017;28:339–344. DOI: 10.1007/s12022-017-9500-9.
29. Sollini M., di Tommaso L., Kirienko M., Piombo C., Erreni M., Lania A.G. et al. PSMA expression level predicts differentiated thyroid cancer aggressiveness and patient outcome. *EJNMMI Res.* 2019;9:93. DOI: 10.1186/s13550-019-0559-9.
30. Heitkötter B., Steinestel K., Trautmann M., Grünwald I., Barth P., Gevensleben H. et al. Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid. *Oncotarget.* 2018;9:9867–9874. DOI: 10.18632/oncotarget.23984.
31. Herrmann G., Schumm-Draeger P.M., Muller C., Atai E., Wenzel B., Fabian T. et al. T-lymphocytes, CD68-positive cells and vascularisation in thyroid carcinomas. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1994;120:651–656. DOI: 10.1007/BF01245376.
32. Lutje S., Gomez B., Cohnen J., Umutlu L., Gotthardt M., Poeppel T.D. et al. Imaging of prostate-specific membrane antigen expression in metastatic differentiated thyroid cancer using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2017;42:20–25. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001454.
33. Lawhn-Heath C., Yom S.S., Liu C., Villanueva-Meyer J.E., Aslam M., Smith R. et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen ([68Ga]Ga-PSMA-11) PET for imaging of thyroid cancer: A feasibility study. *EJNMMI Res.* 2020;10:128. DOI: 10.1186/s13550-020-00720-3.
34. Verma P., Malhotra G., Meshram V., Chandak A., Sonavane S., Lila A.R. et al. Prostate-specific membrane antigen expression in patients with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy using 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2021;46:e406–e409. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003655.
35. Wachter S., Di Fazio P., Maurer E., Manoharan J., Keber C., Pfestroff A. et al. Prostate-specific membrane antigen in anaplastic and poorly differentiated thyroid cancer – a new diagnostic and therapeutic target? *Cancers.* 2021;13:5688. DOI: 10.3390/cancers13225688.
36. De Vries L.H., Lodewijk L., Braat A.J.A.T., Krijger G.C., Valk G.D., Lam M.G.E.H. et al. 68Ga-PSMA PET/CT in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and first treatment results with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. *EJNMMI Res.* 2020;10:18. DOI: 10.1186/s13550-020-0610-x.
37. Pitalua-Cortes Q., Garcia-Perez F.O., Vargas-Ahumada J., Gonzalez-Rueda S., Gomez-Argumosa E., Ignacio-Alvarez E. et al. Head-to-head Comparison of 68Ga-PSMA-11 and 131I in the follow-up of well-differentiated metastatic thyroid cancer: a new potential theragnostic agent. *Front. Endocrinol.* 2021;12:794759. DOI: 10.3389/fendo.2021.794759.
38. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA A Cancer J. Clin.* 2022;72:7–33. DOI: 10.3322/caac.21708.
39. Capitanio U., Bensalah K., Bex A., Boorjian S.A., Bray F., Coleman J. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2019;75:74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036.
40. Srinivasan R., Ricketts C.J., Sourbier C., Linehan W.M. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. *Clin. Cancer Res.* 2015;21:10–17. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2993.
41. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sahi C. et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Vascular Endothelial Growth Factor – Targeted Agents: Results from a Large, Multicenter Study. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:5794–5799. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
42. Tyson M.D., Chang S.S. Optimal surveillance strategies after surgery for renal cell carcinoma. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2017;15:835–840. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0102.
43. Lindenberg L., Mena E., Choyke P.L., Bouchelouche K. PET imaging in renal cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2019;31:216–221. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000518.
44. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N., Alva A., Baine M., Beckermann K. et al. Kidney cancer, version 3.2022, nccn clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2022;20:71–90. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0001.
45. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2019;30:706–720. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.
46. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bedke J., Capitanio U., Dabestani S. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur. Urol.* 2022;82:399–410. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.03.006.
47. Garg G., Benchekroun M.T., Abraham T. FDG-PET/CT in the postoperative period: utility, expected findings, complications, and pitfalls. *Semin. Nucl. Med.* 2017;47:579–594. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2017.07.005.
48. Chen R., Zhou X., Huang G., Liu J. Fructose 1,6-bisphosphatase 1 expression reduces ¹⁸F-FDG uptake in clear cell renal cell carcinoma. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2019;2019:9463926. DOI: 10.1155/2019/9463926.

49. Rhee H., Blazak J., Tham C.M., Ng K.L., Shepherd B., Lawson M. et al. Pilot study: Use of gallium-68 PSMA PET for detection of metastatic lesions in patients with renal tumor. *EJNMMI Res.* 2016;6:76. DOI: 10.1186/s13550-016-0231-6.
50. Gao J., Xu Q., Fu Y., He K., Zhang C., Zhang Q. et al. Comprehensive evaluation of 68Ga-PSMA-11 PET/CT parameters for discriminating pathological characteristics in primary clear-cell renal cell carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021;48:561–569. DOI: 10.1007/s00259-020-04916-6.
51. Udovicich C., Callahan J., Bressel M., Ong W.L., Perera M., Tran B. et al. Impact of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography in the management of oligometastatic renal cell carcinoma. *Eur. Urol. Open Sci.* 2022;44:60–68. DOI: 10.1016/j.euros.2022.08.001.
52. Li Y., Zheng R., Zhang Y., Huang C., Tian L., Liu R. et al. Special issue “The advance of solid tumor research in China”: 68Ga-PSMA-11 PET/CT for evaluating primary and metastatic lesions in different histological subtypes of renal cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2023;152:42–50. DOI: 10.1002/ijc.34189.
53. Meyer A.R., Carducci M.A., Denmeade S.R., Markowski M.C., Pomper M.G., Pierorazio P.M. et al. Improved identification of patients with oligometastatic clear cell renal cell carcinoma with PSMA-targeted ¹⁸F-DCFPyL PET/CT. *Ann. Nucl. Med.* 2019;33:617–623. DOI: 10.1007/s12149-019-01371-8.
54. Raveenthiran S., Esler R., Yaxley J., Kyle S. The use of 68Ga-PET/CT PSMA in the staging of primary and suspected recurrent renal cell carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019;46:2280–2288. DOI: 10.1007/s00259-019-04432-2.
55. Gühne F., Seifert P., Theis B., Steinert M., Freesmeyer M., Drescher R. PSMA-PET/CT in patients with recurrent clear cell renal cell carcinoma: histopathological correlations of imaging findings. *Diagnostics.* 2021;11:1142. DOI: 10.3390/diagnostics11071142.
56. Liu Y., Wang G., Yu H., Wu Y., Lin M., Gao J. et al. Comparison of ¹⁸F-DCFPyL and ¹⁸F-FDG PET/computed tomography for the restaging of clear cell renal cell carcinoma: Preliminary results of 15 patients. *Nucl. Med. Commun.* 2020;41:1299–1305. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001285
57. Ильяков В.С., Пронин А.И., Парнас А.В., Субботин А.С., Крылов А.С., Гелиашвили Т.М. и др. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 в диагностике первичного очага и местного рецидива светлоклеточного почечно-клеточного рака в сравнении с ¹⁸F-ФДГ: проспективное исследование. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2024;7(2):15–26. DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-2-15-26.
58. Ильяков В.С., Пронин А.И., Парнас А.В., Субботин А.С., Крылов А.С., Гелиашвили Т.М. и др. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 в диагностике метастазов светлоклеточного почечно-клеточного рака в сравнении с ¹⁸F-ФДГ: проспективное исследование. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2024;7(3):41–47. DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-3-41-47.
59. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность); под ред. А.Д. Каприна [и др.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024:276.
60. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru>.
61. Kasoha M., Unger C., Solomayer E.F., Bohle R.M., Zaharia C., Khreich F. et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in breast cancer and its metastases. *Clin. Exp. Metastasis.* 2017;34:479–490. DOI: 10.1007/s10585-018-9878-x.
62. Passah A., Arora S., Damle N.A., Tripathi M., Bal C., Subudhi T.K. et al. 68Ga – prostate-specific membrane antigen PET/CT in triple-negative breast cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43: 460–461. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002071.
63. Arslan E., Ergül N., Beyhan E., Erol Fenercioglu Ö., Sahin R., Cin M. et al. The roles of 68 Ga-PSMA PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in patients with triple-negative breast cancer and the association of tissue PSMA and claudin 1, 4, and 7 levels with PET findings. *Nucl. Med. Commun.* 2023;44:284–290. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001663.
64. Marta G.N., Wimana Z., Taraji L., Critchi G., Aftimos P.G., Piccart-Gebhart M.J. et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in patients with metastatic triple negative breast cancer: Initial results of the PRISMA study. *JCO.* 2023;41:1025. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1025.
65. Парнас А.В., Оджарова А.А., Пронин А.И., Ильяков В.С., Мещерякова Н.А., Камолова З.Х. и др. Возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА-1007 в диагностике трижды негативного рака молочной железы: клинический случай. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2021;4(4):88–92. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-88-92.
66. Wernicke A.G., Varma S., Greenwood E.A., Christos P.J., Chao K.S., Liu H. et al. Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *APMIS.* 2014;122(6):482–489. DOI: 10.1111/apm.12195.
67. Tolkach Y., Gevensleben H., Bundschuh R., Koyun A., Huber D., Kehrer C. et al. Prostate-specific membrane antigen in breast cancer: a comprehensive evaluation of expression and a case report of radionuclide therapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018;169(3):447–455. DOI: 10.1007/s10549-018-4717-y.
68. Andryszak N., Świniuch D., Wójcik E., Ramlau R., Ruchala M., Czeczczynski R. Head-to-head comparison of [¹⁸F] PSMA-1007 and [¹⁸F]FDG PET/CT in patients with triple-negative breast cancer. *Cancers (Basel).* 2024;16(3):667. DOI: 10.3390/cancers16030667.
69. Zárate-García C.D., Cardoza-Ochoa D.R., Sánchez-Vera Y., González-Díaz J.I. Incidental diagnosis of metastatic breast cancer in a man With ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT. *Clin Nucl Med.* 2023;48(4):e163-e164. DOI: 10.1097/RLU.0000000000004549.
70. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Singal A.G., Pikarsky E., Roayaie S. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2021;7:6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3.
71. McGlynn K.A., Petrick J.L., London W.T. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin. Liver Dis.* 2015; 19:223–238. DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.001.
72. Navin P., Venkatesh S. Hepatocellular carcinoma: state of the art imaging and recent advances. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2019;28:72–85. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00032.

73. Sharma B., Martin A., Zerizer I. Positron emission tomography-computed tomography in liver imaging. *Semin. Ultrasound CT MR*. 2013;34:66–80. DOI: 10.1053/j.sult.2012.11.006.
74. Kesler M., Levine C., Hershkovitz D., Mishani E., Menachem Y., Lerman H. et al. 68Ga-PSMA is a novel PET-CT tracer for imaging of hepatocellular carcinoma: A prospective study. *J. Nucl. Med.* 2018. DOI: 10.2967/jnumed.118.214833.
75. Kuyumcu S., Has-Simsek D., Iliaz R., Sanli Y., Buyukkaya F., Akyuz F. et al. Evidence of prostate-specific membrane antigen expression in hepatocellular carcinoma using 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2019;44:702–706. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002701.
76. Kunikowska J., Cieślak B., Gieriej B., Patkowski W., Kraj L., Kotulski M. et al. [68 Ga]Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT: a novel method for imaging patients with hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021;48:883–892. DOI: 10.1007/s00259-020-05017-0.
77. Gündoğan C., Ergül N., Çakır M.S., Kılıçkesmez Ö., Gürsu R.U., Aksoy T. et al. 68Ga-PSMA PET/CT Versus ¹⁸F-FDG PET/CT for imaging of hepatocellular carcinoma. *Mol. Imaging Radionucl. Ther.* 2021;30:79–85. DOI: 10.4274/mirt.galenos.2021.92053.
78. Hirmas N., Leyh C., Sraieb M., Barbato F., Schaarschmidt B.M., Umutlu L. et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT Improves Tumor Detection and Impacts Management in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J. Nucl. Med.* 2021;62:1235–1241. DOI: 10.2967/jnumed.120.257915
79. Thompson S.M., Suman G., Torbenson M.S., Chen Z.-M.E., Jondal D.E., Patra A. et al. PSMA as a theranostic target in hepatocellular carcinoma: immunohistochemistry and 68 Ga-PSMA-11 PET using cyclotron-produced 68Ga. *Hepatology Commun.* 2022;6:1172–1185. DOI: 10.1002/hep4.1861.
80. Denmeade S.R., Mhaka A.M., Rosen D.M., Brennen W.N., Dalrymple S., Dach I. et al. Engineering a prostate-specific membrane antigen-activated tumor endothelial cell prodrug for cancer therapy. *Sci. Transl. Med.* 2012;4(140):140ra86. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003886.
81. Lu Q., Long Y., Gai Y., Liu Q., Jiang D., Lan X. [(¹⁷⁷)Lu]Lu-PSMA-617 theranostic probe for hepatocellular carcinoma imaging and therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2023;50(8):2342–2352. DOI: 10.1007/s00259-023-06155-x.
82. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В. и др. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018;63(6):41–50. DOI: 10.12737/article_5c0b8d72a8bb98.40545646.
83. Weiler-Sagie M., Bushlev O., Epelbaum R., Dann E.J., Haim N., Avivi I. et al. (¹⁸F)-FDG avidity in lymphoma re-addressed: a study of 766 patients. *J. Nucl. Med.* 2010;51:25–30. DOI: 10.2967/jnumed.109.067892.
84. Calvo-Vidal M.N., Cerchiatti L. The metabolism of lymphomas. *Curr. Opin. Hematol.* 2013;20:345–354. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32832623d16.
85. Kanthan G.L., Coyle L., Kneebone A., Schembri G.P., Hsiao E. Follicular lymphoma showing avid uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2016;41(6):500–501. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001169.
86. Miceli A., Riondato M., D’Amico F., Donegani M.I., Piol N., Mora M. et al. Concomitant prostate cancer and hodgkin lymphoma: a differential diagnosis guided by a combined 68Ga-PSMA-11 and ¹⁸F-FDG PET/CT Approach. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):975. DOI: 10.3390/medicina57090975.
87. Dhiantravan N., Hovey E., Bosco A., Wegner E.A. Concomitant prostate carcinoma and follicular lymphoma: “flip-flop” appearances on PSMA and FDG PET/CT scans. *Clin. Nucl. Med.* 2019;44(10):797–798. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002727.
88. Caputo S.A., Jang A., Talbert J., Saba N.S., Sartor O. Prostate-specific membrane antigen PET positivity in a lung mass: diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Clin. Nucl. Med.* 2023;48(2):190–191. DOI: 10.1097/RLU.0000000000004503.
89. Vamadevan S., Le K., Bui C., Mansberg R. Prostate-specific membrane antigen uptake in small cleaved b-cell follicular non-hodgkin lymphoma. *Clin Nucl Med.* 2016 Dec; 41(12):980–981. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001378.
90. Milrod C.J., Brown C., Mega A.E. Increased PSMA-targeted ¹⁸F-DCFPyL uptake in peripheral T-cell lymphoma. *Clin. Nucl. Med.* 2024;49(7):e338–e339. DOI: 10.1097/RLU.00000000000005264.
91. De Souza S.P.M., Tobar N., Frasson F., Perini E.A., de Souza C.A., Delamain M.T. et al. Head-to-head comparison between 68Ga-PSMA and ¹⁸F-FDG-PET/CT in lymphomas: a preliminary analysis. *Nucl. Med. Commun.* 2021;42(12):1355–1360. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001465.
92. Vuijk F.A., Kleiburg F., Noortman W.A, Heijmen L., Shahbazi S.F., van Velden F.H.P. et al. Prostate-specific membrane antigen targeted Pet/CT imaging in patients with colon, gastric and pancreatic cancer. *Cancers*. 2022;14:6209. DOI: 10.3390/cancers14246209.
93. Jain R. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*. 2005;307:58–62. DOI: 10.1126/science.1104819.
94. Vangestel C., Van de Wiele C., Van Damme N., Staelens S., Pauwels P., Reutlingsperger C. et al. ^{99m}Tc-(CO)₃ His-Annexin A5 micro-SPECT demonstrates increased cell death by irinotecan during the vascular normalization window caused by bevacizumab. *J. Nucl. Med.* 2011;526:1786–1794. DOI: 10.2967/jnumed.111.092650.
95. Grant C., Caromile L., Ho V., Durrani K., Rahman M., Claffey K. et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) regulates angiogenesis independently of VEGF during ocular neovascularization. *PLoS One*. 2012;7:e41285. DOI: 10.1371/journal.pone.0041285.
96. Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C., Haberkorn U., Schäfers M., Essler M. et al. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J. Nucl. Med.* 2017;58(1):85–90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.
97. Rahbar K., Boegemann M., Yordanova A., Eveslage M., Schäfers M., Essler M. et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after

- chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018;45(1):12–19. DOI: 10.1007/s00259-017-3848-4.
98. Yordanova A., Linden P., Hauser S., Meisenheimer M., Kürpig S., Feldmann G. et al. Outcome and safety of rechallenging [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2019;46(5):1073–1080. DOI: 10.1007/s00259-018-4222-x.
99. Khreish F., Kochems N., Rosar F., Sabet A., Ries M., Maus S. et al. Response and outcome of liver metastases in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) undergoing ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021;48(1):103–112. DOI: 10.1007/s00259-020-04828-5.
100. Violet J., Sandhu S., Irvani A., Ferdinandus J., Thang S.P., Kong G. et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 2020;61(6):857–865. DOI: 10.2967/jnumed.119.236414.
101. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K. et al. Lutetium-¹⁷⁷-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(12):1091–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.
102. Neri D., Bicknell R. Tumour vascular targeting. *Nat. Rev. Cancer*. 2005;5:436–446. DOI: 10.1038/nrc1627.
103. Seaman S., Stevens J., Yang M.Y., Logsdon D., Graff-Cherry C., St Croix B. Genes that distinguish physiological and pathological angiogenesis. *Cancer Cell*. 2007;11:539–54. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.04.017.
104. St Croix B., Rago C., Velculescu V., Traverso G., Romans K.E., Montgomery E. et al. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science*. 2000;289:1197202. DOI: 10.1126/science.289.5482.1197.

Информация об авторах

Медведева Анна Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; НИ ТПУ, г. Томск, medvedeva@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5840-3625>

Высоцкая Виталина Васильевна – науч. сотрудник, отделение химиотерапии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, vitad@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3800-6988>

Муравлева Альбина Владимировна – врач-гематолог, отделение химиотерапии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; кафедра факультетской терапии с курсами клинической фармакологии и эндокринологии, СибГМУ, г. Томск, albina_danilova7487@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0233-2418>

Зельчан Роман Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, zelchan@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4568-1781>

Рыбина Анастасия Николаевна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, rankovaa@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6488-0647>

Гольдберг Виктор Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения химиотерапии, зам. директора по научной работе НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, goldbergve@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4753-5283>

Чернов Владимир Иванович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. отделением радионуклидной диагностики НИИ онкологии, зам. директора по научной работе и инновационной деятельности Томского НИМЦ; НИ ТПУ, г. Томск, chernov@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8753-7916>

✉ **Медведева Анна Александровна**, medvedeva@tnimc.ru

Поступила в редакцию 03.02.2025;
одобрена после рецензирования 13.03.2025;
принята к публикации 20.03.2025