

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-71-81

УДК: 616-006-073.916

Для цитирования: Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чернов В.И. Диагностические радиофармацевтические препараты на основе производных глюкозы в современной онкологической практике. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 71–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-71-81.

For citation: Zeltchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Chernov V.I. Radiopharmaceuticals based on the glucose derivatives for tumor diagnosis. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 71–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-71-81.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗЫ В СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Р.В. Зельчан¹, А.А. Медведева¹, И.Г. Синилкин¹, О.Д. Брагина¹,
В.И. Чернов^{1,2}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: r.zelchan@yandex.ru¹

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: chernov@tnimc.ru²

Аннотация

Цель исследования – анализ имеющихся на сегодняшний день литературных данных об эффективности применения диагностических радиофармацевтических препаратов на основе меченных радиоактивными изотопами производных глюкозы в визуализации злокачественных новообразований различных локализаций. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health и РИНЦ, включались публикации с 2000 по 2016 г. Из 900 источников в обзор были включены 58 наиболее полных и фундаментальных трудов в области ядерной медицины. **Результаты.** В настоящее время в онкологии достаточно широко используется диагностический радиофармацевтический препарат на основе меченой фтором-18 производной глюкозы – 18F-дезоксиглюкоза (18F-ФДГ). Применение указанного радиофармпрепарата доказало свою эффективность в визуализации злокачественных новообразований различных локализаций, оценке распространенности опухолевого процесса и оценке эффективности проводимого лечения. При этом в мире идет поиск новых, более специфичных и эффективных радиофармпрепаратов для визуализации опухолевой ткани. Достаточно много трудов посвящено разработке радиофармацевтических препаратов на основе меченных технецием-99m производных глюкозы для визуализации опухолевой ткани. Значительных результатов в этой области достигли отечественные исследователи, разрабатывающие оригинальные препараты для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. **Заключение.** Несмотря на широкое распространение в мире технологий позитронно-эмиссионной томографии, доказавшей свою эффективность, у специалистов по-прежнему остается большой интерес к радиофармацевтическим препаратам на основе технеция-99m. Анализ литературы свидетельствует о том, что появление диагностического радиофармацевтического препарата на основе меченой технецием-99m производной глюкозы поможет повысить доступность методов ядерной медицины и их эффективность.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, радиофармпрепараты, производные глюкозы, технеций-99m, фтордезоксиглюкоза.

Ранняя диагностика злокачественных новообразований остается одной из наиболее актуальных задач современной медицины, поскольку позволяет своевременно оказать высокотехнологичную помощь пациенту. В отличие от большинства диагностических методик, используемых в онкологии, методы ядерной медицины позволяют оценить не столько структурные изменения в том или ином

оргane, сколько выявить особенности метаболических процессов в опухолях и окружающих тканях. Использование радионуклидных методик позволяет получать дополнительную информацию о распространенности опухолевого процесса и производить правильное стадирование заболевания. Кроме того, методы ядерной медицины стали незаменимы при изучении реакции опухолевой

ткани на проводимое лечение и в процессе динамического наблюдения за пациентами.

Все имеющиеся на сегодняшний день радиофармпрепараты (РФП), применяемые для диагностики опухолей в ядерной медицине, можно условно разделить на следующие группы:

- РФП, способные накапливаться в тканях, окружающих опухоль: в интактных тканях; в тканях, подверженных неспецифическим изменениям со стороны опухоли.

- РФП, тропные к мембранам опухолевых клеток: по реакции «антиген-антитело»; по механизму точечной рецепции.

- РФП, проникающие в опухолевые клетки, делятся на специфические и на неспецифические.

К неспецифическим РФП, проникающим в опухолевые клетки, относится и один из наиболее распространенных в мире радиофармацевтических препаратов на основе производной глюкозы с позитронизлучающим радионуклидом – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). Исследование с этим препаратом позволяет с высокой чувствительностью выявлять самые разнообразные злокачественные новообразования. Аккумуляция ^{18}F -ФДГ в клетке прямо пропорциональна эффективности функционирования белкового переносчика глюкозы и коррелирует с активностью гексокиназы II – фермента, реализующего обмен гидроксильной группы глюкозы на фосфатный комплекс АТФ. Фосфорилированный метаболит ^{18}F -фтордезоксиглюкозы теряет способность к транспорту через мембрану клетки и остается интрацеллюлярно. Высокое соотношение концентрации РФП «опухоль/фон» достигается за счет заметно более высокой активности гексокиназы II в малигнизированных клетках [1].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ проводится для оценки эффективности лечения злокачественных новообразований, определения их распространенности (стадирования), а также для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей или их рецидивов от доброкачественных и неопухолевых процессов [2–4]. Особое значение это имеет в ситуациях, когда на фоне проведенного комбинированного лечения классические рентгенологические методики не позволяют с уверенностью высказаться о характере изменений в том или ином органе. С помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ удается выявлять злокачественные опухоли практически любой локализации, однако не все виды новообразований обладают повышенным гликолизом, например, опухоли нейроэндокринной природы, злокачественные опухоли почек, предстательной железы, а также костные метастазы могут иметь относительно низкий уровень гликолиза и примерно в 50 % случаев не визуализируются при ПЭТ- ^{18}F -ФДГ. Тем не менее для диагностики большинства опухолей ПЭТ с ^{18}F -ФДГ характеризуется достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности.

Рассмотрим основные локализации, при которых была доказана эффективность применения меченных радионуклидами производных глюкозы. Рак молочной железы (РМЖ) характеризуется высокой гликолитической активностью, что обуславливает интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани. При этом уровень гликолиза, а, следовательно, и гиперфиксации ^{18}F -ФДГ зависит от гистологической формы первичного опухолевого очага. Кроме того, выявлена прямая корреляция между интенсивностью накопления ^{18}F -ФДГ, определенной по величине SUV или индексу накопления (ИН), и степенью злокачественности опухоли [5]. В зарубежной литературе большое внимание уделяется изучению зависимости захвата ^{18}F -ФДГ клетками РМЖ от уровня экспрессии гена p53. Кроме того, немутантный ген p53 подавляет экспрессию генов, ответственных за синтез GLUT₁ и GLUT₄ рецепторов, число которых детерминирует захват ^{18}F -ФДГ опухолевыми клетками. Полученная возможность изучения этих явлений играет огромную роль в исследовании процессов формирования лекарственной резистентности РМЖ. Kubota et al. [6] описали случай очагового накопления ^{18}F -ФДГ у больной РМЖ. В последующем пилотном исследовании, выполненном у 12 пациенток с гистологически подтвержденным РМЖ, была показана высокая информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, у всех больных размер опухоли превышал 3 см. Более поздние исследования, проведенные на значительной группе пациентов (n=124), подтвердили, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является высокоинформативным методом выявления первичного опухолевого очага при РМЖ. Чувствительность метода составила 92 %, специфичность – 94 %, диагностическая точность – 92 %. В выявлении регионарных метастазов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также оказалась весьма эффективна. Одной из первых работ, посвященных возможностям использования ПЭТ с глюкозой, меченной ^{18}F , для диагностики регионарных метастазов у больных РМЖ, было исследование Tse et al. (1992). Дальнейшие исследования, выполненные на большем клиническом материале, свидетельствуют о высокой информативности метода в выявлении регионарных метастазов РМЖ. Чувствительность метода в диагностике метастатического поражения подмышечных, подключичных и парастеральных лимфоузлов варьирует в пределах 85–95 %, специфичность – 66–100 %, диагностическая точность – 74–94 %. При этом ПЭТ является более информативным методом в выявлении подключичных и подмышечных лимфатических узлов, по сравнению с другими методами лучевой визуализации [7]. Важно отметить, что информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении регионарных метастазов сопоставима с диагностической точностью биопсии сторожевых лимфатических узлов [8]. Как известно, точность стадирования РМЖ позволяет

оптимизировать тактику проводимого лечения. Большинство авторов свидетельствуют о том, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ всего тела дает возможность получить достоверную информацию о распространенности РМЖ в рамках одного сканирования. К настоящему времени подтверждена эффективность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оценки результатов противоопухолевого лечения. При ПЭТ с ^{18}F -ФДГ после полиохиомиотерапии захват РФП в области первичного опухолевого очага снижался более чем в 2 раза. В среднем на 50–78 % происходит снижение накопления ^{18}F -ФДГ после лечения [9]. Чувствительность метода в оценке эффективности терапии составляет 90 %, специфичность – 74 %.

Злокачественные опухоли органов головы и шеи также характеризуются высоким метаболизмом глюкозы, поэтому ПЭТ-диагностика осуществляется с помощью ^{18}F -ФДГ. Для корректной интерпретации изображений органов шеи следует помнить особенности физиологического распределения ^{18}F -ФДГ в этой области. В норме отмечается повышенное накопление РФП в лимфатической ткани кольца Вальдеера, в подчелюстных слюнных железах, а также в поперечно-полосатой мускулатуре орбиты, лицевого черепа, языка, шеи, гортани. Рядом авторов установлена высокая диагностическая точность ПЭТ при определении первичного опухолевого очага и метастазов в регионарные лимфатические узлы при плоскоклеточном раке. Кроме того, отмечено, что прогноз заболевания и выбор тактики лечения зависят от уровня метаболической активности опухоли. Высокое накопление ^{18}F -ФДГ в первичном опухолевом очаге предопределяет назначение комбинированной терапии [10]. Кроме того, результаты исследований указывают на преимущества ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, по сравнению с традиционными методами лучевой визуализации, в диагностике местного рецидива опухолей головы и шеи [11, 12]. В частности, Lapela et al. показали, что в диагностике рецидивов чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ составила 88 %, специфичность – 86 % [13]. По данным других авторов, чувствительность и специфичность метода в диагностике рецидивов данной локализации составили 100 и 93 % соответственно, при этом информативность традиционных методов существенно уступала ПЭТ-исследованию по обоим показателям (38 и 85 %). В ранних работах было продемонстрировано превосходство ПЭТ по показателю диагностической точности относительно КТ и физикальных методов исследования (89 % против 85 и 81 %). Литературные сведения, касающиеся вопроса ПЭТ-диагностики отдаленных метастазов рака органов головы и шеи, немногочисленны, однако авторы единодушно высказываются в пользу высокой диагностической эффективности метода [14].

Достаточно широкое применение производные глюкозы, меченные ^{18}F , нашли в диагностике злокачественных опухолей органов пищеварения. Чув-

ствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рака желудка (РЖ) во многом зависит от распространенности процесса. Так, при опухолях размером до 2–4 см чувствительность метода не превышает 61 %, при РЖ размером 4 см и более может достигать 86 %. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике регионарных метастазов невелика и составляет 22 %. В то же время специфичность метода может достигать 97 %.

Роль позитронной томографии в диагностике рака поджелудочной железы (РПЖ) крайне велика. В первую очередь, это связано с высокой чувствительностью ПЭТ в диагностике РПЖ (94 %), что в значительной степени превышает таковую при КТ и МРТ – 71 и 88 % соответственно [15]. Диагностическая точность ПЭТ в определении метастатического поражения печени и отдаленных лимфоузлов варьирует в пределах 89–94 %. Диагностическая точность метода в выявлении ранних признаков локального рецидива заболевания составляет 96 %. В связи с этим большим РПЖ с высоким уровнем онкомаркеров в сыворотке крови в послеоперационном периоде, при отсутствии достоверных признаков прогрессирования заболевания по данным УЗИ, КТ или МРТ, исследование всего тела с помощью ПЭТ следует выполнять каждые 3 мес [16].

Позитронная эмиссионная томография печени с ^{18}F -ФДГ является важным и необходимым дополнительным методом лучевой визуализации и дифференциальной диагностики. Однако ввиду особенностей накопления и выведения производных глюкозы в гепатоцитах ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявить только 50–70 % гепатоцеллюлярных карцином, как правило, низкой и умеренной степени дифференцировки. Однако данный вид исследования обладает высокой чувствительностью (90–100 %) в отношении других злокачественных опухолей печени. Например, в диагностике холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) отмечена высокая (80–96 %) информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, что связано с активной гиперфиксацией РФП в очагах ХЦР. Y. Kim et al. [17] показали, что ПЭТ является наиболее информативным при узловой форме ХЦР (чувствительность до 96 %). При инфильтративной форме заболевания возможности метода ограничены.

Чувствительность ПЭТ в диагностике рака пищевода (РП), по данным различных авторов, варьирует в пределах 77–100 %. Чувствительность ПЭТ в определении метастатического поражения регионарных лимфоузлов при РП зависит от стадии заболевания по критерию Т и составляет 22–94 %, специфичность – 78–100 % [18]. Диагностическая точность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в определении локального рецидива заболевания составляет 91–96 %.

Диагностическая точность ПЭТ в определении колоректального рака (КРР), как правило, зависит от размера первичной опухоли. Так, чувствитель-

ность метода в диагностике поздних стадий (T_3 и T_4) заболевания может достигать 92 %. Вместе с тем на начальных этапах опухолевого процесса данный показатель не превышает 56–64 % [19]. Наиболее распространенными причинами ложноотрицательных результатов являются небольшой размер патологического образования и гипометаболизм ^{18}F -ФДГ в злокачественных образованиях некоторых морфологических типов. Так, при выявлении высокодифференцированной и муцинозной аденокарцином чувствительность ПЭТ не превышает 58 %, что требует осторожного подхода к интерпретации отрицательных данных ПЭТ при указанных гистологических вариантах. Специфичность метода в диагностике КРР относительно невысока и варьирует в пределах 66–71 %. Роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в оценке состояния лимфатических узлов у больных КРР неоднозначна, а информативность метода целиком зависит от анатомического расположения лимфоузла. Чувствительность ПЭТ в диагностике метастатического поражения лимфоузлов первого порядка не превышает 29 %, специфичность достигает 96 % и является надежным предиктором степени злокачественности опухоли. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в диагностике отдаленных метастазов КРР является высокоинформативным методом [20]. Исследование всего тела позволяет у 23 % больных изменить стадию заболевания вследствие определения дополнительных метастатических очагов. При этом диагностическая точность ПЭТ в выявлении метастатических изменений легких, печени и лимфатических узлов варьирует в пределах 88–96 %.

Роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рака легкого (РЛ) неоднозначна. Основная причина диагностических проблем – отсутствие патогномичных ПЭТ-признаков, позволяющих разграничить опухолевое поражение и воспалительные изменения [21]. По данным М.К. Gould et al. [22], которые провели метаанализ 1474 объемных образований легких, чувствительность метода составляет 96 %, а специфичность – только 74 %. Результаты других исследователей свидетельствуют о том, что чувствительность метода варьирует в пределах 82–100 %, специфичность – 63–90 %. При этом роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в оценке распространенности рака легкого крайне велика. Ряд исследований указывают на преимущества ПЭТ по сравнению с КТ в диагностике метастатического поражения бронхопальмональных и медиастинальных лимфоузлов. Чувствительность КТ составляет 60 %, специфичность – 77 %, диагностическая точность – 65 %, тогда как чувствительность ПЭТ определяется на уровне 85–90 %, специфичность – 81–100 % [22]. Кроме того, авторы подчеркивают, что высокое отрицательное прогностическое значение метода (≈ 93 %) в диагностике метастатического поражения лимфоузлов корня легкого позволяет не прово-

дить медиастиноскопию. В 25–40 % случаев ПЭТ позволяет изменить стадию заболевания [23].

Огромное значение сегодня имеет ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике злокачественных опухолей мочевого пузыря. Однако существует ряд особенностей, которые следует учитывать при использовании производных глюкозы для визуализации той или иной опухоли. Установлено, что применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для раннего выявления первичного опухолевого узла у больных раком предстательной железы малоэффективно, чувствительность метода составляет 65 % [24]. Это отчасти связано с тем, что ткань аденокарциномы предстательной железы чаще всего сохраняет низкую интенсивность углеводного обмена, что проявляется умеренным захватом ^{18}F -ФДГ злокачественными клетками. Еще одна из проблем ПЭТ-визуализации новообразований предстательной железы связана с экскрецией ^{18}F -ФДГ почками и, как следствие, высоким накоплением РФП в мочевом пузыре. В визуализации регионарных метастазов, по данным разных авторов, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также продемонстрировала весьма скромные результаты. Чувствительность метода не превышает 50 %, специфичность – 90 %. Сведения, касающиеся возможностей ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики отдаленных метастазов РПЖ, противоречивы. Как правило, при ПЭТ отдаленные метастазы выявляются у 50 % больных с уровнем PSA выше 4 нг/мл и только у 4 % пациентов с низким уровнем PSA.

Сведения литературы об информативности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рака почки немногочисленны и крайне противоречивы. Некоторые авторы считают, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ достаточно эффективна в визуализации как первичной опухоли, так и местного рецидива при почечно-клеточном раке [25]. В некоторых случаях была установлена одинаковая степень интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевом узле и неизменной паренхиме почки. Ramdave et al. [25] сопоставляли результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и компьютерной томографии при почечно-клеточном раке. Диагностическая точность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и компьютерной томографии была одинаковой и составляла 94 %. N. Aide et al. [26] определили весьма скромную чувствительность, но высокую специфичность ПЭТ с ФДГ при почечно-клеточном раке – 47 и 80 % соответственно. Сравнительный анализ чувствительности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (60 %) и компьютерной томографии с внутривенным контрастированием (92 %) убедительно доказал, что эффективнее компьютерная томография. Более высокая диагностическая информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ установлена в отношении регионарных и отдаленных метастазов: чувствительность и специфичность метода, по данным разных авторов, варьировали в пределах 63–77 % и 75–100 %, но при размерах лимфатических узлов более 1,7 мм [27]. Кроме того, выявлено преимущество ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, по сравнению с

остеосцинтиграфией, для диагностики костных метастазов. Чувствительность и специфичность метода в обнаружении остеолитических метастазов составляли 77 и 100 % [28].

Следующей локализацией, при которой успешно применяется ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, является рак яичка. Методика эффективно используется как для выявления первичного опухолевого очага, так и для определения рецидива заболевания, оценки распространенности и эффективности проводимого лечения [29]. Высокая аккумуляция ^{18}F -ФДГ отмечена у пациентов с несеминомными опухолями яичка, тогда как при диагностике семинома и тератом накопление РФП в опухоли было значительно ниже [30]. Следует отметить, что умеренная гиперфиксация ^{18}F -ФДГ в ткани яичек наблюдается у здоровых лиц, особенно молодого возраста. Этот феномен объясняется процессом сперматогенеза. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ также успешно применяется для оценки распространенности метастатического поражения. Доказано диагностическое преимущество метода в определении метастазов рака яичка перед традиционными лучевыми технологиями. Однако в исследовании Cremerius et al. [31] информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и КТ в выявлении метастатического поражения лимфоузлов оказалась одинаковой. Следует отметить одно важное преимущество ПЭТ при данной локализации. Только применение этого метода дает возможность точно определить жизнеспособность ткани яичка и опухолевых элементов после химиолучевого лечения, когда объемное образование структурно сохраняется, что снижает количество неоправданных хирургических вмешательств.

Также эффективность применения производных глюкозы продемонстрирована и при гинекологическом раке. В исследовании K. Grit et al. [32] показан высокий уровень аккумуляция ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли, причем показатели метаболической активности при различных гистологических типах рака существенно не различались. Уровень аккумуляции ^{18}F -ФДГ в первичном очаге соотносится с прогнозом заболевания. В работе H.J. Jang et al. [33] сообщается, что высокая метаболическая активность опухоли отрицательно влияет на продолжительность жизни больных с плоскоклеточным раком шейки матки. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ обладает высокой информативностью и в диагностике рецидива заболевания, чувствительность и специфичность метода составляют 80–90,3 % и 76,1–100 % соответственно [34]. Еще одним важным моментом является то, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет определить локализацию опухолевого процесса у больных с высоким титром SCC-антигена и отрицательными результатами компьютерной или магнитно-резонансной томографии с точностью 94 % [35]. Метаанализ результатов 15 исследований, посвященных изуче-

нию диагностической точности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при стадировании рака шейки матки, определил чувствительность и специфичность по оценке метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов, равную 84 и 95 %, лимфатических узлов таза – 79 и 99 % соответственно [36]. Анализ немногочисленных литературных источников по проблеме ПЭТ-диагностики рака эндометрия свидетельствует о высокой эффективности метода при стадировании заболевания, ранней диагностике рецидивов и оценке результатов лечения. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с чувствительностью 96 % позволяет диагностировать рецидив рака эндометрия, в том числе при отсутствии клинико-инструментальных признаков заболевания [37]. Доказано диагностическое превосходство ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (точность – 93 %) над традиционными методами лучевой визуализации (точность – 85 %) и методами биохимической диагностики рецидива рака тела матки (точность – 83 %) [38].

Огромное значение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ имеет в диагностике лимфопролиферативных заболеваний. Метод нашел применение для стадирования опухолевого процесса, оценки эффективности лечения, в том числе на ранних этапах терапии, диагностики рецидивов, определения прогноза и планирования лучевой терапии заболевания [39]. По данным различных авторов, чувствительность ПЭТ при диффузной В-клеточной лимфоме может достигать 100 %, лимфоме Ходжкина и фолликулярной лимфоме – 98 %, лимфомах зоны мантии – 67 %, периферической Т-клеточной лимфоме – 40 %, миеломной болезни – 95 %. При лимфомах желудочно-кишечного тракта данный показатель, как правило, не превышает 57–64 % [40–42]. Для определения эффективности ПЭТ в диагностике злокачественного поражения костного мозга E.E. Pakos et al. [43] провели метаанализ 13 опубликованных исследований. По их данным, чувствительность ПЭТ в выявлении злокачественного поражения костного мозга у больных лимфомами варьировала в пределах 51–95 %, специфичность – 67–89 %. При этом наибольшая чувствительность (до 76 %) ПЭТ наблюдалась при лимфоме Ходжкина, а также диффузной крупноклеточной лимфоме и лимфоме Беркитта. При фолликулярной лимфоме, лимфоме мантийной зоны, а также MALT-лимфоме и лимфоме из малых лимфоцитов данный показатель не превышал 30 %. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении злокачественного поражения селезенки превышает данный показатель при КТ в 2 раза и составляет 100 %. При этом специфичность ПЭТ и КТ практически одинакова – 57 % [44]. Однако данные других авторов свидетельствуют о том, что специфичность ПЭТ в диагностике злокачественного поражения селезенки в 1,5 раза выше, чем при КТ, составляя 89 % [45]. Неплохие результаты получены при использовании данного метода для оценки эффективности лечения лимфопролифера-

тивных заболеваний. При хорошем ответе опухоли на лечение снижение показателя SUV наблюдается на 2–5-е сут терапии и сохраняется вплоть до ее окончания. При этом чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ варьирует в пределах 79 %, специфичность – 92 %, диагностическая точность – 85 % [46].

Несмотря на высокую диагностическую информативность ПЭТ с использованием ^{18}F -ФДГ, широкое применение этого метода в России ограничено из-за его высокой стоимости, а также малого количества ПЭТ-центров. Так, стоимость одного исследования колеблется от 40 тыс. рублей и выше в зависимости от исследуемой области, а ориентировочная стоимость строительства ПЭТ-центра составляет около 1 млрд рублей. В данное время в России реально функционируют 11 центров позитронно-эмиссионной томографии. Однако наряду с небольшим количеством ПЭТ-центров в стране существует более 200 отделений радиоизотопной диагностики, оснащенных ОФЭКТ-сканерами (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). В связи с этим в мировой ядерной медицине ведутся исследования, направленные на создание альтернативных ^{18}F -ФДГ радиофармпрепаратов.

Известны работы [47], где в качестве замены ^{18}F -ФДГ предлагаются препараты нефторированных производных сахара, содержащих то или иное производное и апротонный растворитель. При этом термин «нефторированное производное сахара» относится к полисахариду, олигосахариду, дисахариду или моносахариду, в котором одна из групп ОН заменена уходящей группой. Указанные нефторированные производные представляют собой подходящие производные моносахаридов, таких как глюкоза, фруктоза, рибоза, арабиноза, манноза или галактоза. К числу близких нефторированных аналогов ^{18}F -ФДГ относится 6-дезоксиглюкоза (6-DIG), меченная ^{125}I , которая используется для оценки транспорта глюкозы. Препарат был получен обычным дезацетилированием метоксида натрия 6-дезоксиглюкозы, которая является достаточно доступной [47]. Еще одним аналогом глюкозы является радиоактивный индикатор 3-О-метил-D-глюкоза (3-OMG), который также используется для оценки транспорта глюкозы за счет его высокого клеточного метаболизма. Вместе с тем использование этого индикатора ограничено, так как он маркирован ^{11}C , который имеет очень короткий период полураспада ($T_{1/2}=20$ мин), что объясняет небольшое количество исследований по изучению этого препарата. Проведен синтез и исследовано биологическое распределение еще одного аналога фтордезоксиглюкозы – 2-фторо-2-[^{123}I] йодо-маннозы (FIM) [48]. После радиоiodирования конечный продукт был устойчив в пробирке в течение 24 ч, однако в крови мышей наблюдалось

быстрое деиодирование ^{123}I -FIM, обусловленное высокой восприимчивостью к йоду желудка и щитовидной железы. В результате был сделан вывод, что йодированный продукт, в силу своей неустойчивости, не является подходящим метаболитическим маркером для проведения исследований в организме. К такому же выводу пришли при изучении биологического распределения 2-йод- ^{123}I -меченных ацетатов D-глюкозы, приготовленных в качестве транспортеров глюкозы [49].

Наиболее часто используемым радионуклидом для ОФЭКТ является $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [50]. Востребованность $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обусловлена, в первую очередь, его ядерно-физическими характеристиками: относительно коротким периодом полураспада, равным 6,02 ч, и энергией гамма-излучения 0,1405 МэВ, – обеспечивающими малую экспозиционную дозу и, вместе с тем, достаточную проникающую способность для проведения радиометрических измерений. Кроме того, химические свойства Tc позволяют получать различные простые и сложные комплексные соединения, используемые в медицине. Главным достоинством РФП на основе производных глюкозы, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, является то, что визуализация опухоли может быть произведена с помощью гамма-камеры, что значительно снижает стоимость процедуры. Использование РФП на основе глюкозы позволит изучать биохимические процессы организма на молекулярном уровне за счет включения производных глюкозы в метаболические процессы, проходящие в организме и получать информацию, не уступающую полученной ПЭТ-исследованиями. Создание новых РФП на основе производных глюкозы, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, позволит увеличить количество высокоинформативных диагностических исследований в онкологии.

Основные проблемы, с которыми сталкиваются исследователи при получении более доступных и удобных для широкого круга пользователей меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ производных глюкозы, связаны с химическими свойствами этого радионуклида. В отличие от РФП на основе таких изотопов, как ^{123}I и ^{18}F , которые могут быть получены в результате окислительно-восстановительных реакций или реакций нуклеофильного замещения с лигандом, радиофармпрепараты с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обычно получают только через координационную связь с определенным лигандом, что является гораздо более трудным. Тем более что глюкоза имеет в молекуле только кислород и атомы углерода, и здесь сложно сформировать устойчивую координационную связь с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Решением указанной проблемы является введение в молекулу производных глюкозы азота или серы. При этом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в степени окисления +5 выступает в качестве донора электронов и может образовывать координационные связи с этими атомами. Показано, что комплексы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с такими производными глюкозы могут быть использованы для визуализации опухоли с помощью гамма-камеры

[51]. Исследование является относительно недорогим по сравнению с ^{18}F -ФДГ и ПЭТ-камерой. Для меченых радиоактивным изотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ авторами были испытаны производные глюкозы, которые сохраняют биохимические свойства глюкозы и содержат атомы азота или серы. Предпочтение было отдано производным: 1-тио-D-глюкозе, 5-тио-D-глюкозе, глюкозамину, а также их солям или гидратам, в частности. Меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ комплексы производных глюкозы имели радиохимическую чистоту (РХЧ) 98 % и более. Примерно такие же показатели РХЧ были достигнуты при смешивании 10 мг 5-тио-D-глюкозы с натрием пертехнетатом, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (1,853,7 Гбк) в присутствии 0,01 мг хлорида олова (II) и последующей 30-минутной инкубации смеси при комнатной температуре [52]. Испытания полученного препарата на кроликах показали, что его связывание с белками достигает 32 %. Это является благоприятным фактором для обнаружения поражений. Хорошие результаты получены при введении радиоактивной метки $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и при предварительном биологическом тестировании диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТРА) дезоксиглюкозы (DG) [53]. Хорошее качество изображений опухолей методом ОФЭКТ наблюдается также при использовании меченого аналога глюкозы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкоарат [54]. При исследовании фармакокинетики $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченных 1-тио-бета-D-глюкозы 2,3,4,6-тетраацетат-аналоговых (Tc-TG) и ^{18}F -ФДГ показано, что оба индикатора интенсивно накапливаются в опухолях у мышей и быстро выводятся через почки, преимущественно накапливаясь в мочевом пузыре [55]. В эксперименте высокий уровень накопления в опухолях наблюдался при

введении меченого $^{99\text{m}}\text{Tc}$ аналога глюкозы – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -этилендиестин-дезоксиглюкозы (ECDG), который был получен в результате реакции этилендиестина с глюкозамином в присутствии связующего агента карбодимида [56].

В настоящее время на базе Томского НИМЦ ведутся доклинические испытания нового препарата на основе меченой $^{99\text{m}}\text{Tc}$ производной глюкозы для визуализации злокачественных опухолей – « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкозы». Первые результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности его применения. Проведенные исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют функциональную пригодность нового радиофармпрепарата для визуализации опухолевой ткани [57, 58].

Таким образом, анализ литературы позволяет сделать вывод, что ядерная медицина продолжает поступательно развиваться. Продолжается поиск более специфичных и эффективных радиофармацевтических препаратов.

Источником финансирования исследования является Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» Соглашение о предоставлении субсидии от 23.10.2017, 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ, на выполнение научно-исследовательской работы по теме: «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEF160117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев А.Я. Биологическая химия. М., 2004. 566.
2. Bertagna F., Treglia G., Baiocchi G. L., Giubbini R. F18-FDG-PET/CT for evaluation of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): a review of the literature. *Jpn J Radiol.* 2013; 31 (4): 229–36. doi: 10.1007/s11604-012-0176-2.
3. Pauwels E.K.J., Coumou A.W., Kostkiewicz M., Kairemo K. [18F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Oncology: Initial Staging and Evaluation of Cancer Therapy. *Med Princ Pract.* 2013; 22 (5): 427–37. doi: 10.1159/000346303.
4. Zhang L., Wang Y., Lei J., Tian J., Zhai Y. Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2013 Sep; 54 (7): 770–7. doi: 10.1177/0284185113481594.
5. Groheux D., Giachetti S., Moretti J.L., Porcher R., Espié M., Lehmann-Che J., de Roquancourt A., Hamy A.S., Cuvier C., Vercellino L., Hindie E. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Mar; 38 (3): 426–35. doi: 10.1007/s00259-010-1640-9.
6. Kubota K., Matsuzawa T., Amemiya A., Kondo M., Fujiwara T., Watanuki S., Ito M., Ido T.J. Imaging of breast cancer with [18F]fluoro-deoxyglucose and positron emission tomogram. *J Comput Assist Tomogr.* 1989 Nov-Dec; 13 (6): 1097–8.
7. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г. Сравнение результатов маммоцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в планарном и томографическом режимах. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2008; 53 (5): 51–60.
8. Koelen B.B., Valdés Olmos R.A., Elkhuisen P.H., Vogel W.V., Vrancken Peeters, M.-J.T.F.D., Rodenhuis S., Rutgers E.J.T. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Aug; 135 (1): 231–40. doi: 10.1007/s10549-012-2179-1.
9. Riegger C., Herrmann J., Nagarajah J., Hecktor J., Kuemmel S., Oterbach F., Heusner T.A. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 May; 39 (5): 852–63. doi: 10.1007/s00259-012-2077-0.
10. Allal A.S., Dulguerov P., Allaoua M., Haeggeli C.A., El Ghazi E.A., Lehmann W., Slosman D.O. Standardized Uptake Value of 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose in Predicting Outcome in Head and Neck Carcinomas Treated by Radiotherapy With or Without Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (5): 1398–1404. doi:10.1200/jco.20.5.1398.
11. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А., Синилкин И.Г., Чижевская С.Ю., Суркова П.В., Чойнзонов Е.Л. Применение гамма-сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2011; 56 (2): 38–43.
12. Gao S., Li S., Yang X., Tang Q. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncol.* 2014 Mar; 50 (3): 163–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.002.
13. Lapela M., Grénman R., Kurki T., Joensuu H., Leskinen S., Lindholm P., Haaparanta M., Ruotsalainen U., Minn H. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1995; 197 (1): 205–211. doi:10.1148/radiology.197.1.7568825
14. Carlson E.R., Schaefferkoetter J., Townsend D., McCoy J.M., Campbell P.D., Long M. The Use of Multiple Time Point Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients With Oral/Head and Neck Cancer Does Not Predictably Identify Metastatic Cervical Lymph Nodes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Jan; 71 (1): 162–77. doi: 10.1016/j.joms.2012.03.028.
15. Javery O., Shyn P., Mortelet K. FDG PET or PET/CT in patients with pancreatic cancer: when does it add to diagnostic CT or MRI? *Clinical Imaging.* 2013; 37 (2): 295–301. doi:10.1016/j.clinimag.2012.07.005.

16. Xu H.-X., Chen T., Wang W.-Q., Wu C.-T., Liu C., Long J., Yu X.-J. Metabolic tumour burden assessed by 18F-FDG PET/CT associated with serum CA19-9 predicts pancreatic cancer outcome after resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jun; 41 (6): 1093–102. doi: 10.1007/s00259-014-2688-8.
17. Kim Y.-J., Yun M., Lee W.J., Kim K.S., Lee J.D. Usefulness of 18 F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30 (11): 1467–1472. doi:10.1007/s00259-003-1297-8
18. Sun G., Tian J., Gorospe E.C., Johnson G.B., Hunt C.H., Lutzke L.S., Wang K.K. Utility of baseline positron emission tomography with computed tomography for predicting endoscopic resectability and survival outcomes in patients with early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28 (6): 975–981. doi:10.1111/jgh.12148.
19. Kamel I.R., Cohade C., Neyman E., Fishman E.K., Wahl R.L. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. *Abdominal Imaging*. 2004; 29 (6): 663–668. doi:10.1007/s00261-003-0163-2.
20. Bonanni L., de' Liguori Carino N., Deshpande R., Ammori B.J., Sherlock D.J., Valle J.W., O'Reilly D.A. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 2014; 40 (5): 545–550. doi:10.1016/j.ejso.2013.12.023
21. Stone W.Z., Wymer D.C., Canales B.K. Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Imaging for Adrenal Masses in Patients with Lung Cancer: Review and Diagnostic Algorithm. *J Endourol*. 2014 Jan; 28 (1): 104–11. doi: 10.1089/end.2013.0380.
22. Gould M.K., Maclean C.C., Kuschner W.G., Rydzak C.E., Owens D.K. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions. *JAMA*. 2001; 285 (7): 914–24. doi:10.1001/jama.285.7.914.
23. Tandberg D.J., Gee N.G., Chino J.P., D'Amico T.A., Ready N.E., Coleman R.E., Kelsey C.R. Are discordant positron emission tomography and pathological assessments of the mediastinum in non-small cell lung cancer significant? *J Thor Cardiovasc Surg*. 2013; 146 (4): 796–801. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.05.027
24. Hoh C., Figlin R., Belldegrun A. Evaluation of renal cell carcinoma with whole body FDG PET. *J Nucl Med*. 1996; 37: 141–147.
25. Ramdave S., Thomas G.W., Berlangieri S.U., Bolton D.M., Davis I., Danguy H.T., Macgregor D., Scott A.M. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001; 166: 825–830.
26. Aide N., Cappele O., Bottet P., Bensadoun H., Regeasse A., Comoz F., Agostini D. Efficiency of [18F] FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: 1236–45.
27. Kang D.E., White R.L., Zuger J.H., Sasser H.C., Teigland C.M. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004; 171: 1806–1809.
28. Seto E., Segall G.M., Terris M.K. Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan. *Urology*. 2000; 55: 286.
29. Albers P., Bender H., Yilmaz H., Schoeneich G., Biersack H.J., Mueller S.C. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology*. 1999; 53: 808–811.
30. Bajorin D.F., Herr H., Motzer R.J., Bosl G.J. Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Semin Oncol*. 1992; 19: 148–158.
31. Cremerius U., Effert P.J., Adam G., Sabri O., Zimmy M., Wagenknecht G., Jakse G., Buell U. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumour. *J Nucl Med*. 1998; 39: 815–822.
32. Kühnel G., Horn L.C., Fischer U., Hesse S., Seese A., Georgi P., Kluge R. 18F-FDG positronen-Emissions-Tomographie bei Zervixkarzinom: Erste Ergebnisse. *Zbl Gynecol*. 2001; 4: 123.
33. Jang H.J., Lee K.H., Kim Y.H. The role PET for predicting prognosis in squamous cell type uterine cervical carcinoma patients. *J. Nucl. Med*. 2002; 43 (3): 28P.
34. Bats A.S., Hugonnet F., Huchon C., Bensaid C., Pierquet-Ghazzar N., Faraggi M., Lécuru F. Prognostic significance of mediastinal 18F-FDG uptake in PET/CT in advanced ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Mar; 39 (3): 474–80. doi: 10.1007/s00259-011-1984-9.
35. Chang T.C., Law K.S., Hong J.H., Lai C.H., Ng K.K., Hsueh S., See L.C., Chang Y.C., Tsai C.S., Chou H.H., Huang K.G., Liou J.D., Lin C.T., Chao A., Chen M.Y., Wu T.I., Ma S.Y., Yen T.C. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer*. 2004; 101: 164–171.
36. Zhao Q., Feng Y., Mao X., Qie M. Prognostic value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or PET-computed tomography in cervical cancer: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Sep; 23 (7): 1184–90. doi: 10.1097/IGC.0b013e31829ee012.
37. Belhocine T., De Barys C., Hustinx R., Willems-Foidart J. Usefulness of (18F)-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29: 1132–1139.
38. Saga T., Higashi T., Ishimori T., Mameda M., Nakamoto Y., Mukai T., Fujita T., Togashi K., Yura S., Higuchi T., Kita M., Fujii S., Konishi J. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med*. 2003; 17: 197–203.
39. Buchmann L., Reinhardt M., Elsner K., Bunjes D., Altehoefer C., Finke J., Moser E., Glatting G., Kotzerke J., Guhlmann C.A., Schirrmeyer H., Reske S.N. 2-(Fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. *Cancer*. 2001; 91: 889–899.
40. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A., Chauvie S., Kostakoglu L., Gregianin M., Seymour J.F. The predictive role of interim Positron Emission Tomography on Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the 5-point scale interpretation criteria. *Haematologica*. 2014; 99: 1107–1113.
41. Luminari S., Biasoli I., Arcaini L., Versari A., Rusconi C., Merli F., Spina M., Ferreri A.J., Zinzani P.L., Gallamini A., Mastroratti S., Bocconini C., Gaidano G., D'Arco A.M., Di Raimondo F., Carella A.M., Santoro A., Musto P., Federico M. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: A retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2013 Aug; 24 (8): 2108–12. doi: 10.1093/annonc/mdt137.
42. Pellegrini C., Argnani L., Broccoli A., Stefoni V., Derenzini E., Gandolfi L., Casadei B., Maglie R., Pileri S., Zinzani P.L. Prognostic Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2014 Jul; 19 (7): 746–50. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0463.
43. Pakos E.E., Fotopoulos A.D., Ioannidis J.P. A FDG-PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46: 958–963.
44. Torizuka T., Nakamura F., Kanno T., Futatsubashi M., Yoshikawa E., Okada H., Kobayashi M., Ouchi Y. Early therapy monitoring with FDG PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 312–228.
45. Juweid M.E., Wiseman G.A., Vose J.M., Ritchie J.M., Menda Y., Wooldridge J.E., Mottaghy F.M., Rohren E.M., Blumstein N.M., Stolpen A., Link B.K., Reske S.N., Graham M.M., Cheson B.D. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated international workshop criteria and Fluorine 18F-Fuoreoxyglucose positron emission tomography. *J Med Oncol*. 2005; 23: 4652–61.
46. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S., Hutchings M., Kostakoglu L., Gregianin M., Meignan M., Malkowski B., Hofman M.S., Barrington S.F. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013 May; 54 (5): 683–90. doi: 10.2967/jnumed.112.110890.
47. Charronneau E., Mathieu J-P., Morin C. Large-scale synthesis and radiolabelling of 6-deoxy-6-iodo-D-glucose (6-DIG). *Appl Radioat Isot*. 1998; 49: 1605–1607.
48. Matte G., Adam M., Lyster D. Biological evaluation of 2-fluoro-2-[¹²⁵I]iodo-mannose (FIM). *Nucl Med Biol*. 2001; 28 (6): 679–682.
49. Brunet-Desruet M.D., Ghezzi C., Morin C., Comet M., Fagret D. Biological Evaluation of Two Iodine-123-Labeled D-Glucose Acetals Prepared as Glucose Transporter. *Nucl Med Biol*. 1998; 25 (5): 473–80.
50. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зелькин Р.В., Гольдберг В.Е. ЭКГ-синхронизирующая перфузионная томосцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-технетрилом в оценке острой и хронической кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2012; 57(4): 32–39.
51. Hee-Kyung Lee, Dae-Hyuk Moon, Jin-Sook Ryu. Radioisotope-labeled complexes of glucose derivatives and kits for the preparation thereof. Patent United States Pub. No.: 2003/0120046 A. 2003 Jun 26.
52. Ozker S.K., Collier B.D. Imaging methods and compositions. Patent United States Pub. No.: 06099822A. 2000.
53. Chen Y., Huang Z.W., He L., Zheng S.L., Li J.L., Qin D.L. Synthesis and evaluation of a technetium-99m-labeled diethylenetriaminepentaacetate-deoxyglucose complex ^{99m}Tc-DTPA-DG as a potential imaging modality for tumors. *Appl Radiat Isot*. 2006; 64 (3): 342–347.
54. Cheng D., Ruscowski M., Wang Y., Liu Y., Liu X., Hnatowich D. A Brief Evaluation of Tumor Imaging in Mice with ^{99m}Tc-glucarate Including a Comparison with 18F-FDG. *Curr Radiopharm*. 2011; 4 (1): 5–9.
55. Welling M.M., Alberto R. Performance of a ^{99m}Tc-labelled 1-thio-beta-D-glucose 2,3,4,6-tetra-acetate analogue in the detection of infections and tumours in mice: a comparison with [¹⁸F]FDG. *Nucl Med Commun*. 2010; 31 (3): 239–248.
56. Yang D.J., Kim C.G., Schechter N.R., Azhdarinia A., Yu D.F., Oh C.S., Bryant J.L., Won J.J., Kim E.E., Podoloff D.A. Imaging with

^{99m}Tc ECDG targeted at the multifunctional glucose transport system: feasibility study with rodents. *Radiology*. 2003; 226 (2): 465–473.

57. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Bragina O., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. 8th international sci-

entific conference on issues of physics and technology in science, industry and medicine. Tomsk, 01–03 June 2016. 012054.

58. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Скуридин В.С. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2015. Прил. 2. 45–47.

Поступила 4.12.17

Принята в печать 31.01.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-код: 2255-5282. Researcher ID: C-8597-2012. Scopus Author ID: 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Медведева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: medvedeva@tnimc.ru. SPIN-код: 9110-1730. Researcher ID: D-7455-2012. Scopus Author ID: 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7254-3474. Researcher ID: C-9282-2012. Scopus Author ID: 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

Брагина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918. Researcher ID: E-9732-2017. Scopus Author ID: 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: chernov@tnimc.ru. SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID: B-6789-2016. Scopus Author ID: 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON THE GLUCOSE DERIVATIVES FOR TUMOR DIAGNOSIS

R.V. Zeltchan¹, A.A. Medvedeva¹, I.G. Sinilkin¹, O.V. Bragina¹, V.J. Chernov^{1,2}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: r.zelchan@yandex.ru¹

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia²

30, Lenin Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: chernov@tnimc.ru²

Abstract

The purpose of the study was to review available literature on the efficacy of radiopharmaceuticals based on glucose derivatives labeled with radioactive isotopes for detection of various cancers. **Material and methods.** A systematic literature review was performed using the Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, EMBASE, and Global Health databases from 2000 to 2016. Out of 900 papers in the field of nuclear medicine, 58 were included into the review. **Results.** 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) has been approved to be a powerful imaging tool for the detection of various cancers as well as for the assessment of tumor extent and therapy response. There is a continuous search for new more specific and effective radiopharmaceuticals for visualization of tumor tissue. Many studies are devoted to the development of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled glucose derivatives for tumor visualization. Russian researches have made a significant progress in the development of imaging agents for single-photon emission computed tomography. **Conclusion.** Despite the widespread use of positron emission tomography technologies, which have proved to be effective, the specialists still have a great interest in radiopharmaceuticals based on technetium-99m. The literature review suggests that the emergence of a diagnostic radiopharmaceutical based on technetium-99m labeled glucose derivative will help to improve the availability of nuclear medicine methods and their effectiveness.

Key words: radionuclide diagnosis, radiopharmaceuticals, glucose derivatives, technetium-99m, fluorodeoxyglucose.

REFERENCES

- Nikolaev A.Ya. Biological chemistry. Moscow, 2004; 566. [in Russian]
- Bertagna F, Treglia G, Baiocchi G.L., Giubbini R. F18-FDG-PET/CT for evaluation of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): a review of the literature. *Jpn J Radiol.* 2013; 31 (4): 229–36. doi: 10.1007/s11604-012-0176-2.
- Pauwels E.K.J., Coumou A.W., Kostkiewicz M., Kairemo K. [18F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Oncology: Initial Staging and Evaluation of Cancer Therapy. *Med Princ Pract.* 2013; 22 (5): 427–37. doi: 10.1159/000346303.
- Zhang L., Wang Y., Lei J., Tian J., Zhai Y. Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2013 Sep; 54 (7): 770–7. doi: 10.1177/0284185113481594.
- Groheux D., Giacchetti S., Moretti J.L., Porcher R., Espié M., Lehmann-Che J., de Roquancourt A., Hamy A.S., Cuvier C., Vercellino L., Hindié E. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Mar; 38 (3): 426–35. doi: 10.1007/s00259-010-1640-9.
- Kubota K., Matsuzawa T., Amemiya A., Kondo M., Fujiwara T., Watanuki S., Ito M., Ido T.J. Imaging of breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomogram. *J Comput Assist Tomogr.* 1989 Nov-Dec; 13 (6): 1097–8.
- Titkaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Sinilkin I.G. Comparison of the results of mammoscintigraphy with 99mTc-technetrit in planar and tomographic regimes. *Medical radiology and radiation safety.* 2008. 53 (5): 51–60. [in Russian]
- Koolen B.B., Valdés Olmos R.A., Elkhuisen P.H., Vogel W.V., Vrancken Peeters, M.-J.T.F.D., Rodenhuis S., Rutgers E.J.T. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Aug; 135 (1): 231–40. doi: 10.1007/s10549-012-2179-1.
- Riegger C., Herrmann J., Nagarajah J., Hecktor J., Kuemmel S., Otterbach F., Heusner T.A. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 May; 39 (5): 852–63. doi: 10.1007/s00259-012-2077-0.
- Allal A.S., Dulguerov P., Allaoua M., Haeggeli C.A., El Ghazi E.A., Lehmann W., Slosman D.O. Standardized Uptake Value of 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose in Predicting Outcome in Head and Neck Carcinomas Treated by Radiotherapy With or Without Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (5): 1398–1404. doi:10.1200/jco.20.5.1398.
- Chernov V.I., Zel'chan R.V., Titkaya A.A., Sinilkin I.G., Chizhevskaya S.Yu., Surkova P.V., Choinzonov E.L. The use of gamma scintigraphy with 99mTc-technetrit in the complex diagnosis and evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for malignant tumors of the larynx and laryngopharynx. *Medical radiology and radiation safety.* 2011; 56 (2): 38–43. [in Russian]
- Gao S., Li S., Yang X., Tang Q. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncol.* 2014 Mar; 50 (3): 163–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.002.
- Lapela M., Grénman R., Kurki T., Joensuu H., Leskinen S., Lindholm P., Haaparanta M., Ruotsalainen U., Minn H. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1995; 197 (1): 205–211. doi:10.1148/radiology.197.1.7568825
- Carlson E.R., Schaefferkoetter J., Townsend D., McCoy J.M., Campbell P.D., Long M. The Use of Multiple Time Point Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients With Oral/Head and Neck Cancer Does Not Predictably Identify Metastatic Cervical Lymph Nodes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Jan; 71 (1): 162–77. doi: 10.1016/j.joms.2012.03.028.
- Javery O., Shyn P., Mortele K. FDG PET or PET/CT in patients with pancreatic cancer: when does it add to diagnostic CT or MRI? *Clinical Imaging.* 2013; 37 (2): 295–301. doi:10.1016/j.clinimag.2012.07.005
- Xu H.-X., Chen T., Wang W.-Q., Wu C.-T., Liu C., Long J., Yu X.-J. Metabolic tumour burden assessed by 18F-FDG PET/CT associated with serum CA19-9 predicts pancreatic cancer outcome after resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Jun; 41 (6): 1093–102. doi: 10.1007/s00259-014-2688-8.
- Kim Y.-J., Yun M., Lee W.J., Kim K.S., Lee J.D. Usefulness of 18 F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30 (11): 1467–1472. doi:10.1007/s00259-003-1297-8
- Sun G., Tian J., Gorospe E.C., Johnson G.B., Hunt C.H., Lutzke L.S., Wang K.K. Utility of baseline positron emission tomography with computed tomography for predicting endoscopic resectability and survival outcomes in patients with early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 (6): 975–981. doi:10.1111/jgh.12148.
- Kamel I.R., Cohade C., Neyman E., Fishman E.K., Wahl R.L. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. *Abdominal Imaging.* 2004; 29 (6): 663–668. doi:10.1007/s00261-003-0163-2.
- Bonanni L., de' Liguori Carino N., Deshpande R., Ammori B.J., Sherlock D.J., Valle J.W., O'Reilly D.A. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol (EJSO).* 2014; 40 (5): 545–550. doi:10.1016/j.ejso.2013.12.023
- Stone W.Z., Wymer D.C., Canales B.K. Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Imaging for Adrenal Masses in Patients with Lung Cancer: Review and Diagnostic Algorithm. *J Endourol.* 2014 Jan; 28 (1): 104–11. doi: 10.1089/end.2013.0380.
- Gould M.K., Maclean C.C., Kuschner W.G., Rydzak C.E., Owens D.K. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions. *JAMA.* 2001; 285 (7): 914–24. doi:10.1001/jama.285.7.914.
- Tandberg D.J., Gee N.G., Chino J.P., D'Amico T.A., Ready N.E., Coleman R.E., Kelsey C.R. Are discordant positron emission tomography and pathological assessments of the mediastinum in non-small cell lung cancer significant? *J Thor Cardiovasc Surg.* 2013; 146 (4): 796–801. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.05.027
- Hoh C., Figlin R., Belldgrun A. Evaluation of renal cell carcinoma with whole body FDG PET. *J Nucl Med.* 1996; 37: 141–147.
- Ramdave S., Thomas G.W., Berlangieri S.U., Bolton D.M., Davis I., Danguy H.T., Macgregor D., Scott A.M. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166: 825–830.
- Aide N., Cappele O., Botet P., Bensadoun H., Regeasse A., Comoz F., Agostini D. Efficiency of [18F] FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30: 1236–45.
- Kang D.E., White R.L., Zuger J.H., Sasser H.C., Teigland C.M. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004; 171: 1806–1809.
- Seto E., Segall G.M., Terris M.K. Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan. *Urology.* 2000; 55: 286.
- Albers P., Bender H., Yilmaz H., Schoeneich G., Biersack H.J., Mueller S.C. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology.* 1999; 53: 808–811.
- Bajorin D.F., Herr H., Motzer R.J., Bosl G.J. Current perspectives on the role of adjuvant surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Semin Oncol.* 1992; 19: 148–158.
- Cremerius U., Effert P.J., Adam G., Sabri O., Zimmy M., Wagenknecht G., Jakse G., Buell U. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumour. *J Nucl Med.* 1998; 39: 815–822.
- Kühnel G., Horn L.C., Fischer U., Hesse S., Seese A., Georgi P., Kluge R. 18F-FDG positronen-Emissions-Tomographie bei Zervixkarzinom: Erste Ergebnisse. *Zbl Gynaecol.* 2001; 4: 123.
- Jang H.J., Lee K.H., Kim Y.H. The role PET for predicting prognosis in squamous cell type uterine cervical carcinoma patients. *J. Nucl. Med.* 2002; 43 (3): 28P.
- Bats A.S., Hugonnet F., Huchon C., Bensaid C., Pierquet-Ghazzar N., Faraggi M., Lécuru F. Prognostic significance of mediastinal 18F-FDG uptake in PET/CT in advanced ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Mar; 39 (3): 474–80. doi: 10.1007/s00259-011-1984-9.
- Chang T.C., Law K.S., Hong J.H., Lai C.H., Ng K.K., Hsueh S., See L.C., Chang Y.C., Tsai C.S., Chou H.H., Huang K.G., Liou J.D., Lin C.T., Chao A., Chen M.Y., Wu T.I., Ma S.Y., Yen T.C. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer.* 2004; 101: 164–171.
- Zhao Q., Feng Y., Mao X., Qie M. Prognostic value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or PET-computed tomography in cervical cancer: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Sep; 23 (7): 1184–90. doi: 10.1097/IGC.0b013e31829ee012.
- Belhocine T., De Barys C., Hustinx R., Willems-Foidart J. Usefulness of (18F)-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29: 1132–1139.
- Saga T., Higashi T., Ishimori T., Mamede M., Nakamoto Y., Mukai T., Fujita T., Togashi K., Yura S., Higuchi T., Kita M., Fujii S., Konishi J. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med.* 2003; 17: 197–203.
- Buchmann L., Reinhardt M., Elsnar K., Bunjes D., Althoefer C., Finke J., Moser E., Glatting G., Kotzerke J., Guhlmann C.A., Schirmermeister H., Reske S.N. 2-(Fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. *Cancer.* 2001; 91: 889–899.
- Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A., Chauvie S., Kostakoglu L., Gregorian M., Seymour J.F. The predictive role of interim Positron Emis-

sion Tomography on Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the 5-point scale interpretation criteria. *Haematologica*. 2014; 99: 1107–1113.

41. *Luminari S., Biasoli I., Arcaini L., Versari A., Rusconi C., Merli F., Spina M., Ferreri A.J., Zinzani P.L., Gallamini A., Mastronardi S., Boccomini C., Gaidano G., D'Arco A.M., Di Raimondo F., Carella A.M., antoro A., Musto P., Federico M.* The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: A retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2013 Aug; 24 (8): 2108–12. doi: 10.1093/annonc/mdt137.

42. *Pellegrini C., Argnani L., Broccoli A., Stefoni V., Derenzini E., Gandolfi L., Casadei B., Maglie R., Pileri S., Zinzani P.L.* Prognostic Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2014 Jul; 19 (7): 746–50. doi: 10.1634/haematologica.2013-0463.

43. *Pakos E.E., Fotopoulos A.D., Ioannidis J.P.* FDG-PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46: 958–963.

44. *Torizuka T., Nakamura F., Kanno T., Futatsubashi M., Yoshikawa E., Okada H., Kobayashi M., Ouchi Y.* Early therapy monitoring with FDG PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 312–228.

45. *Juweid M.E., Wiseman G.A., Vose J.M., Ritchie J.M., Menda Y., Wooldridge J.E., Mottaghy F.M., Rohren E.M., Blumstein N.M., Stolpen A., Link B.K., Reske S.N., Graham M.M., Cheson B.D.* Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated international workshop criteria and Fluorine 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Med Oncol*. 2005; 23: 4652–61.

46. *Biggi A., Gallamini A., Chauvie S., Hutchings M., Kostakoglu L., Gregianin M., Meignan M., Malkowski B., Hofman M.S., Barrington S.F.* International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013 May; 54 (5): 683–90. doi: 10.2967/jnumed.112.110890.

47. *Charronneau E., Mathieu J-P., Morin C.* Large-scale synthesis and radiolabelling of 6-deoxy-6-iodo-D-glucose (6-DIG). *Appl Radioact Isot*. 1998; 49: 1605–1607.

48. *Matte G., Adam M., Lyster D.* Biological evaluation of 2-fluoro-2-[¹²⁵I]iodo-mannose (FIM). *Nucl Med Biol*. 2001; 28 (6): 679–682.

49. *Brunet-Desruet M.D., Ghezzi C., Morin C., Comet M., Fagret D.* Biological Evaluation of Two Iodine-123-Labeled D-Glucose Acetals Prepared as Glucose Transporter. *Nucl Med. Biol*. 1998; 25 (5): 473–80.

50. *Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zel'chan R.V., Gol'dberg V.E.* ECG-synchronized perfusion tomoscintigraphy of myocardium with ^{99m}Tc-technetrit in the assessment of acute and chronic cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Medical radiology and radiation safety*. 2012; 57 (4): 32–39. [in Russian]

51. *Hee-Kyung Lee, Dae-Hyuk Moon, Jin-Sook Ryu.* Radioisotope-labeled complexes of glucose derivatives and kits for the preparation thereof. Patent United States Pub. No.: 2003/0120046 A. 2003 Jun 26.

52. *Ozker S.K., Collier B.D.* Imaging methods and compositions. Patent United States Pub. No.: 06099822A. 2000.

53. *Chen Y., Huang Z.W., He L., Zheng S.L., Li J.L., Qin D.L.* Synthesis and evaluation of a technetium-99m-labeled diethylenetriaminepentaacetate-deoxyglucose complex ^{99m}Tc-DTPA-DG as a potential imaging modality for tumors. *Appl Radiat Isot*. 2006; 64 (3): 342–347.

54. *Cheng D., Rusckowski M., Wang Y., Liu Y., Liu G., Liu X., Hnatowich D.* A Brief Evaluation of Tumor Imaging in Mice with ^{99m}Tc-glucarate Including a Comparison with ¹⁸F-FDG. *Curr Radiopharm*. 2011; 4 (1): 5–9.

55. *Welling M.M., Alberto R.* Performance of a ^{99m}Tc-labelled 1-thio-beta-D-glucose 2,3,4,6-tetra-acetate analogue in the detection of infections and tumours in mice: a comparison with [¹⁸F]FDG. *Nucl Med Commun*. 2010; 31 (3): 239–248.

56. *Yang D.J., Kim C.G., Schechter N.R., Azhdarinia A., Yu D.F., Oh C.S., Bryant J.L., Won J.J., Kim E.E., Podoloff D.A.* Imaging with ^{99m}Tc ECDG targeted at the multifunctional glucose transport system: feasibility study with rodents. *Radiology*. 2003; 226 (2): 465–473.

57. *Zelchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Bragina O., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V., Dergilev A.* Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. 8th international scientific conference on issues of physics and technology in science, industry and medicine. Tomsk, 01–03 June 2016. 012054.

58. *Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zel'chan R.V., Bragina O.D., Skuridin V.S.* Experience in the development of innovative radiopharmaceuticals in Tomsk Research Institute of Oncology. *Siberian Journal of Oncology*. 2015. Suppl. 2. 45–47. [in Russian]

Received 4.12.17
Accepted 31.01.18

ABOUT THE AUTHORS

Roman V. Zelchan, MD, PhD, Radiologist, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. Researcher ID: C-8597-2012. Scopus Author ID: 56901332100. ORCID: 0000-0002-4568-1781.

Anna A. Medvedeva, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: tickayaaa@oncology.tomsk.ru. Researcher ID: D-7455-2012. Scopus Author ID: 57188995343. ORCID: 0000-0002-5840-3625.

Ivan G. Sinilkin, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. Researcher ID: C-9282-2012. Scopus Author ID: 6506263379. ORCID: 0000-0001-6351-6408.

Olga V. Bragina, MD, PhD, Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: rungis@mail.ru. Researcher ID: E-9732-2017. Scopus Author ID: 57190936256. ORCID: 0000-0001-5281-7758.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: chernov@tntmc.ru. Researcher ID: B-6789-2016. Scopus Author ID: 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.