

Современные возможности применения радиофармпрепаратов на основе лигандов к простатспецифическому мембранному антигену, меченных ^{99m}Tc , при раке предстательной железы

А.В. Леонтьев¹, А.И. Халимон¹, М.Т. Кулиев¹, А.Ю. Говалешко¹, А.Д. Каприн², А.А. Крашенинников¹, К.М. Ньюшко^{1, 3, 4}, А.С. Калпинский¹, Б.Я. Алексеев^{2, 3}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁴Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

Контакты: Алексей Викторович Леонтьев aleksleont@yandex.ru

В статье представлены современные тенденции и перспективы применения радиофармпрепаратов на основе лигандов к простатспецифическому мембранному антигену (ПСМА), меченных наиболее широко используемым в традиционной радионуклидной диагностике радиоизотопом ^{99m}Tc . Проанализированы основные достоинства и недостатки применения этих радиофармпрепаратов в рамках гибридной визуализации (ОФЭКТ/КТ) у пациентов на различных этапах развития рака предстательной железы. Представлены результаты исследований, в которых оценивались диагностические возможности ОФЭКТ/КТ с радиофармпрепаратами данной группы, в том числе в сравнении с ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и традиционно применяемыми методиками визуализации (магнитно-резонансной томографией, остеосцинтиграфией). Рассмотрены предпосылки к использованию радиофармпрепаратов на основе меченных ^{99m}Tc лигандов к ПСМА в радионавигационной хирургии, описаны методика выполнения, а также опыт применения данной технологии зарубежными авторами.

Ключевые слова: рак предстательной железы, спасительная лимфаденэктомия, радионавигационная хирургия, простатспецифический мембранный антиген, ^{99m}Tc -ПСМА, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Леонтьев А.В., Халимон А.И., Кулиев М.Т. и др. Современные возможности применения радиофармпрепаратов на основе лигандов к простатспецифическому мембранному антигену, меченных ^{99m}Tc , при раке предстательной железы. Онкоурология 2021;17(4):136–50. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-136-150.

Modern possibilities of application ^{99m}Tc -labeled prostate-specific membrane antigen ligands in prostate cancer

A.V. Leontyev¹, A.I. Khalimon¹, M.T. Kuliev¹, A.Yu. Govareshko¹, A.D. Kaprin², A.A. Krasheninnikov¹, K.M. Nyushko^{1, 3, 4}, A.S. Kalpinskiy¹, B.Ya. Alekseev^{2, 3}

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

³Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁴N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Contacts: Aleksey Viktorovich Leontyev aleksleont@yandex.ru

This article presents a modern possibilities and future path of prostate-specific membrane antigen (PSMA) radiopharmaceuticals labeled by ^{99m}Tc , that is the most popular isotope using in conventional nuclear medicine. The main advantages and disadvantages of SPECT/CT with these radiopharmaceuticals in different phases of prostate cancer continuum have been analyzed. Results of research diagnostic sensitivity of ^{99m}Tc -PSMA SPECT/CT including comparison with ^{68}Ga -PSMA PET/CT and conventional modality such as MRI and bone scan are presented. The prerequisites of application ^{99m}Tc -labeled PSMA ligands in PSMA-guided surgery, methodology of PSMA-guided surgery and foreign authors application experience are presented in this article too.

Key words: prostate cancer, salvage lymph node dissection, radioguided surgery, prostate-specific membrane antigen, ^{99m}Tc -PSMA, SPECT/CT, PET/CT

For citation: Leontyev A.V., Khalimon A.I., Kuliev M.T. et al. Modern possibilities of application ^{99m}Tc -labeled prostate-specific membrane antigen ligands in prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):136–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-136-150.

Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований у мужчин и занимает 2-е место после рака легкого в структуре онкологической заболеваемости в России за 2019 г. (15,7 %) [1]. У мужчин в возрастной группе старше 60 лет данный показатель выходит на 1-е место, опережая злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого, и составляет 19,3 % [1]. В структуре смертности от онкологических заболеваний РПЖ занимает одну из ведущих позиций (8,4 %) [1], что обусловлено в первую очередь поздним первичным обращением пациентов уже на стадии генерализации процесса, в связи с чем локальные методы лечения имеют низкую эффективность и, следовательно, необходимо применение системных терапевтических подходов. Однако даже при отсутствии данных о наличии отдаленного метастазирования и проведении локальных методов лечения у 30 % пациентов в течение последующих 2 лет развивается рецидив заболевания [2]. Выбор тактики лечения у пациента с впервые выявленным РПЖ зависит от многих факторов, включающих риск локорегионарного рецидива или прогрессирования заболевания, возраст и общее состояние пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие жалоб и симптомов заболевания, предпочтения самого пациента по выбору лечения. Однако ключевыми факторами являются клиническая стадия заболевания и его распространенность по данным инструментального обследования, стартовый уровень простатспецифического антигена (ПСА) и степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона).

На сегодняшний день в рамках первичного стадирования, а также для определения локализации и количества опухолевых очагов при рецидиве и прогрессировании заболевания у пациентов с РПЖ в клинической практике широко применяются различные методики лучевой диагностики, включающие магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза,

компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полостей, а также остеосцинтиграфию (ОСГ). Однако они обладают рядом критических недостатков, способных существенно повлиять на назначение оптимальных методов лечения и дальнейший прогноз течения заболевания. Так, широко известно, что ОСГ обладает низкой специфичностью в выявлении метастатического поражения костей, поэтому результаты данной методики нередко являются ложноположительными, что требует дальнейшего дообследования. Традиционно применяемые в клинической практике методики КТ и МРТ позволяют оценивать структурные изменения. Однако существуют такие этапы патологических процессов, при которых методики структурной оценки не позволяют достоверно подтвердить или исключить их наличие. По мере накопления опыта становится все более очевидно, что традиционные методики обследования как при первичном стадировании РПЖ, так и при выявлении рецидива и прогрессирования заболевания должны быть заменены на более точные. Благодаря активному развитию радиохимии и гибридных технологий визуализации можно с уверенностью сказать, что такие методики имеют место в арсенале ядерной медицины. В настоящий момент при диагностике РПЖ в мире широко используются различные радиофармпрепараты (РФП) на основе холина, флуцикловина и других соединений, применяемые при позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской КТ (ПЭТ/КТ) и, реже, с МРТ (ПЭТ/МРТ). Однако с накоплением клинического опыта применения данных методик мировое научное сообщество пришло к выводу о наличии ряда ограничений и недостатков, а также необходимости дальнейшей разработки более эффективных РФП. Наиболее многообещающими из таких РФП на сегодняшний день являются радиомеченные лиганды к простатспецифическому мембранному антигену (ПСМА). ПСМА, или фолатгидролаза I, глутаматкарбоксипептидаза II, представляет собой интегральный мембранный гликопротеин, кодируемый геном *FOLH1* на хромосоме 11, гиперэкспрессия

которого наблюдается на мембранах опухолевых клеток в первичной опухоли и метастатических очагах РПЖ [3, 4]. Однако, несмотря на свое название, повышенная экспрессия ПСМА в норме также определяется вне предстательной железы — в проксимальных канальцах почек, слюнных и слезных железах, печени, селезенке, тонкой кишке и симпатических ганглиях [5]. Интенсивность экспрессии ПСМА при РПЖ коррелирует с уровнем ПСА на инициальном этапе заболевания и при его рецидиве, временем удвоения ПСА и суммой баллов по шкале Глисона. Уровень экспрессии ПСМА намного выше при первичном метастатическом РПЖ, генерализации процесса после локальных методов лечения, кастрат-рефрактерной фазе заболевания. Таким образом, РФП на основе лигандов к ПСМА на сегодняшний день являются наиболее интересными соединениями для неинвазивного изучения биологического характера РПЖ.

В настоящее время в радионуклидной диагностике (РНД) РПЖ во многих странах используются лиганды к ПСМА, меченные различными радиоизотопами, наиболее популярными из которых являются ^{68}Ga , ^{18}F для позитронной эмиссионной томографии и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, в том числе совмещенной с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ). ^{68}Ga — ультракороткоживущий позитронизлучающий радионуклид с периодом полураспада 67,7 мин и энергией позитрона 1,92 МэВ, получаемый путем элюирования из $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ -генератора. Использование РФП на основе соединения ^{68}Ga с лигандами к ПСМА имеет как положительные, так и отрицательные стороны. Во-первых, длительный период полураспада материнского радионуклида ^{68}Ge (270,95 сут) обеспечивает возможность использования одного генератора в течение целого года при 2–3 процедурах элюирования за сутки с интервалом до 8 ч. Во-вторых, процедура синтеза РФП на основе ^{68}Ga довольно проста и занимает всего около 10–15 мин. Кроме этого, радиохимическая чистота конечного продукта составляет примерно 95–99,9 % в зависимости от типа и производителя генератора. Более того, в настоящее время активно разрабатывается методика «холодного» приготовления ^{68}Ga -ПСМА при комнатной температуре с применением готового набора (cold kit), что сокращает время получения конечного продукта (менее 10 мин) и снижает необходимость в использовании дорогостоящего оборудования для синтеза. В процессе приготовления примесь материнского ^{68}Ge в конечный элюат очень мала, что приводит к низкому радиационному облучению долгоживущим радионуклидом пациента и медицинского персонала и помогает достичь более высокого качества получаемых изображений. К отрицательным сторонам использования данного радионуклида можно отнести высокую позитронную энергию распада самого

^{68}Ga , за счет которой возрастает уровень лучевой нагрузки на пациента и персонал, а также снижается качество изображения из-за более низкого пространственного разрешения в сравнении с другими позитронизлучающими радиоизотопами с меньшей энергией (например, ^{18}F). Кроме этого, рациональное использование РФП на основе ^{68}Ga в коммерческих целях для их централизованного производства и реализации в другие медицинские центры не представляется возможным из-за короткого периода полураспада и малого производственного выхода.

Другим позитронизлучающим радиоизотопом, используемым для соединения с лигандами к ПСМА, является циклотронный ^{18}F с периодом полураспада 109,77 мин и энергией позитрона 0,65 МэВ. Несомненным достоинством использования ^{18}F -ПСМА, в отличие от ^{68}Ga -ПСМА, является качество получаемых изображений, которое достигается за счет более низкой позитронной энергии ^{18}F , чем у ^{68}Ga (0,65 МэВ против 1,92 МэВ). Кроме этого, возможность наработки большей активности на циклотроне в сравнении с генераторным способом, а также более длительный период полураспада ^{18}F позволяют централизованно производить РФП и поставлять его в ближайшие медицинские центры, не имеющие собственных циклотрона и блока радиохимического синтеза. Однако процедура синтеза РФП на основе ^{18}F , по сравнению с ^{68}Ga , более затратная и длительная. Существует 2 основных варианта синтеза данных РФП: одностадийная реакция прямого замещения, длительность которой составляет примерно 35–40 мин, или двухстадийная реакция, которая занимает около 80 мин [6]. Низкая доступность ПЭТ/КТ в ряде регионов, высокая стоимость эксплуатации циклотрона, блока радиохимического синтеза осложняют использование РФП на основе ^{68}Ga и ^{18}F в рутинной практике многих стационаров. Несмотря на активное развитие и распространение методики ПЭТ/КТ для ряда регионов, рутинное ее использование все еще недоступно. Большая доступность гамма-камер, в том числе совмещенных с рентгеновским компьютерным томографом, по сравнению с ПЭТ/КТ-сканерами, делает перспективной разработку соединений, меченных наиболее широко используемым в традиционной РНД радиоизотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Период полураспада $^{99\text{m}}\text{Tc}$, получаемого из $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератора, составляет 6,04 ч, а энергия излучаемых гамма-квантов — 140 кэВ. В настоящий момент синтезировано и изучается несколько соединений $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и лигандов к ПСМА, которые могут являться не только возможной альтернативой препаратам на основе ^{68}Ga и ^{18}F , но и перспективными в области радионавигационной хирургии за счет определенных факторов. Во-первых, ввиду длительного периода полураспада $^{99\text{m}}\text{Tc}$ РФП из данной группы можно использовать не только для интраоперационной навигации под контролем портативного гамма-зонда, но и для предоперационной и контрольной постопера-

ционной ОФЭКТ/КТ-визуализации. Во-вторых, низкая энергия гамма-квантов, излучаемых при распаде ^{99m}Tc , позволяет интраоперационно применять гамма-зонды стандартных компактных конструкций, уже давно рекомендовавшие себя при поиске сторожевых лимфатических узлов (СЛУ). Кроме низкоэнергетического ^{99m}Tc теоретически для ПСМА-радионавигационной хирургии (ПСМА-РНХ) возможно использование высокоэнергетических ^{68}Ga и ^{18}F [7], однако для обнаружения уровня их гамма-излучения необходим специальный датчик с более толстым экраном и/или длинным коллиматором, что приводит к значительному увеличению размера и массы гамма-зонда [8]. Данный зонд не проходит через стандартный диаметр троакара, используемого для лапароскопического доступа или при робот-ассистированной хирургии. Поскольку доминирующая тенденция в современной хирургии, в том числе при РПЖ, заключается в снижении инвазивности хирургического вмешательства, использование позитронизлучающих изотопов в радионавигации нецелесообразно [8, 9]. Более того, в недавних исследованиях P. Orsaria и соавт. были получены данные о низкой эффективности хирургии под контролем гамма-зонда при использовании ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) в интраоперационном поиске подмышечных лимфатических узлов у пациенток с раком молочной железы из-за высоких фоновых значений гамма-излучения от окружающих здоровых тканей [10]. Но при всех представленных преимуществах ^{99m}Tc -ПСМА, по результатам проведенных к настоящему моменту научных исследований, ОФЭКТ/КТ с РФП данной группы обладает меньшей чувствительностью в выявлении очагов РПЖ, чем ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА или ^{18}F -ПСМА. Однако многие авторы делают выводы, что применение ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА возможно в качестве альтернативной методики диагностики в регионах, в которых ПЭТ/КТ по ряду причин недоступна.

ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в диагностике рака предстательной железы

На сегодняшний день в зарубежной литературе представлено небольшое количество исследований, посвященных применению ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА у пациентов с РПЖ. P. Wernig и соавт. оценили диагностическую эффективность ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в рамках выявления очагов РПЖ у 210 пациентов на различных этапах заболевания. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – 12 пациентов с высоким риском на этапе первичного стадирования (медиана уровня ПСА 393,9 нг/мл); 2-я – 46 пациентов с генерализованным РПЖ, получающих системное лечение (гормональную терапию, радиолигандную терапию с ^{177}Lu -ПСМА, химиотерапию), и после лучевой терапии (медиана уровня ПСА 101,3 нг/мл); 3-я – 152 пациента с биохимическим рецидивом (медиана уровня ПСА 8,7 нг/мл). Очаги патологической гиперфиксации РФП при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА определялись у 91,6 % пациентов из 1-й группы, у 84,8 % – из 2-й группы и у 57,6 % – из 3-й группы. Авторы выдвинули предположение о прямой зависимости чувствительности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в выявлении опухолевых очагов от уровня ПСА при биохимическом рецидиве РПЖ. Согласно полученным данным при уровне ПСА 0–1 нг/мл чувствительность методики составила 20 %, при >1–4 нг/мл – 55,2 %, при >4–10 нг/мл – 82,9 %, при >10 нг/мл – 100 % (см. таблицу) [11].

H.C. Su и соавт. сравнили результаты ОСГ, МРТ органов малого таза и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в группе из 50 пациентов, также обследованных на различных этапах развития заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы согласно проведенному ранее лечению: 8 пациентов с биохимическим рецидивом после локальных методов лечения (радикальной простатэктомии (РПЭ), лучевой терапии) и 42 пациента с прогрессированием заболевания после РПЭ/лучевой

Чувствительность ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в выявлении очагов рака предстательной железы у пациентов с биохимическим рецидивом с различным уровнем ПСА

Sensitivity of ^{99m}Tc -PSMA SPECT/CT in patients with biochemical recurrence and different PSA levels

Интервал значений ПСА, нг/мл PSA range, ng/ml	Количество пациентов, n Patients, n	Средний уровень ПСА, нг/мл Mean PSA, ng/ml	Чувствительность (95 % доверительный интервал), % Detection ratio (95% confidence interval), %
0–1	41	0,44 ± 0,29	20 (0,1–0,34)
>1–4	58	2,05 ± 0,89	55,2 (0,42–0,68)
>4–10	35	4,74 ± 2,02	82,9 (0,68–0,93)
>10	18	52,3 ± 81,8	100

Примечание. ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией; ПСМА – простатспецифический мембранный антиген; ПСА – простатспецифический антиген.

Note. SPECT/CT – single-photon emission computed tomography/computed tomography; PSMA – prostate-specific membrane antigen; PSA – prostate-specific antigen.

терапии и гормональной терапии. Средний уровень ПСА составил 7,61 (1,25–51) нг/мл, дифференцировка опухоли по шкале Глисона – от 6 до 10 баллов. Данные исследования были проведены для поиска опухолевых очагов, приводящих к повышению уровня ПСА. Результаты показали, что ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА обладает более высокой чувствительностью в обнаружении костных метастазов, чем ОСГ и МРТ: 50 % против 34 и 24 % соответственно. Однако проводить сравнение с результатами МРТ в данном случае не совсем правомочно, так как в область сканирования входил только малый таз, что не позволило оценить костные структуры за пределами данной зоны. Но даже при изолированном сравнении чувствительности в отношении метастатического поражения костей таза ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА превосходит МРТ и ОСГ. Также авторы пришли к выводу о том, что ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА превосходит МРТ в выявлении пораженных лимфатических узлов: 42 % против 20 %. Более того, при проведении ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА было выявлено 6 (12 %) отдаленных метастатических очагов (2 в паренхиме легких и 4 в печени), которые не могли быть диагностированы при ОСГ и МРТ (рис. 1). Данная группа авторов в ходе ретроспективного анализа обнаружила взаимосвязь между уровнем ПСА и чувствительностью ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА, МРТ и ОСГ в обнаружении опухолевых очагов. При значении маркера ≤ 1 нг/мл чувствительность ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА составила 30 %, МРТ – 10 %, ОСГ – 10 %; при 1–4 нг/мл – 80, 50 и 20 %; при 4–10 нг/мл – 100, 40 и 40 %; при > 10 нг/мл – 100, 52 и 43,5 % соответственно (рис. 2). Согласно полученным данным авторы сделали вывод о том, что ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА обладает большей чувствительностью в выявлении метастатического поражения костей и лимфатических узлов, чем классическая визуализация в виде ОСГ и МРТ [12].

В исследовании I.O. Lawal и соавт. было проведено сравнение чувствительности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА в определении ПСМА-позитивной опухолевой ткани у 7 пациентов на этапе первичного стадирования и у 7 – с биохимическим рецидивом. Средний уровень ПСА составил 45,18 (1,51–687) нг/мл. При ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА всего было выявлено 46 патологических очагов: 10 – в предстательной железе, 24 – в лимфатических узлах и 12 – в костях. При ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА общее количество выявленных патологических очагов составило 36, из них в предстательной железе – 10 (100 %), в лимфатических узлах – 15 (62,5 %) и в костях – 11 (91,7 %). Все выявленные при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА патологические очаги также были обнаружены при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА. Авторы пришли к выводу о том, что ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА обладает меньшей общей чувствительностью (78,3 %) к обнаружению опухолевых очагов, однако

характеризуется сходным уровнем чувствительности в отношении выявления опухолевых очагов в предстательной железе и костях. В то же время чувствительность (62,5 %) в отношении метастатического поражения лимфатических узлов у ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА значительно уступает ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА. Кроме этого, при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА только в 28 % ^{68}Ga -ПСМА-позитивных лимфатических узлов диаметром до 10 мм определялась гиперфиксация РФП. Авторы пришли к выводу о том, что размер лимфатических узлов (диаметр < 10 мм) и низкий SUV_{max} при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА являются предикторами ложноотрицательного результата ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА в поиске метастатически пораженных лимфатических узлов, что, в свою очередь, ограничивает применение данной методики в этих целях [13].

В. Albaloooshi и соавт. сравнили диагностическую эффективность ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА у 28 пациентов на различных этапах заболевания: у 4 – на этапе первичного стадирования, у 8 – с рецидивом и у 16 – с генерализованным процессом, получающих системное лечение. Среднее значение суммы баллов по шкале Глисона составило 7, уровень ПСА – в интервале от 0,03 до 438 нг/мл. Результаты исследования показали, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА обладает более высокой чувствительностью к обнаружению ПСМА-позитивной опухолевой ткани, чем ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА, – 89,2 % против 71,4 %. Все выявленные при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА очаги были подтверждены при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА. Согласно полученным результатам, несмотря на большее количество выявленных очагов при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА по сравнению с ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ПСМА, уровень чувствительности к ПСМА-позитивному метастатическому поражению лимфатических узлов был примерно одинаков (12 очагов при ПЭТ/КТ против 11 при ОФЭКТ/КТ), а для костных метастазов данный показатель совпадал [14]. На сегодняшний день для определения локализации и количества костных метастатических очагов у пациентов с РПЖ широко применяется ОСГ. Однако ввиду низкой специфичности остеотропных РФП в отношении метастатических очагов результаты данной методики, как уже было указано ранее, могут быть как ложноположительными (например, при доброкачественных изменениях – переломы, дегенеративно-дистрофические и воспалительные изменения позвоночника и суставов), так и ложноотрицательными (при литическом характере метастатических очагов) [15]. Т. Lengana и соавт. в исследовании пришли к выводу о том, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА является более чувствительной методикой в обнаружении костных метастазов у пациентов с РПЖ, чем ОСГ (96,2 % против 73,1 %), особенно при литическом характере метастатических очагов и инфильтрации костного мозга [16]. С учетом полученных данных о сходной чувствительности

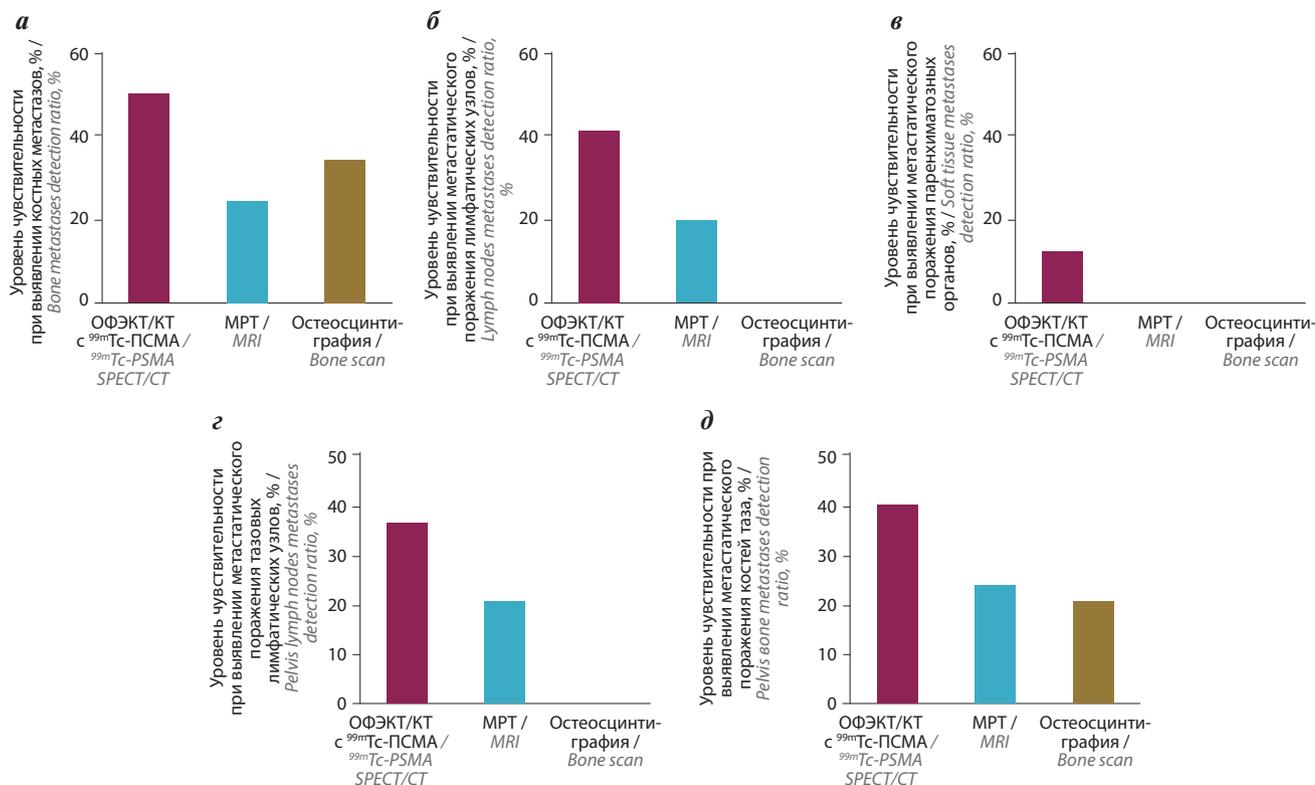


Рис. 1. Сравнение чувствительности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ПСМА, МРТ, остеосцинтиграфии в обнаружении метастатических очагов рака предстательной железы в костях (а), лимфатических узлах (б), органах (в), тазовых лимфатических узлах (г) и костях таза (д). Здесь и на рис. 2: ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией; ^{99m}Tc-ПСМА – ^{99m}Tc-простатспецифический мембранный антиген; МРТ – магнитно-резонансная томография

Fig. 1. Comparison of the sensitivity of ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT, MRI, bone scan in the detection of metastatic lesions of prostate cancer in bones (a), lymph nodes (б), soft-tissue metastases (в), pelvic lymph nodes (г) and pelvic bones (д). Here and in fig. 2: SPECT/CT – single-photon emission computed tomography, combined with computed tomography; ^{99m}Tc-PSMA – ^{99m}Tc-prostate-specific membrane antigen; MRI – magnetic resonance imaging

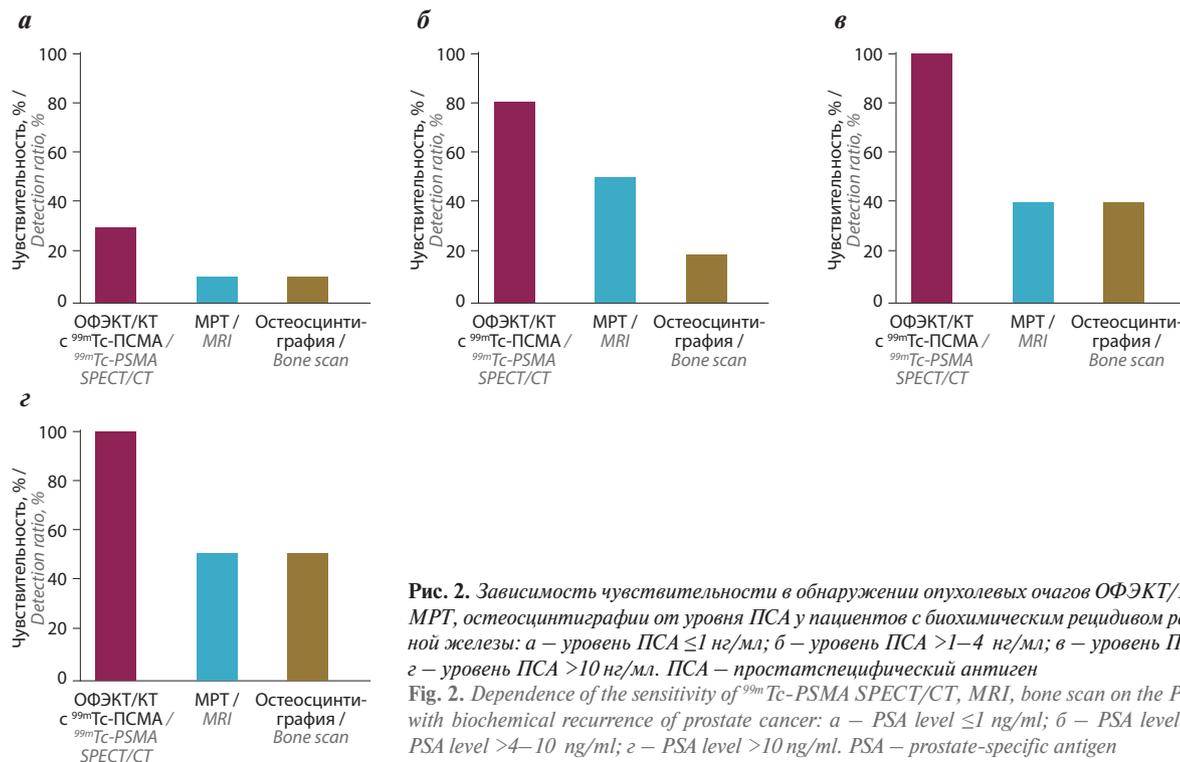


Рис. 2. Зависимость чувствительности в обнаружении опухолевых очагов ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ПСМА, МРТ, остеосцинтиграфии от уровня ПСА у пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы: а – уровень ПСА ≤1 нг/мл; б – уровень ПСА >1–4 нг/мл; в – уровень ПСА >4–10 нг/мл; г – уровень ПСА >10 нг/мл. ПСА – простатспецифический антиген

Fig. 2. Dependence of the sensitivity of ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT, MRI, bone scan on the PSA level in patients with biochemical recurrence of prostate cancer: a – PSA level ≤1 ng/ml; б – PSA level >1–4 ng/ml; в – PSA level >4–10 ng/ml; г – PSA level >10 ng/ml. PSA – prostate-specific antigen

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА в выявлении метастатического поражения костей В. Albaloooshi и соавт. было высказано предположение о возможности применения ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА как более точной альтернативы ОСГ. Также авторы пришли к выводу о том, что для оценки уровня экспрессии ПСМА в первичной опухоли и при местном рецидиве после РПЭ применение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА более эффективно, чем ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА. Кроме этого, авторы установили, что при значении ПСА $>2,1$ нг/мл результаты 2 методик идентичны [14]. Стоит отметить, что применение ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА для определения уровня экспрессии ПСМА в ранее выявленных опухолевых очагах позволяет использовать данную методику при планировании ПСМА-таргетной радионуклидной терапии [13].

ПСМА-радионавигационная хирургия при раке предстательной железы

В настоящее время в хирургии РПЖ можно выделить 2 основных проблемы. Первая – снижение частоты положительного края резекции при выполнении РПЭ. Эта задача представляется крайне актуальной ввиду того, что хирурги вынуждены в своей тактике балансировать между радикальностью выполняемого вмешательства, которая чревата послеоперационными функциональными нарушениями (недержание мочи и эректильная дисфункция), снижающими качество жизни пациента, и нервосберегающим подходом, обладающим высоким риском наличия остаточной опухолевой ткани, что отрицательно сказывается на дальнейшем прогнозе заболевания. Второй проблемой, по сути, также является наличие остаточной ткани РПЖ ввиду либо неполного удаления метастатически пораженных лимфатических узлов вследствие сложности их интраоперационного поиска, либо проведения локального лечения на фоне наличия не выявленных отдаленных метастазов. Эти состояния также выступают отрицательным прогностическим фактором развития заболевания [17]. Появление и развитие технологий для визуализации и прецизионного удаления опухолевой ткани при РПЖ теоретически позволили бы улучшить онкологические результаты лечения, а также снизить вероятность послеоперационных осложнений. Ввиду значительно большего развития данных технологий в отношении решения второй представленной проблемы основной объем обзора направлен на их описание и оценку, однако состоянию первой проблемы также будет уделено внимание в конце обзора. Одной из таких технологий является ПЭТ/КТ с РФП, тропными к клеткам РПЖ, наиболее эффективными из которых на сегодняшний день считаются лиганды к ПСМА. Применение этой методики в первую очередь оправданно и рекомендовано Европейским обществом урологов у пациентов с рецидивом РПЖ после РПЭ или лучевой терапии для определения

количества и локализации опухолевых очагов в тех ситуациях, когда это является критически важным в выборе между локальными методами лечения и системной терапией [18]. Также многие публикации последних лет свидетельствуют об эффективности методики у первичных пациентов группы высокого риска в рамках стадирования и ее преимуществах над другими клинически доступными методами и методиками визуализации [19, 20]. Однако, несмотря на эти преимущества, чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении опухолевой ткани, как и при КТ или МРТ, напрямую зависит от размера очага, и, кроме того, ограничена уровнем экспрессии ПСМА в опухолевых клетках в случае использования соответствующих РФП. ПЭТ/КТ не позволяет выявлять микрометастазы, и, следовательно, ее отрицательные результаты не должны влиять на объем планируемого локального лечения, однако, несомненно, необходимо учитывать положительные результаты, если локализация очагов выходит за границы планируемого объема лечения. На этом фоне основной клинической задачей ПЭТ/КТ как на этапе первичного стадирования у пациентов группы высокого риска, так и при рецидиве заболевания, наряду с определением локализации пораженных лимфатических узлов, остается визуализация отдаленных метастазов, результаты которой, собственно, влияют на выбор лечебной тактики. Однако из-за вероятности наличия мелких метастатических очагов, размер которых не позволяет обнаружить их при ПЭТ/КТ, ее результаты необходимо учитывать совместно с такими прогностическими факторами, как степень дифференцировки первичной опухоли по шкале Глисона, инициальный уровень ПСА, уровень ПСА при рецидиве и время его удвоения, а также интервал без роста ПСА после РПЭ или лучевой терапии [21–23]. Несмотря на формирование более рационального и обоснованного подхода к отбору пациентов для применения локальных методов лечения РПЖ благодаря внедрению в клиническую практику ПЭТ/КТ, проблема полноты лимфодиссекции остается актуальной. У первичных пациентов, которым показано проведение РПЭ с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ), последняя должна быть выполнена в расширенном объеме, так как на настоящий момент именно такой подход является наиболее оптимальным в оценке степени поражения лимфатических узлов и их удалении. Однако расширенная ТЛАЭ ассоциирована с осложнениями (лимфоцеле, лимфедема, тромбоз подвздошных вен, травматизация запирательных нервов, мочеточников) [24]. Для их минимизации может быть предложено применение точных методов интраоперационной навигации, которые, в свою очередь, должны учитывать наличие как макро-, так и микрометастазов. Вероятность наличия лимфоколлектора первого порядка вне зоны расширенной ТЛАЭ теоретически обосновывает применение

у первичных пациентов методик определения СЛУ, в том числе с использованием радионавигации. В то же время не стоит забывать о том, что наличие макрометастазов в лимфатических узлах или сосудах может значительно исказить картину распределения лимфооттока в условиях сложной анатомии лимфатической системы таза и, следовательно, повлиять на результаты определения СЛУ и эффективность лимфаденэктомии. Соответственно, эта методика не может быть показана тем пациентам, у которых по данным предоперационной визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ/КТ) есть признаки метастатического поражения тазовых лимфатических узлов. Кроме этого, ввиду ряда факторов использование тактики определения СЛУ при рецидиве РПЖ также нецелесообразно.

На сегодняшний день, согласно рекомендациям Европейского общества урологов, не существует единого подхода к методике визуализации СЛУ [18]. В мировой литературе представлены исследования, посвященные определению СЛУ при проведении РПЭ с ТЛАЭ с помощью инфракрасной флуоресценции с применением индоцианина зеленого, радионавигации с препаратами на основе нанокolloида альбумина, меченного ^{99m}Tc , а также комбинированной методики с использованием мультимодального агента. В то же время только в единичных работах оценивается влияние методик определения СЛУ на показатель безрецидивной выживаемости у пациентов с РПЖ, который играет крайне важную роль и формирует будущую позицию этих методик в клинической практике. Так, N.N. Harke и соавт. по результатам проведенного рандомизированного исследования с применением индоцианина зеленого для интраоперационной навигации при поиске СЛУ обнаружили, что, несмотря на большее количество выявленных метастатических лимфатических узлов, использование данной методики не влияет на медиану безрецидивной выживаемости при 22,9-месячном наблюдении [25]. Напротив, N. Grivas и соавт. на основе 5-летнего наблюдения пришли к выводу о том, что применение мультимодального агента (индоцианин зеленый + РФП) для обнаружения СЛУ в рамках расширенной ТЛАЭ повышает безрецидивную выживаемость с 69,9 до 80,5 % [26]. На сегодняшний день в мировой литературе существуют единичные исследования, посвященные влиянию методики определения СЛУ с помощью препаратов на основе нанокolloида альбумина, меченного ^{99m}Tc , на онкологические показатели у пациентов с РПЖ. К одной из таких работ относится исследование A. Muck и соавт., в котором 819 пациентам с клинически локализованным РПЖ была проведена РПЭ с расширенной ТЛАЭ с определением СЛУ. Однако авторы не проводили сравнительную оценку онкологических показателей после расширенной ТЛАЭ, выполненной по стандартной методике и с определением СЛУ, а последняя

использовалась для повышения точности определения метастатического поражения лимфатических узлов, согласно результатам которого пациентам назначалась дальнейшая терапия [27]. Таким образом, для формирования места методики определения СЛУ в хирургии РПЖ, в том числе с использованием радиомеченных агентов, необходимы дальнейшие исследования с оценкой влияния методики на онкологические показатели и дополнительных преимуществ ТЛАЭ с определением СЛУ перед традиционным подходом.

В рамках проблемы полноты ТЛАЭ стоит также отдельно выделить сложность точного сопоставления данных предоперационной диагностики и интраоперационной ревизии, которое весьма затруднительно за счет смещения и деформации тканей во время выполнения хирургического доступа и приема, небольшого размера пораженных лимфатических узлов (отсутствие возможности их пальпаторного поиска и прямого визуального контакта), их возможной атипичной локализации, а также спаечного процесса у пациентов после ранее проведенных вмешательств в малом тазу [28, 29]. Поэтому для хирурга теоретически было бы полезно наличие интраоперационного «навигатора» для определения точной локализации пораженных лимфатических узлов, оценки полноты лимфодиссекции в режиме реального времени, а также для снижения инвазивности вмешательства. Технологией, потенциально обладающей такими возможностями на настоящий момент, является ПСМА-РНХ, которая активно исследуется за рубежом в течение последних 5 лет. Данная методика может быть полезна при выполнении ТЛАЭ, в том числе при атипично расположенных пораженных лимфатических узлах, у первичных пациентов с РПЖ высокого риска, у которых были выявлены ПСМА-позитивные лимфатические узлы при предшествующей ПЭТ/КТ и планируется хирургическое лечение. Кроме этого, возможно применение данной методики в рамках сальважной лимфаденэктомии (СЛАЭ) у пациентов с рецидивом заболевания, у которых пораженные лимфатические узлы также были выявлены при ПЭТ/КТ с радиомечеными лигандами к ПСМА. Стоит отметить, что в последние годы использование СЛАЭ не носит приоритетный характер ввиду отсутствия данных об отдаленных онкологических результатах, по сравнению с сальважной лучевой терапией и лекарственным лечением, и возможных послеоперационных осложнений (лимфоцеле, лимфедема, тромбоз подвздошных вен) и требует крайне внимательного отбора тех пациентов, которые могли бы получить пользу от ее применения [30]. Несмотря на использование данных предоперационной ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА или ^{18}F -ПСМА для определения объема СЛАЭ, при оценке уровня ПСА после операции биохимический ответ наблюдался у 40–60 % пациентов, в то время как полный биохимический

ответ — только у 20–30 %, что, вероятно, обусловлено проведением хирургического лечения не в полном объеме [31, 32]. Так, по данным S. Knippeg и соавт., при морфологической верификации удаленных лимфатических узлов у 9 пациентов во время СЛАЭ, основанной на результатах предоперационной ПЭТ/КТ, наличие атипичных клеток в них не подтвердилось, несмотря на удаление в среднем 13,6 (5–27) лимфатического узла у каждого пациента [33]. Использование ПСМА-РНХ в рамках СЛАЭ теоретически может повлиять на онкологические результаты ввиду своего прецизионного характера по сравнению с традиционной методикой выполнения СЛАЭ «вслепую», в том числе у пациентов, у которых пораженные лимфатические узлы расположены вне границ традиционного объема ТЛАЭ [28, 29]. В немногочисленных клинических исследованиях ПСМА-РНХ применялась при СЛАЭ у пациентов с биохимическим рецидивом после проведения РПЭ с ПСМА-позитивными лимфатическими узлами, выявленными по данным ПЭТ/КТ, как с типичными локализациями (наружные, внутренние, общие подвздошные и запирательные группы), так и с атипичными (ретровезикальные, пресакральные, параректальные, забрюшинные группы) [34–36].

Для ПСМА-РНХ применяются препараты на основе лигандов к ПСМА, меченных изотопами, которые широко используются в РНД. На основе DOTA-конъюгированных EuK (5Glu-urea-Lys) — ингибиторов был разработан и оптимизирован DOTAGA-конъюгат — PSMA-I&T (Imaging&Therapy) — с повышенным сродством к ПСМА и более стабильный *in vivo* [35, 37]. Этот лиганд мог формировать стабильные соединения с большим количеством радиоактивных металлов [38]. На начальном этапе развития данной методики было предложено использовать в качестве радиометки получаемый на циклотроне ^{111}In (период полураспада 2,8 сут, энергетические пики гамма-излучения 173 и 245 КэВ) [35]. Однако применение таких РФП в клинической практике многих стационаров оказалось невыгодным ввиду высокой стоимости и ограниченной доступности $^{111}\text{InCl}$, а также высокой лучевой нагрузки на пациента и персонал [39, 40]. Поэтому было предложено использовать в качестве радиометки $^{99\text{m}}\text{Tc}$, обладающий оптимальными физическими характеристиками и давно применяемый в традиционной РНД. По сравнению с ^{111}In -PSMA-I&T новый разработанный РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-I&S (Imaging&Surgery) демонстрировал замедленный клиренс и высокое связывание с белками крови, но сходный уровень накопления в ПСМА-позитивной ткани ксенотрансплантата с клеточной линией LNCaP через 1 ч после введения. Кроме этого, исследователями было отмечено высокое соотношение очаг/фон через 5 ч после введения РФП за счет продолжающегося его захвата опухолевой тканью и снижения фоновой активности [41].

Методика ПСМА-РНХ состоит из нескольких этапов. На 1-м этапе пациенту внутривенно вводят $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА с активностью около 800 (221–857) МБк и через 4–6 ч проводят предоперационную визуализацию в объеме планарной сцинтиграфии в режиме «все тело» и ОФЭКТ/КТ малого таза для оценки соответствия количества и локализации пораженных лимфатических узлов, ранее выявленных при ПЭТ/КТ. Ввиду более низкой чувствительности ОФЭКТ (меньшее сродство РФП к мишени и худшее пространственное разрешение) к ПСМА-позитивной ткани по сравнению с ПЭТ количество визуализируемых очагов может быть меньше, что в первую очередь касается мелких поражений. Однако при интраоперационном поиске с помощью гамма-зонда такие очаги могут быть обнаружены ввиду значительно меньшего расстояния между детектором и источником гамма-сигнала. По этой же причине также возможно обнаружение очагов, которые не были визуализируемы даже при ПЭТ/КТ на предоперационном этапе. На 2-м этапе, через 16–18 ч (до 24,9 ч) после введения РФП, проводится собственно ТЛАЭ под контролем гамма-зонда [36, 42]. Методика интраоперационной навигации основана на регистрации портативным гамма-зондом гамма-квантов, испускаемых РФП, накопившимися в ПСМА-позитивных лимфатических узлах. В настоящий момент разработаны специализированные компактные гамма-зонды, которые возможно применять как при видео-, так и при робот-ассистированной хирургии. Гамма-зонд можно использовать не только для поиска опухолевой ткани в операционном поле, но и для контроля *ex vivo*. Во время контроля *ex vivo* удаленной ткани при нахождении дополнительных участков поражения возможно расширение зоны ТЛАЭ для потенциального повышения ее полноты (рис. 3). Узел считается пораженным, если скорость счета над ним вдвое превышает фоновый уровень здоровой жировой ткани пациента [36, 43]. Ввиду большой длины пробега гамма-квантов в веществе прилежащие анатомические структуры не являются препятствием для регистрации гамма-сигнала, и можно сделать вывод о том, что данная методика высокочувствительна к ПСМА-позитивной ткани [44].

S. Knippeg и соавт. провели сравнительную оценку уровня ПСА через 6 нед после СЛАЭ, основанной только на данных предоперационной ПЭТ/КТ (1-я группа), и СЛАЭ с интраоперационным контролем (ПСМА-РНХ; 2-я группа) у 42 пациентов с олигометастатическим поражением (не более 6 ПСМА-позитивных лимфатических узлов по данным предоперационной ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА). В 1-й группе ($n = 29$) на инициальном этапе лечения у 28 пациентов была проведена РПЭ, у 1 — брахитерапия, медиана уровня ПСА при рецидиве составила 2,87 нг/мл. Во 2-й группе ($n = 13$) на инициальном этапе лечения всем пациентам была выполнена РПЭ, медиана уровня ПСА

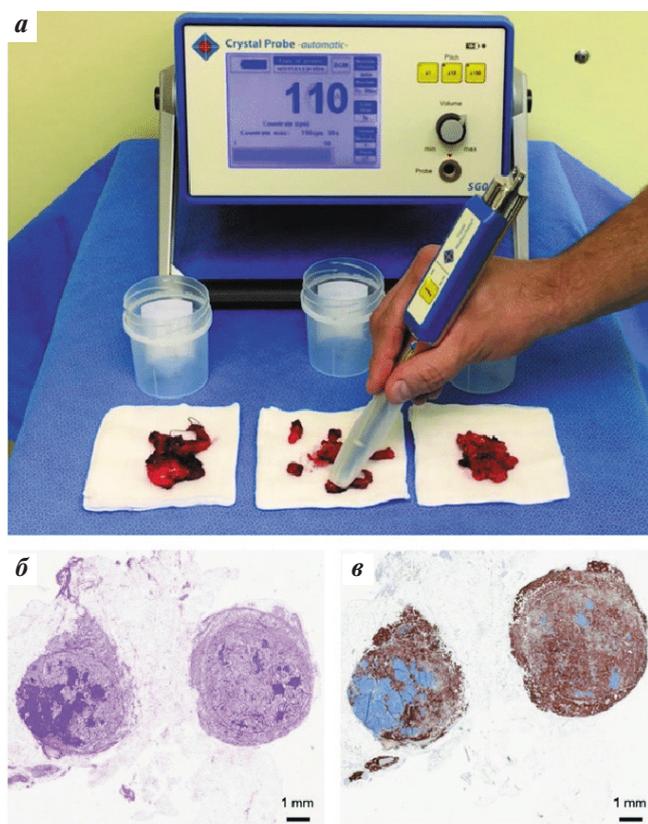


Рис. 3. *Ex vivo* контроль удаленных лимфатических узлов с помощью гамма-зонда (а). Микрпрепараты удаленных метастатических лимфатических узлов при окрашивании гематоксилином и эозином (б) и иммуногистохимическом исследовании с простатспецифическим мембранным антигеном (в)

Fig. 3. *Ex vivo* measurements with γ -probe during prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery (a). Histologic examination reveals lymph node metastasis in hematoxylin- and eosin-stained sections (б) and in prostate-specific membrane antigen immunohistochemistry sections (в)

при биохимическом рецидиве составила 3,5 нг/мл. У пациентов 1-й группы среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 17,8 (1–65), у больных 2-й группы – 19,3 (2–53). Согласно последующему морфологическому исследованию удаленных лимфатических узлов атипичные клетки были обнаружены в среднем в 2,6 (0–13) лимфатического узла у пациентов 1-й группы и в 5 (1–15) лимфатических узлах у пациентов 2-й группы. Кроме этого, локализация удаленных метастатических лимфатических узлов у пациентов 1-й группы ограничивалась только тазом, в то время как во 2-й группе удалось обнаружить метастатически пораженные лимфатические узлы в забрюшинной и пресакральной областях. У 31 % пациентов 1-й группы по данным морфологического исследования удаленных лимфатических узлов опухолевые клетки не были обнаружены, в то время как у всех пациентов 2-й группы было верифицировано метастатическое поражение. При краткосрочном наблюдении за уровнем ПСА через 6 нед в 1-й группе медиана значения маркера

была значительно выше, чем во 2-й группе: 2,19 нг/мл против 0,69 нг/мл. Таким образом, снижение уровня ПСА в целом, снижение уровня ПСА более 50 % и более 90 % через 6 нед без дополнительного лечения соответственно составило 50, 29 и 7 % в 1-й группе и 100, 92 и 53 % во 2-й группе [33].

Т. Маугер и соавт. было проведено наблюдение за пациентами после СЛАЭ с ПСМА-РНХ в течение 18 мес. В данное исследование были включены пациенты с биохимическим рецидивом после РПЭ (средний уровень ПСА 1,13 (0,29–3,81) нг/мл). Авторы оценивали динамику уровня ПСА и время до назначения системной терапии у 31 пациента (у 1 из пациентов не оценивался предоперационный уровень ПСА, а также была проведена постоперационная сальважная лучевая терапия). При сравнении с предоперационным уровнем ПСА у 24 (80 %) пациентов наблюдалось его снижение на 50 % и более, у 17 (57 %) из них было зарегистрировано снижение не менее чем на 90 %. У 20 (67 %) пациентов после СЛАЭ с ПСМА-РНХ было достигнуто снижение уровня ПСА менее 0,2 нг/мл. Однако у 17 (57 %) из 30 пациентов был выявлен прирост уровня ПСА в течение 1,9 мес. У 13 (43 %) пациентов уровень ПСА $\leq 0,2$ нг/мл сохранялся на протяжении 13,8 мес. Системная терапия в среднем в течение 3,7 мес после СЛАЭ с ПСМА-РНХ была назначена 11 (35 %) пациентам из 31. У остальных 20 (65 %) пациентов время без системной терапии составило в среднем 12,2 мес (рис. 4) [36].

Различные авторы пришли к выводу о том, что, скорее всего, такие результаты связаны с проведением хирургического вмешательства в неполном объеме по ряду причин. Во-первых, недостаточный объем СЛАЭ может быть связан с высоким уровнем гамма-сигнала при фоновом накоплении РФП в здоровых органах и тканях, что затрудняет прицельный поиск пораженного очага, например при близкой локализации лимфатических узлов к органам мочевыделительной системы и симпатическим ганглиям [28]. Стоит отметить, что для снижения уровня накопления РФП в мочевом пузыре рядом авторов была предложена его катетеризация. Во-вторых, эти результаты могут быть связаны с недостаточной введенной активностью РФП (2,3 МБк/кг) и длительным интервалом между введением РФП и хирургическим вмешательством (22,2 ч) [36]. В-третьих, причиной проведения СЛАЭ не в полном объеме является ограничение визуального контакта (небольшой размер лимфатического узла и/или его экранирование соседними здоровыми тканями) при высоком уровне регистрируемого гамма-сигнала [44]. Также не стоит забывать о том, что даже гамма-зонд не позволяет выявлять микрометастазы, что теоретически может привести к неудовлетворительным отдаленным результатам, возможно, уступающим таковым при сальважной лучевой терапии. В связи с этим требуются дальнейшие исследования эффективности

методики ПСМА-РНХ у пациентов, которым планируется СЛАЭ, с более длительным периодом наблюдения и прямым сравнением с сальважной лучевой терапией.

Т. Maureg и соавт. выдвинули гипотезу о потенциальной возможности применения ПСМА-РНХ в рамках РПЭ с расширенной ТЛАЭ у первичных пациентов группы высокого риска для оценки как краев резекции предстательной железы и ее ложа, так и полноты ТЛАЭ при атипично расположенных ПСМА-позитивных лимфатических узлах, выявленных при предшествующей ПЭТ/КТ [41]. Однако в настоящий момент методика ПСМА-РНХ у первичных пациентов обладает рядом серьезных проблем. Большинство разработанных РФП, тропных к ПСМА, имеют доминирующую экскрецию с мочой, что может затруднять как оценку ложа удаленной предстательной железы, так и поиск ПСМА-позитивных лимфатических узлов на фоне контаминации операционного поля радиоактивной мочой в результате пересечения уретры во время РПЭ [45]. Кроме этого, данный момент усугубляется большим пробегом гамма-квантов в веществе, что также затрудняет оценку как ложа ввиду высокой активности

в просвете мочевого пузыря и, в меньшей степени, в стенке прямой кишки, так и края удаленного препарата предстательной железы на фоне активности со стороны первичной опухоли. С учетом этого перспективной в данной области является разработка агентов, которые не выводятся с мочой и сигнал от которых не распространяется на окружающие здоровые ткани. В этом контексте оптические агенты являются наиболее подходящими.

В последние годы на стадии доклинических исследований параллельно с ПСМА-РНХ в рамках СЛАЭ стала развиваться альтернативная методика интраоперационной навигации на основе инфракрасной флуоресценции. Методика основывается на регистрации флуоресцентной камерой оптических фотонов короткой длины световой волны (650–900 нм), образующихся в результате распада флуорофоров, соединенных с ПСМА-лигандами, накапливающимися в пораженных лимфатических узлах [46, 47]. При этом здоровые ткани не накапливают эти соединения и обладают очень низкой аутофлуоресценцией в данном инфракрасном диапазоне, что позволяет четко визуализировать опухолевую ткань и отличить ее от здоровой [46, 48]. Однако подавляющее большинство

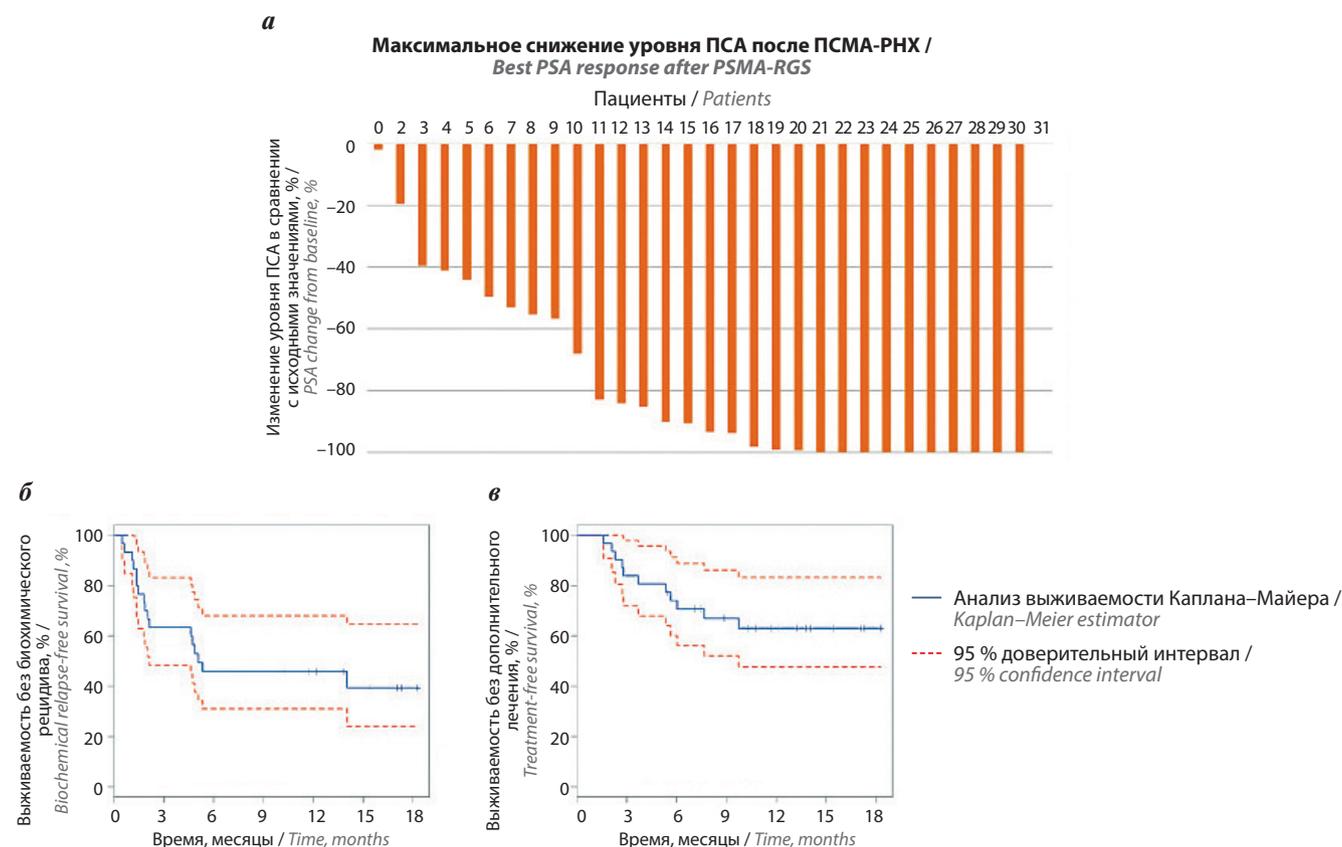


Рис. 4. Динамика уровня ПСА после проведения СЛАЭ с ПСМА-РНХ (а). Выживаемость без прироста уровня ПСА (б) и выживаемость без дополнительной терапии после проведения СЛАЭ с ПСМА-РНХ (в). ПСА – простатспецифический антиген; СЛАЭ – сальважная лимфаденэктомия; ПСМА-РНХ – ПСМА-радионавигационная хирургия; ПСМА – простатспецифический мембранный антиген

Fig. 4. PSA dynamics after PSMA-RGS (a). Biochemical-free survival without additional treatment (б) and treatment-free survival after PSMA-RGS (в). PSA – prostate-specific antigen; PSMA-RGS – PSMA-radioguided surgery; PSMA – prostate-specific membrane antigen

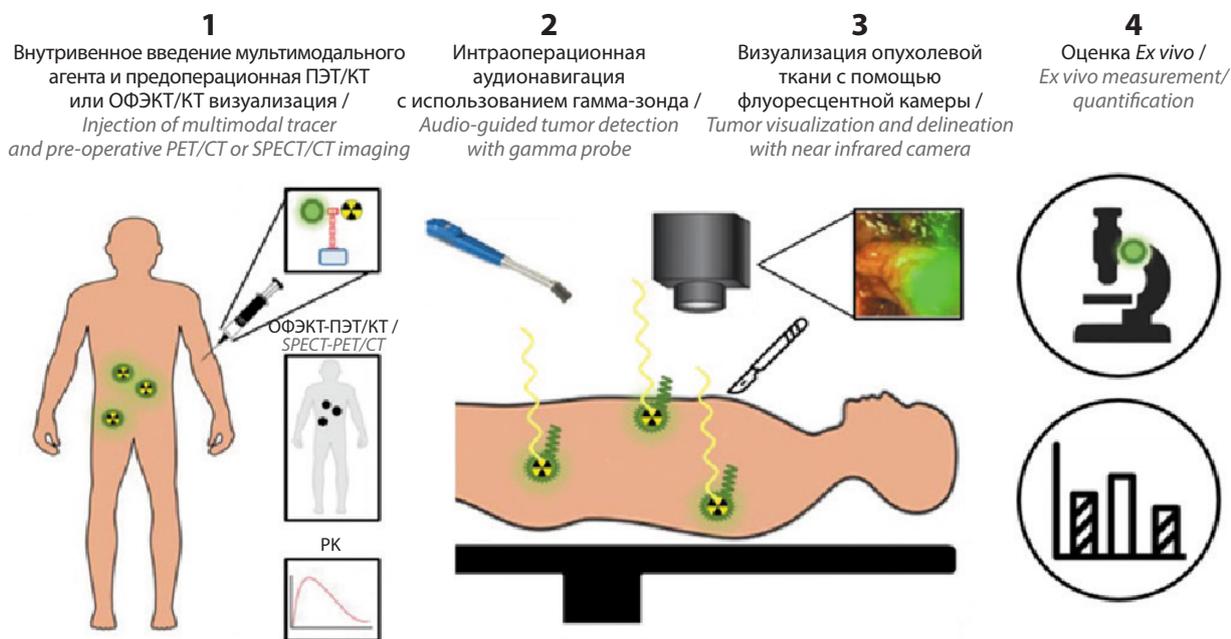


Рис. 5. Схема методики применения хирургии с мультимодальной радиофлуоресцентной навигацией. ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией
 Fig. 5. Schematic presentation of multimodal radio- and fluorescence-guided surgery. SPECT – single-photon emission computed tomography; PET/CT – positron emission tomography/computed tomography

испускаемых фотонов рассеиваются и поглощаются окружающими тканями [48]. В связи с этим инфракрасная флуоресценция ограничена малой глубиной проникновения в ткани, что при отсутствии прямого визуального контакта критически затрудняет поиск [49]. Кроме этого, в настоящий момент существует только один флуорофор, прошедший клинические испытания и одобренный для интраоперационного применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (The United States Food and Drug Administration, FDA) – индоцианин зеленый (длина волны 830 нм), который не предназначен для визуализации пораженных лимфатических узлов при РПЖ, а используется в основном для поиска СЛУ [50]. На сегодняшний день активно разрабатываются комбинированные препараты для мультимодальной радиофлуоресцентной навигации, совмещающие в себе свойства радиотрейсера и флуорофора (рис. 5). На доклинической стадии исследуются такие препараты, как ^{111}In -LICOR-800CW-Lys-DOXA-EuK [51], ^{68}Ga -NIR 800CW-PSMA-11 [52], ^{68}Ga -PSMA I&F [53] и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EuK-(SO_3) Cy5 -mas₃ [54].

Заключение

Зарубежные авторы демонстрируют в исследованиях обнадеживающие диагностические результаты ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА на различных этапах развития РПЖ, приходя к выводу о потенциальной возможности применения данной методики в качестве

альтернативы ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и ^{18}F -ПСМА в регионах с низкой доступностью ПЭТ/КТ. Однако по результатам проведенных исследований ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА менее чувствительна к выявлению опухолевых очагов РПЖ по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА, что наиболее заметно и критично при низких значениях ПСА и в отношении первичного очага и местного рецидива, а также пораженных лимфатических узлов. Такие результаты создают необходимость в дальнейших более крупных и подробных сравнительных исследованиях, в которых необходимо будет определить влияние результатов ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА на показатели выживаемости у пациентов на различных этапах развития РПЖ, а также оптимальные значения уровня ПСА и других важных клинических показателей, при которых эта методика будет наиболее эффективна и сможет выступить в качестве альтернативы ПЭТ/КТ. Также авторы приходят к выводу о том, что в выявлении костных метастатических очагов результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА сходны и последняя может стать более точной альтернативой ОСГ, однако относительно высокая совокупная стоимость ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА и значительно меньшая доступность и пропускная способность этой методики по сравнению с традиционной ОСГ требуют дальнейших исследований, включающих не только диагностическую, но и экономическую составляющие.

На сегодняшний день ПСМА-РНХ у пациентов с РПЖ остается экспериментальной, не стандартной

зированной и недостаточно изученной для внедрения в клиническую практику методикой с неоднозначными результатами по данным единичных исследований и рядом серьезных проблем, требующих комплексного, междисциплинарного подхода к их решению. Дальнейшие исследования данной методики, в которых в том

числе будет проведено прямое сравнение с традиционными подходами, помогут в определении роли и места ПСМА-РНХ в хирургии РПЖ. Разработка и изучение мультимодальных агентов, сочетающих в себе преимущества радиотрейсера и флуорофора, представляется перспективной ветвью развития ПСМА-РНХ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).33. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33.
3. Israeli R.S., Powell C.T., Fair W.R., Heston W.D. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1993;53(2):227–30.
4. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R. et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 1997;3(1):81–5.
5. Barinka C., Sácha P., Sklenár J. et al. Identification of the N-glycosylation sites on glutamate carboxypeptidase II necessary for proteolytic activity. *Protein Sci* 2004;13 (6):1627–35. DOI: 10.1110/ps.04622104.
6. Cardinale J., Martin R., Remde Y. et al. Procedures for the GMP-compliant production and quality control of [(18)F] PSMA-1007: a next generation radiofluorinated tracer for the detection of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017;10(4):77. DOI: 10.3390/ph10040077.
7. Alam I.S., Steinberg I., Vermesh O. et al. Emerging intraoperative imaging modalities to improve surgical precision. *Mol Imaging Biol* 2018;20(5):705–15. DOI: 10.1007/s11307-018-1227-6.
8. Povoski S.P., Neff R.L., Mojzisek C.M. et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. *World J Surg Oncol* 2009;7:11. DOI: 10.1186/1477-7819-7-11.
9. Bugby S.L., Lees J.E., Perkins A.C. Hybrid intraoperative imaging techniques in radioguided surgery: present clinical applications and future outlook. *Clin Transl Imaging* 2017;5(4):323–41. DOI: 10.1007/s40336-017-0235-x.
10. Orsaria P., Chiaravalloti A., Fiorentini A. et al. PET probe-guided surgery in patients with breast cancer: proposal for a methodological approach. *In vivo* 2017;31(1):101–10. DOI: 10.21873/in vivo.11031.
11. Werner P., Neumann C., Eiber M. et al. [^{99m}Tc]Tc-PSMA-I&S-SPECT/CT: experience in prostate cancer imaging in an outpatient center. *EJNMMI Res* 2020;10:45.
12. Su H.C., Zhu Y., Ling G.W. et al. Evaluation of ^{99m}Tc-labeled PSMA-SPECT/CT imaging in prostate cancer patients who have undergone biochemical relapse. *Asian J Androl* 2017;19(3):267–71. DOI: 10.4103/1008-682X.192638.
13. Lawal I.O., Ankrah A.O., Mokgoro N.P. et al. Diagnostic sensitivity of Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: a comparative analysis with Ga-68 PSMA PET/CT. *Prostate* 2017;77(11):1205–12. DOI: 10.1002/pros.23379.
14. Albaloooshi B., Al sharhan M., Bagheri F. et al. Direct comparison of ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT and ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in patients with prostate cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2020;8(1):1–7. DOI: 10.22038/aojnmb.2019.43943.1293.
15. Langsteher W., Rezaee A., Pirich C., Beheshti M. ¹⁸F-NaF-PET/CT and ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Semin Nucl Med* 2016;46(6):491–501. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2016.07.003.
16. Lengana T., Lawal I.O., Boshomane T.G. et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT replacing bone scan in the initial staging of skeletal metastasis in prostate cancer: a fait accompli? *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(5):392–401. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.009.
17. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.039.
18. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer – 2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2021;79(2):243–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042.
19. Tulsyan S., Das C.J., Tripathiet M. et al. Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer ⁶⁸Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2017;38(12):1094–102. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000749.
20. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Franciset R.J. et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395(10231):1208–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
21. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A. et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11–20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.
22. Morigi J.J., Stricker P.D., van Leeuwen P.J. et al. Prospective comparison of ¹⁸Ffluoromethylcholine versus ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56(8):1185–90. DOI: 10.2967/jnumed.115.160382.
23. Moghul M., Somani B., Lane T. et al. Detection rates of recurrent prostate cancer: ⁶⁸gallium (Ga)-labelled prostate-specific membrane antigen versus choline PET/CT scans. A systematic review. *Ther Adv Urol* 2019;11:1756287218815793. DOI: 10.1177/1756287218815793.
24. Briganti A., Giannarini G., Karnes R.J. et al. What evidence do we need to support the use of extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer? *Eur Urol* 2015;67(4):597–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.025.
25. Harke N.N., Godes M., Wagner C. et al. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. *World J Urol* 2018;36(11):1817–23. DOI: 10.1007/s00345-018-2330-7.

26. Grivas N., Wit E.M.K., Kuusk T. et al. The impact of adding sentinel node biopsy to extended pelvic lymph node dissection on biochemical recurrence in prostate cancer patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2018;59(2):204–9. DOI: 10.2967/jnumed.117.195644.
27. Muck A., Langesberg C., Mugler M. et al. Clinical outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer following radical prostatectomy and extended sentinel lymph node dissection. *Urol Int* 2015;94(3):296–306. DOI: 10.1159/000365011.
28. Eiber M., Fendler W.P., Rowe S.P. et al. Prostate-specific membrane antigen ligands for imaging and therapy. *J Nucl Med* 2017;58(Suppl 2):67s–76s. DOI: 10.2967/jnumed.116.186767.
29. Nagaya T., Nakamura Y.A., Choyke P.L., Kobayashi H. Fluorescence-guided surgery. *Front Oncol* 2017;7:314. DOI: 10.3389/fonc.2017.00314.
30. Bravi C.A., Fossatia N., Gandaglia G. et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: not as good as previously thought. *Eur Urol* 2020;78(5):661–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.06.043.
31. Claeys T., van Praet C., Lumen N. et al. Salvage pelvic lymph node dissection in recurrent prostate cancer: surgical and early oncological outcome. *Biomed Res Int* 2015;2015:198543. DOI: 10.1155/2015/198543.
32. Porres D., Pfister D., Thissen A. et al. The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(1):85–92. DOI: 10.1038/pcan.2016.54.
33. Knipper S., Tilki D., Mansholt J. et al. Metastases-yield and prostate-specific antigen kinetics following salvage lymph node dissection for prostate cancer: a comparison between conventional surgical approach and prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery. *Eur Urol Focus* 2019;5(1):50–3. DOI: 10.1016/j.euf.2018.09.014.
34. Robu S., Schottelius M., Eiber M. et al. Preclinical evaluation and first patient application of ^{99m}Tc -PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med* 2017;58:235–42. DOI: 10.2967/jnumed.116.178939.
35. Schottelius M., Wirtz M., Eiber M. et al. [(111)In]PSMA-I&T: expanding the spectrum of PSMA-I&T applications towards SPECT and radioguided surgery. *EJNMMI Res* 2015;5(1):68. DOI: 10.1186/s13550-015-0147-6.
36. Maurer T., Robu S., Schottelius M. et al. ^{99m}Tc -based PSMA-radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2019;75(4):659–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.013.
37. Banerjee S.R., Pullambhatla M., Byun Y. et al. ^{68}Ga -labeled inhibitors of prostatespecific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem* 2010;53(14):5333–41. DOI: 10.1021/jm100623e.
38. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J. et al. ^{68}Ga - and ^{177}Lu -labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med* 2015;56(8):1169–76. DOI: 10.2967/jnumed.115.158550.
39. Benz P., Oberhausen E., Berberich R. Monoclonal antibody BW431/26 labelled with technetium 99m and indium 111: an investigation of the biodistribution and the dosimetry in patients. *Eur J Nucl Med* 1991;18(10):813–6. DOI: 10.1007/BF00175060.
40. Bunschoten A., van den Berg N.S., Valdés Olmos R.A. et al. Tracers applied in radioguided surgery. In: *Radioguided surgery – current applications and innovation directions in clinical practice*. Eds.: K. Hermann, O.E. Nieweg, S.P. Pivosiki. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing, 2016.
41. Maurer T., Graefen M., van der Poel H. et al. Prostate-specific membrane antigen-guided surgery. *J Nucl Med* 2020;61(1):6–12. DOI: 10.2967/jnumed.119.232330.
42. Kratzik C., Dorudi S., Schatzl M., Sinzinger H. Tc-99m-PSMA imaging allows successful radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Hell J Nucl Med* 2018;21(3):202–4. DOI: 10.1967/s002449910906.
43. Rauscher I., Duwel C., Wirtz M. et al. Value of ^{111}In -prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. *BJU Int* 2017;120(1):40–7. DOI: 10.1111/bju.13713.
44. Horn T., Rauscher I., Eiber M. et al. PSMA-radioguided surgery in localised recurrent prostate cancer. *Urologe A* 2017;56(11):1417–23. DOI: 10.1007/s00120-017-0516-z.
45. Van Leeuwen F.W., van der Poel H.G. Surgical guidance in prostate cancer: “from molecule to man” translations. *Clin Cancer Res* 2016;22(6):1304–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2575.
46. Jones A.D., Wilton J.C. Can intra-operative fluorescence play a significant role in hepatobiliary surgery? *Eur J Surg Oncol* 2017;43(9):1622–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.02.015.
47. Chen Y., Pullambhatla M., Banerjee S.R. et al. Synthesis and biological evaluation of low molecular weight fluorescent imaging agents for the prostate-specific membrane antigen. *Bioconjug Chem* 2012;23(12):2377–85. DOI: 10.1021/bc3003919.
48. Vahrmeijer A.L., Hutteman M., van der Vorst J.R. et al. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(9):507–18. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.123.
49. Fomina N., McFearin C.L., Sermakdi M. et al. Low power, biologically benign NIR light triggers polymer disassembly. *Macromolecules* 2011;44(21):8590–7. DOI: 10.1021/ma201850q.
50. Polom K., Murawa D., Rho Y.S. et al. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: a literature review. *Cancer* 2011;117(21):4812–22. DOI: 10.1002/cncr.26087.
51. Banerjee S.R., Foss C.A., Horhota A. et al. ^{111}In - and IRDye800CW-labeled PLAPEG nanoparticle for imaging prostate-specific membrane antigen-expressing tissues. *Biomacromolecules* 2017;18(1):201–9. DOI: 10.1021/acs.biomac.6b01485.
52. Baranski A.C., Schafer M., Bauder-Wust U. et al. PSMA-11-derived dual-labeled PSMA inhibitors for preoperative PET imaging and precise fluorescence-guided surgery of prostate cancer. *J Nucl Med* 2018;59:639–45. DOI: 10.2967/jnumed.117.201293.
53. Schottelius M., Wurzer A., Wissmiller K. et al. Synthesis and preclinical characterization of the PSMA-targeted hybrid tracer PSMA-I&F for nuclear and fluorescence imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2019;60(1):71–8. DOI: 10.2967/jnumed.118.212720.
54. Hensbergen A.W., Buckle T., van Willigen D.W. et al. Hybrid tracers based on cyanine backbones targeting prostate-specific membrane antigen: tuning pharmacokinetic properties and exploring dye-protein interaction. *J Nucl Med* 2020;61(2):234–41. DOI: 10.2967/jnumed.119.233064.

Вклад авторов

А.В. Леонтьев: ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка и редактирование текста статьи;
А.И. Халимон: анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка и редактирование текста статьи;
М.Т. Кулиев: подготовка и редактирование текста статьи;
А.Ю. Говалешко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка и редактирование текста статьи;
А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев: редактирование и утверждение окончательного варианта статьи;
А.А. Крашенинников, К.М. Ньюшко: обзор публикаций по теме статьи;
А.С. Калпинский: анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.V. Leontyev: responsibility for the integrity of all parts of the article, article preparation and editing;
A.I. Khalimon: analysis of the obtained data, article writing, article preparation and editing;
M.T. Kuliev: article preparation and editing;
A.Yu. Govaleshko: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing, article preparation and editing;
A.D. Kaprin, B.Ya. Alekseev: editing and approval of the final version of the article;
A.A. Krasheninnikov, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's theme;
A.S. Kalpinskiy: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Леонтьев / A.V. Leontyev: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>
А.И. Халимон / A.I. Khalimon: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>
М.Т. Кулиев / M.T. Kuliev: <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>
А.Ю. Говалешко / A.Yu. Govaleshko: <https://orcid.org/0000-0002-8971-4442>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
А.А. Крашенинников / A.A. Krasheninnikov: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.10.2021. **Принята к публикации:** 02.12.2021.
Article submitted: 08.10.2021. **Accepted for publication:** 02.12.2021.