

## **<sup>68</sup>Ga-ПСМА — МЕЧЕНый БИОМАРКЕР ДЛЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Пойда М. Д.<sup>1</sup>, Рыжкова Д. В.<sup>1</sup>, Станжевский А. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Рыжкова Дарья Викторовна  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: Ryzhkova\_dv@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию 18.09.2018  
и принята к печати 28.09.2018.*

### **Резюме**

Обзор литературы посвящен анализу диагностической эффективности совмещенной позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с радиофармацевтическим препаратом <sup>68</sup>Ga-ПСМА при первичном стадировании рака предстательной железы у пациентов среднего и высокого риска, определении опухолевого очага при биохимическом рецидиве заболевания и мониторингу эффективности системной и радионуклидной терапии. Перечислены причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ. Сформулированы показания к выполнению процедуры. Дана краткая характеристика <sup>68</sup>Ga-ПСМА как меченому биомаркеру неоваскуляризации при злокачественных новообразованиях других локализаций.

**Ключевые слова:** позитронная эмиссионная томография, рак предстательной железы, радионуклидная терапия, <sup>68</sup>Ga-ПСМА.

*Для цитирования:* Пойда М. Д., Рыжкова Д. В., Станжевский А. А. <sup>68</sup>Ga-ПСМА — меченый биомаркер для позитронной эмиссионной томографии (обзор литературы). Трансляционная медицина. 2018; 5 (5): 46–52.

## **<sup>68</sup>Ga-PSMA — LABELED BIOMARKER FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (LITERATURE REVIEW)**

**Poyda M. D.<sup>1</sup>, Ryzhkova D. V.<sup>1</sup>, Stanzhevsky A. A.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution “Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

**Corresponding author:**

Ryzhkova Daria V.

Almazov National Medical Research Centre  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341

E-mail: Ryzhkova\_dv@almazovcentre.ru

Received 18 September 2018;

accepted 28 September 2018.

### **Abstract**

The review is devoted to the analysis of the diagnostic efficiency of combined positron emission and computed tomography (PET / CT) with the radiopharmaceutical <sup>68</sup>Ga-PSMA in the initial staging of prostate cancer in middle- and high-risk patients, the determination of the tumor focus in the biochemical recurrence of the disease, and monitoring the effectiveness of systemic and radionuclide therapy. The causes of false positive and false negative results of PET / CT are listed and indications for the procedure are presented as well. <sup>68</sup>Ga-PSMA diagnostic possibilities as a labeled biomarker of neovascularization in malignant neoplasms of other localizations are briefly described.

**Key words:** positron emission tomography, prostate cancer, radionuclide therapy, <sup>68</sup>Ga-PSMA.

*For citation: Poyda MD, Ryzhkova DV, Stanzhevsky AA. <sup>68</sup>Ga-PSMA — labeled biomarker for positron emission tomography (review). Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 5 (5): 46–52.*

### **Список сокращений:**

КТ — компьютерная томография, ЛУ — лимфатический узел, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПСА — простат-специфический антиген, ПСМА — простат-специфический мембранный антиген, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РПЖ — рак предстательной железы, РФП — радиофармацевтический препарат.

По данным мировой статистики рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре заболеваемости и пятое в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [1]. В настоящее время методы лучевой диагностики и ядерной медицины играют ведущую роль в первичной диагностике, стадировании, рестадировании, а также выявлении рецидивов данного заболевания. Согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению РПЖ [2], всем пациентам с впервые выявленным заболеванием, находящимся в группе среднего и высокого риска, показано проведение исследования области малого таза и брюшной полости методами компьютерной томографии

(КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) для стадирования заболевания по категориям Т и N, а также остеосцинтиграфии с радиофармпрепаратами (РФП) на основе <sup>99m</sup>Tc для выявления костных метастазов. Однако первичное стадирование при помощи КТ и МРТ не лишено недостатков, так как данные методы фокусируются на структурных изменениях, а вовлечение лимфоузлов (ЛУ) в патологический процесс оценивается только с точки зрения их размера. Учитывая этот факт, наиболее перспективными представляются методы функциональной визуализации на основе МРТ (МР-спектроскопия, МР-перфузия, диффузионная МРТ) и гибридные технологии ядерной медицины (ПЭТ-КТ с различными РФП). Для первичного стадирования и рестадирования РПЖ методом ПЭТ-КТ было предложено множество различных радиофармацевтических препаратов, однако наиболее перспективными представляются меченые лиганды к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА).

Простат-специфический мембранный антиген также известен как фолатгидролаза I, глутаматкар-

боксипептидаза II — интегральный мембранный протеин, впервые обнаруженный в клетках РПЖ линии LNCaP [3]. Антиген в норме экспрессируется на мембранах всех клеток предстательной железы. Гиперэкспрессия ПСМА наблюдается в клетках целого ряда злокачественных новообразований, в том числе в первичном опухолевом узле и метастазах РПЖ [4]. Предполагается участие данного мембранного протеина в процессах неоваскуляризации, так как было показано увеличение его экспрессии в строме окружающей новообразованные сосуды опухоли [5]. Многочисленные исследования продемонстрировали прямую корреляцию между гиперэкспрессией ПСМА на поверхности клеток РПЖ и степенью анаплазии первичной опухоли, появлением отдаленных метастазов и переходом заболевания в кастрационно-резистентную форму [6]. Кроме того, уровень гиперэкспрессии данного антигена может служить прогностическим фактором рецидива заболевания [7]. Таким образом, ПСМА не только является тканевым биомаркером РПЖ, но мишенью для таргетной терапии с помощью меченых лигандов.

В настоящее время в зарубежной литературе широко представлены результаты доклинических исследований радиофармацевтических препаратов на основе молекул-ингибиторов ПСМА, меченых различными изотопами:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  для ПЭТ-КТ. Данные исследования показали, что используемые меченые молекулы аккумулируются в ПСМА-экспрессирующей опухолевой ткани у мышей, при этом пик максимального накопления достигался через 0,5–1,0 часа после внутривенной инъекции, поэтому для включения в состав молекулы были выбраны позитрон излучающие изотопы, обладающие относительно продолжительным периодом физического полураспада —  $^{68}\text{Ga}$  и  $^{18}\text{F}$  [8]. Радиоизотоп  $^{68}\text{Ga}$  имеет оптимальные физические характеристики — период физического полураспада 68 минут и энергию позитрона 1899 КэВ, а также генераторный способ получения радионуклида из  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  генератора.

Изобретено три меченных радиоизотопом  $^{68}\text{Ga}$  лиганда к ПСМА:  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11,  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-I&T и  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-617, из которых наиболее хорошо изучены диагностические свойства  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 [9]. Доклиническое исследование свойств  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 показало, что он обладает высокой аффинностью к человеческому ПСМА и способностью к специфической интернализации с помощью клатриновой системы [10]. За этим последовало первое клиническое исследование  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 группы пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ (средний уровень простат-специфического

антигена (ПСА) = 3,3 нг/мл, средняя величина индекса Глисона = 7,0), целью которого было подтвердить имеющиеся данные о биораспределении РФП и определить его возможности в определении локализации рецидива заболевания [11]. Физиологическое накопление  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 наблюдалось в слюнных и слезных железах, селезенке, печени, тонкой кишке, почках и мочевыводящих путях, неизменной ткани предстательной железы. У 84 % больных были обнаружены метастазы РПЖ, определявшиеся на ПЭТ изображениях как очаги гиперфиксации РФП. При этом, в группе пациентов с уровнем ПСА < 2,2 нг/мл очаги РПЖ были обнаружены у 60 % больных, у пациентов с ПСА > 2,2 нг/мл — у 100 %. Таким образом, была продемонстрирована возможность визуализации очагов даже при относительно низких показателях ПСА. Всем пациентам было проведено 2 сканирования: через 1 час и через 3 часа после введения РФП. Анализ полученных результатов продемонстрировал стабильную концентрацию РФП в клетках РПЖ на протяжении 3 часов, в то время как концентрация  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 в неизменных органах и тканях значительно снижалась. Авторами научно обоснована необходимость выполнения отсроченного сканирования в некоторых случаях: в частности у пациентов с неоднозначными результатами первичного ПЭТ-КТ сканирования. В первых клинических исследованиях, посвященных диагностическим возможностям трех типов меченой молекулы  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА:  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11,  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-617 и  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-I&T [12, 13, 14] существенные отличия в биораспределении трех РФП выявлены не были.

В клинической практике применяется целый ряд РФП, задачей которых является индикация первичного опухолевого очага, местного рецидива РПЖ и метастазов. Поэтому требуется научно обоснованный подход к выбору оптимального РФП в каждом клиническом случае. Превосходство ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА по диагностической точности над  $^{18}\text{F}$ -холином и  $^{11}\text{C}$ -ацетатом отражено в статье Lütje S., et al (2015) [8]. В исследовании Afshar-Oromieh A., et al. (2014) выполнено сравнение диагностической эффективности ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА и с  $^{18}\text{F}$ -холином в определении локализации патологических очагов у 37 больных с биохимическим рецидивом РПЖ [15]. Было продемонстрировано диагностическое превосходство  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА над  $^{18}\text{F}$ -холином в обнаружении метастазов РПЖ: 78 очагов у 32 пациентов против 56 очагов у 26 пациентов. Кроме того, оказалось, что различие в чувствительности ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА и с  $^{18}\text{F}$ -холином значительно увеличивается при низких уровнях ПСА. Так, при ПСА > 2,82 нг/мл с помощью

$^{68}\text{Ga}$ -ПСМА удалось обнаружить очаги у 100 % пациентов, а с помощью  $^{18}\text{F}$ -холина — у 91 % пациентов, в то время как при ПСА < 2,82 нг/мл различие в чувствительности было существенное — 69 % против 44 % соответственно. Наиболее важным представляется тот факт, что все очаги, обнаруженные при выполнении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -холином, были так же обнаружены при ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА. Кроме того, сопоставление с гистологической картиной послеоперационного материала не выявило ложноположительных результатов ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА [15]. Позднее той же группой авторов выполнен ретроспективный анализ результатов ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА у 319 больных с биохимическим рецидивом РПЖ [16]. Оказалось, что, как минимум, один очаг, характерный для РПЖ, был обнаружен у 264 из 319 больных, и чувствительность метода составила 82,8 %. Кроме того, была подтверждена высокая аффинность РФП к морфологическому субстрату — клеткам РПЖ. Данные морфологических исследований постоперационного материала, которые удалось получить у 42 из 319 больных, свидетельствовали о полном соответствии между локализацией очагов гиперфиксации РФП, рецидивных узлов и метастазов РПЖ. Похожее исследование было выполнено Eiber M., et al. (2015) у 248 больных с биохимическим рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии [17]. Авторы продемонстрировали высокую чувствительность ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА равную 89,5 %. Была выявлена прямая зависимость между чувствительностью метода и уровнем ПСА: 96,8 % для значения ПСА более 2,1 нг/мл, 93 % — для уровней ПСА 2,0-1,0 нг/мл, 72,7 % — для уровней ПСА 1,0-0,5 нг/мл и 57,9 % — для уровней ПСА менее 0,5. В другом исследовании Eiber M., et al. (2016) отмечено преимущество ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА перед остеосцинтиграфией с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом в диагностике костных метастазов [18].

В работе Maurer T., et al. (2016) исследованы диагностические возможности ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА в первичном стадировании РПЖ у пациентов среднего и высокого риска. Основная идея исследования заключалась в аналитическом сопоставлении информативности традиционных технологий лучевой диагностики — КТ и МРТ и метода ядерной медицины — ПЭТ-КТ в первичном стадировании РПЖ. Результаты исследования показали, что по чувствительности (65,9 % против 43,9 %) и специфичности (98,9 % против 85,4 %), ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА превосходит методы лучевой визуализации, т. к. метастатическое поражение лимфатических узлов по данным КТ и МРТ диагностируется на основании увеличения их размера, тогда

как ПЭТ-КТ позволяет идентифицировать метастазы в неувеличенных лимфатических узлах [19]. Тем не менее, во всех вышеперечисленных работах в 8–12 % случаев авторы отмечают появление ложноотрицательных результатов ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА, и было сделано предположение о существовании фенотипа РПЖ, характеризующегося низкой экспрессией ПСМА. Этот факт также был всесторонне изучен и изложен в зарубежных публикациях. В работе Ceci F., et al. (2015) исследовались факторы, влияющие на чувствительность ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА [20]. Был выполнен ретроспективный анализ результатов ПЭТ-КТ у 70 пациентов с рецидивом РПЖ. Одновременно были проанализированы методы лечения первичного опухолевого очага, значения ПСА и время удвоения ПСА. В исследовании было установлено, что ложноотрицательные результаты ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА могут быть минимизированы при условии значений ПСА в сыворотке крови выше 0,83 нг/мл и времени удвоения ПСА менее 6,5 месяцев, при этом наиболее значимым фактором оказалось время удвоения ПСА. Полученные данные играют важную роль при отборе пациентов на процедуру ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА.

Несмотря на большое число публикаций, посвященных диагностическим возможностям ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА, крупные многоцентровые проспективные исследования, предоставляющие высокую степень доказательности и формирующие класс рекомендаций по использованию этой методики не выполнялись. Однако в некоторых работах перечислены показания к применению ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА у больных РПЖ [14, 21], согласно которым эту процедуру следует выполнять с целью первичного стадирования больным РПЖ среднего и высокого риска, а также поиск опухолевого очага у пациентов с биохимическим рецидивом заболевания и низкими уровнями ПСА (0,2–10 нг/мл). Исследование не показано больным РПЖ низкого риска. Также авторы указывают, что выполнение ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА может быть показано с целью навигации при таргетной биопсии предстательной железы у лиц с высокой вероятностью РПЖ и отрицательными результатами предыдущих биопсий. Мониторинг системного лечения метастатической кастрационно-резистентной и чувствительной к гормонотерапии формы РПЖ и оценка эффективности радионуклидной терапии также являются показаниями к ПЭТ диагностике с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА.

К настоящему времени накоплен богатый мировой опыт диагностического применения ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА, и сформулированы причины

появления ложных результатов метода, которые связаны с особенностями биораспределения  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА. Как уже упоминалось выше, у 5–8 % больных обнаружен фенотип РПЖ с низкой экспрессией ПСМА, что приводит к возникновению ложноотрицательных данных. Кроме того, в норме отмечается высокое физиологическое накопление  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА в паренхиме печени, на фоне которого трудно обнаружить метастатическое поражение органа. Поэтому требуется дополнительное исследование печени с помощью компьютерной томографии с контрастным усилением [14]. Ложноположительные результаты ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА обусловлены неспецифическим захватом РФП паравerteбральными, шейными и крестцовыми симпатическими ганглиями, а также мезентериальными ганглиями. В исследовании Krohn T., et al. (2015) установлено, что гиперфиксация  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА хотя бы в одном кишечном ганглии встречалась у 89,4 % обследованных ими пациентов [22]. Исходя из вышесказанного, при интерпретации результатов ПЭТ-КТ дифференциальная диагностика истинных и ложных результатов основана на различиях в анатомической локализации и паттернах накопления РФП. Также повышенная аккумуляция  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА наблюдается в аденомах щитовидной железы, шванномах, аденомах надпочечников, при гранулематозном воспалении: при саркоидозе, туберкулезе, гранулематозе Вегенера, при болезни Педжета, фиброзной дисплазии, при переломах в стадии консолидации [21].

Важным направлением в ядерной медицине является тераностика — область медицины, сочетающая в себе терапию и определение опухолевых заболеваний путем использования одной молекулы, меченной радиоизотопами для диагностики и лечения. В настоящее время лиганды к ПСМА, меченные альфа- ( $^{225}\text{Ac}$ ) или бета-эмиттерами ( $^{90}\text{Y}$  и  $^{177}\text{Lu}$ ), нашли широкое применение в таргетном лечении РПЖ. Были проведены исследования возможностей радионуклидной терапии с использованием  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617 и  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-I&T. В работе, выполненной Kratochwill C., et al. (2015), в качестве терапевтического РФП у больного с метастатической формой РПЖ был применен  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617. Оценка эффективности лечения проводилась путем сравнения результатов ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-617 до и после лечения, а также по динамике показателя ПСА. В ходе исследования было установлено существенное снижение накопления РФП в опухолевых очагах в ответ на радионуклидную терапию и снижение ПСА с 38 нг/мл до 4,6 нг/мл [23]. В исследовании Baum R.P., et al. (2015) 34 больных РПЖ получили несколько ли-

ний радионуклидной терапии  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-617. У 11 пациентов наблюдалось исчезновение очагов патологического накопления — молекулярный ответ на терапию, у 6 больных установлен полный морфологический ответ [16]. Новый радиолиганд  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА-I&T превосходит  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-617 в способности к связыванию с ПСМА и проникновению в опухолевые клетки [24].

Известно, что  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА является биомаркером неоваскуляризации, поэтому особый интерес представляет изучение диагностической эффективности ПЭТ-КТ в определении злокачественных опухолей других локализаций. В мировой литературе представлены единичные работы, посвященные возможностям использования  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА для диагностики и радиолигандной терапии злокачественных неоплазий. Согласно данным зарубежной литературы гиперфиксация этого РФП в опухолевых очагах установлена при раке мочевого пузыря, раке молочной железы, гепатоцеллюлярном раке, колоректальном раке, раке пищевода, раке щитовидной железы, раке легкого, злокачественных опухолях головного мозга, множественной миеломе, фолликулярной лимфоме и пр. Однако наибольшие перспективы возложены на ПЭТ-КТ диагностику светлоклеточного рака почки [21]. Высокая диагностическая эффективность метода обусловлена высокой васкуляризацией опухоли и гиперэкспрессией ПСМА во вновь образованных сосудах (75–97 % по оценкам различных авторов). Оценка неоваскуляризации опухоли может внести существенный вклад при планировании хирургического лечения и радиооблучения [25]. Гиперэкспрессия ПСМА также обнаружена на участках неоваскуляризации рака молочной железы. Работа Denmeade S.R., et al. (2012) посвящена оценке уровня экспрессии ПСМА в очагах светлоклеточного рака почки и рака молочной железы, при этом было установлено, что уровень экспрессии ПСМА в клетках светлоклеточного рака почки был существенно выше, чем рака молочной железы (97 % против 68 %) [26]. В ряде публикаций отмечена гипераккумуляция  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА при раке легкого. В работе Ryka T., et al. (2016) выполнен ретроспективный анализ результатов ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА с целью дифференциальной диагностики метастазов РПЖ и первичного рака легкого. У всех больных раком легкого отмечено высокое накопление РФП в опухолевом узле [27]. В более масштабном исследовании результаты иммуногистохимического анализа обнаружили гиперэкспрессию ПСМА в сосудах опухоли в 74 из 87 случаев [28].

Таким образом,  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА — меченый биомаркер для позитронной эмиссионной томографии

является перспективным радиолигандом, нашедшим широкое применение в клинической практике для первичного стадирования рака предстательной железы у пациентов среднего и высокого риска, а также идентификации опухолевого очага при биохимическом рецидиве опухоли. Перспективным направлением представляется использование ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА при таргетной биопсии первичного опухолевого узла, планировании и оценке эффективности системной и радионуклидной терапии метастатического рака предстательной железы. Изучение свойств  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА как маркера неоваскуляризации солидных опухолей может иметь важное практическое значение при определении стратегии противоопухолевого лечения.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References:

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
2. NCCN Guidelines: Prostate Cancer. Fort Washington, Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network 2018
3. Israeli RS, Powell CT, Fair WR et al. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1993;53(2):227–30.
4. Silver DA, Pellicer I, Fair WR et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997;3(1):81–5.
5. Conway RE, Petrovic N, Li Z et al. Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction. *Mol Cell Biol.* 2006;26(14):5310–24.
6. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2004;91(3):528–39.
7. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9(17):6357–62.
8. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics.* 2015;5(12):1388–401.
9. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A et al. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2018;45(3):471–495.
10. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U et al.  $^{68}\text{Ga}$ -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem.* 2012;23(4):688–97.
11. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M et al. PET imaging with a [ $^{68}\text{Ga}$ ]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(4):486–95.
12. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C et al. The Theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. *J Nucl Med.* 2015;56(11):1697–705.
13. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *J Nucl Med.* 2015;56(6):855–61.
14. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M et al.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for PC imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):1014–1024.
15. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A et al. Comparison of PET imaging with a ( $^{68}\text{Ga}$ )-labelled PSMA ligand and ( $^{18}\text{F}$ )-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(1):11–20.
16. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ( $^{68}\text{Ga}$ )-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):197–209.
17. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M et al. Evaluation of hybrid  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56(5):668–74.
18. Eiber M, Pyka T, Okamoto S et al.  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA PET compared to conventional bone scintigraphy for evaluation of bone metastases in prostate cancer patients. *European Urology Supplements.* 2016;15(3):e566.
19. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I et al. Diagnostic Efficacy of ( $^{68}\text{Ga}$ )-Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2016;195(5):1436–1443.
20. Ceci F, Uprimny C, Nilica B et al. ( $^{68}\text{Ga}$ )-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(8):1284–94.
21. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP et al. ( $^{68}\text{Ga}$ )-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer Imaging.* 2016;16(1):14.
22. Krohn T, Verburg FA, Pufe T et al. [( $^{68}\text{Ga}$ )]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in celiac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):210–4.
23. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U et al. Preclinical evaluation of a Tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2015;56(6):914–20.
24. Baum RP, Wahl RL. Third Theranostics World Congress on Gallium-68 and PRRT: Abstracts. *J Nucl Med.* 2015;56(Suppl 2):2A–30.
25. Backhaus P, Noto B, Avramovic N et al. Targeting PSMA by radioligands in non-prostate disease—current status and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):860–877.
26. Denmeade SR, Mhaka AM, Rosen DM et al. Engineering a prostate-specific membrane antigen-activated tumor endothelial cell prodrug for cancer therapy. *Sci Transl Med.* 2012;4(140):140ra86.

27. Pyka T, Weirich G, Einspieler I et al.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-NBED-CC PET for differential diagnosis of suggestive lung lesions in patients with prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(3):367–71.

28. Wang HL, Wang SS, Song WH et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in lung cancer cells and tumor neovasculature endothelial cells and its clinical significance. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125924.

#### **Информация об авторах:**

Пойда Михаил Дмитриевич, лаборант-исследователь Научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики института онкологии и гематологии, клинический ординатор второго года по специальности «Радиология», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник Научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики института онкологии и гематологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Станжевский Андрей Алексеевич, профессор курса радиологии кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; д.м.н., заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России.

#### **Author information:**

Poyda Michael D., a fellow of the Department of Nuclear Medicine and Theranostics Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

Ryzhkova Daria V., MD, PhD, professor, Researcher of the Department of Nuclear Medicine and Theranostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

Stanzhevsky Andrey A., a professor of the course of Nuclear Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; MD, PhD, deputy director of science, Federal State Budgetary Institution “Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technology” of the Ministry of Health of the Russian Federation.