

Король П.О.^{1,2}, Щербіна О.В.²

¹Київська міська клінічна лікарня № 12, м. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Нові позитронно-емісійні радіофармпрепарати в урологічній радіонуклідній візуалізації

For citation: *Роски. 2019;8(4):249-256. doi: 10.22141/2307-1257.8.4.2019.185125*

Резюме. У статті розглянуто історичні аспекти та ключові питання клінічного застосування нових радіофармпрепаратів (РФП) для позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). Золотим стандартом для вимірювання ефективного ренального плазматому є p -(^{18}F) фторгіпурат (^{18}F) PFH завдяки структурі, що подібна до p -аміноімпурату. (^{18}F) FDS — новий потенціальний трейсер для діагностики гострої ниркової недостатності. ПЕТ-трейсери Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA) і (^{18}F) PFH є ефективними сурогатними маркерами з метою відбору пацієнтів для ендорадіотерапії з потенційним нефротоксичним профілем, у хворих на гемопоетичні злоякісні пухлини, рак передміхурової залози. ПЕТ-візуалізація нирок і сечовидільної системи може мати додаткове значення у складних клінічних ситуаціях і забезпечувати ефективну підтримку у прийнятті діагностичних рішень, зокрема у педіатричних пацієнтів. Подальший науковий діагностичний пошук повинен бути спрямований на синтезування нових РФП, які матимуть ідеальні властивості для ренальної функціональної візуалізації, низьке зв'язування з білками плазми, високу метаболічну стабільність та низький гепатобілярний кліренс.

Ключові слова: радіонуклідна візуалізація; позитронно-емісійна томографія; радіофармпрепарат; нирки; швидкість клубочкової фільтрації; ефективний нирковий плазмотік; огляд

Вступ

У сучасній клінічній практиці показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) оцінюється за допомогою креатиніну у сироватці крові; однак результати цього методу можуть бути неточними, а оцінка окремих функцій нирок неможливою [4, 17, 31]. Для найбільш вірогідної та точної оцінки ШКФ золотим стандартом вважається застосування методики екзогенного маркерного інсуліну. Однак через технічні труднощі та високу вартість методу він рідко використовується у клінічній практиці [43]. Кліренс крові визначають за допомогою [^{51}Cr] етилендіамінтетраоцтової кислоти ([^{51}Cr] EDTA), що може вважатись привабливою альтернативою. Але слід зазначити, що відомостей про роздільну функцію нирок за допомогою даного методу отримати неможливо і потреба в декількох заборах крові обмежує її широке застосування [5]. У зв'язку з цим саме ниркову радіонуклідну візуалізацію з використанням однофотонного випромінювача [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] діетилентріамінпентаоцтової кислоти ([$^{99\text{m}}\text{Tc}$] DTPA)

регулярно застосовують у клінічній практиці, оскільки вона дає можливість визначати роздільну функцію нирок у контексті оцінки ШКФ [15, 23]. Ця методика досить активно впроваджується в центрах ядерної медицини для обчислення ниркового кровотоку та оцінки односторонньої функції нирок [23, 30, 42].

Однак процедури із застосуванням [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] DTPA, що передбачають повторні дослідження крові та сечі, є тягарем як для пацієнтів, так і для клініцистів. Дана методологія також може призводити до недотримання процедурних інструкцій і недоліків у заборі зразків [6].

Як інший маркер функціональної активності паренхіми нирок ефективний нирковий плазмотік (ЕНП) може бути одержаний з кліренсу інфузії парамінопіпуринової кислоти. Незважаючи на те, що дана методологія є еталонним стандартом для оцінки ЕНП, такий підхід неефективний для клінічної практики. Останніми роками [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] меркаптоацетилтригліцин ([$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MAG3) регулярно застосовувався для вимірювання трубної екстракції [2, 52]. З впровадженням у

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Король Павло Олександрович, доктор медичних наук, асистент кафедри радіології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: p.korol@online.ua

For correspondence: Pavlo Korol, MD, PhD, Assistant of the Department of radiology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: p.korol@online.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

клінічну практику методів гібридної візуалізації із застосуванням однофотонної емісійної комп'ютерної томографії/комп'ютерної томографії (ОФЕКТ/КТ) пропонується тривимірна анатомічна візуалізація, але тривалий термін отримання діагностичних даних і низький просторово-часовий дозвіл все ще обмежують потенціал даного методу для кількісної оцінки [14, 15]. Однак слід зазначити, що ОФЕКТ/КТ у чистому вигляді як стандартна методика візуалізації при захворюванні нирок не використовується у зв'язку з тим, що не несе додаткової діагностичної інформації для урологів порівняно з КТ. У даному випадку застосовується тільки ОФЕКТ.

Методика розрахунку ЕНП і ШКФ полягає у визначенні кліренсу нефротропних радіофармпрепаратів (РФП) на основі визначення загального кліренсу без взяття проб крові та сечі та базується на математичній обробці серцевої кривої. Зниження радіоактивності ниркових РФП в часі описується експонентою.

Для РФП із клубочковим механізмом елімінації стандартизований об'єм розподілу приймається за 7,5 % маси тіла, для каналцевих РФП — за 17 %. Величину кліренсу нормують на стандартну поверхню тіла — 1,73 м². Слід зазначити, що ЕНП та ШКФ розраховують окремо для кожної нирки відносно до радіоактивності нирки на ренограмі з відсіченням фону тіла на третій хвилині — для клубочкових РФП та на другій хвилині — для каналцевих [24]. Слід зазначити, що сучасні програми та моделі кінетики ниркових РФП враховують глибину залягання пухлини залежно від антропометричних даних пацієнта. Це також справедливо і для хворих з опущенням та ротацією нирки. У даному випадку повинна виконуватись бокова проєкція або ОФЕКТ з подальшою корекцією параметрів ШКФ та ЕНП за площею діагностичних зображень [24].

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) в урології застосовується з метою оцінки функціональної активності паренхіми нирок та має декілька ключових переваг, таких як краща просторово-часова роздільна здатність, абсолютна кількісна оцінка діагностичних параметрів і швидка тривимірна візуалізація. У зв'язку з цим з метою оцінки функціональної активності паренхіми нирок на сучасному етапі активно вивчається низка ниркових ПЕТ-радіотрейсерів, включаючи [⁶⁸Ga] EDTA, [¹⁸F] Re (CO) 3-N-(флуороетил) імінодіацетна кислота (Re (CO) 3 ([¹⁸F] FEDA)) та фторосорбіт 2-дезоксид-2-[¹⁸F] ([¹⁸F] FDS) тощо [20, 27, 48, 57] (рис. 1).

Ниркова перфузія. Ниркова перфузія може бути визначена шляхом візуальної та кількісної оцінки радіотехнічного транзиту РФП після ін'єкції (через черевну та ниркову артерії) [46].

Відносне поглинання нирок. Відносне поглинання нирок здійснюється шляхом оцінки диференціальної функції нирок, наприклад за допомогою розміщення ділянок, що становлять інтерес (ROI) над нирками, і вимірювання інтегралу підрахунків в ROI після внутрішньовенного введення РФП [46]. Така роздільна оцінка ниркової функції окремо лівої і правої нирки

має надзвичайно важливе значення в контексті донорства нирок [40].

Максимальна паренхіматозна активність ($T_{\max}$ і $T_{1/2\max}$). $T_{\max}$ визначається як час, що минув від ін'єкції до висоти піку ренограми, тоді як $T_{1/2\max}$ — час зменшення ниркової активності до 50 % від його максимального значення. Останній параметр зазвичай використовується як показник екскреторної здатності нирок та оцінки різного ступеня його порушень. На цей параметр можуть впливати різні чинники (стан гідратації, тип РФП, що застосовується, наявність патології сечового міхура тощо) [46, 47], що успішно нівелюється за рахунок правильної та послідовної підготовки хворого до дослідження

Планарні методи ниркової радіонуклідної візуалізації мають низку недоліків, що включають обмежену просторово-часову роздільну здатність і відсутність анатомічної інформації. Зокрема, гібридні пристрої для обробки зображень, такі як сканери ОФЕКТ/КТ, дозволяють отримувати тривимірну оцінку та анатомічну корекцію, хоча ці ознаки зазвичай не використовуються в клінічній рутинній роботі. Крім того, необхідна корекція на ослаблення м'яких тканин, наприклад, шляхом оцінки глибини залягання нирок або шляхом застосування коефіцієнта ослаблення [46]. На відміну від ОФЕКТ ПЕТ-візуалізація має низку переваг, які можна вважати ключовими характеристиками для більш ретельної оцінки функції нирок. До них відноситься покращений просторово-часовий дозвіл, абсолютні квантові підходи до кількісного визначення і мультиспіральна КТ для анатомічної реєстрації. Однак найважливішою перевагою ПЕТ-візуалізації порівняно зі звичайною ОФЕКТ є значно вища швидкість рахунку, що, у свою чергу, дозволяє персоналу отримувати значно менші дози опромінення. Наприклад, для дослідження нирок за допомогою ПЕТ з [⁶⁸Ga] EDTA зазвичай застосовується РФП активністю 40 МБк. Ефективна доза ПЕТ-компонента становить 1,6 мЗв, що дорівнює приблизно 320 МБк [^{99m}Tc] DTPA [15, 57]. Як результат, опромінення мінімізується без шкоди для якості зображення.

Отже, використання ПЕТ для ниркової візуалізації, в тому числі оцінка ШКФ, може поліпшити ідентифікацію структурних аномалій і кількісного визначення обструктивних процесів у пацієнтів як дитячого, так і дорослого віку. Зокрема, у пацієнтів дитячого віку застосовується потенційно менша доза опромінення від ПЕТ-радіоіндикаторів [4, 57]. Впровадження технології «польоту», вдосконалення технології детекторів та оптимізовані реконструктивні алгоритми можуть дозволити подальше зниження кількості введеної активності [15]. Крім того, внутрішня здатність ниркових ПЕТ-випромінювачів забезпечувати томографічні зображення нирок може дозволити усунути фонову активність від оточуючих органів, таких як великі судини і селезінка [4]. Отже, криві «активність — час» здатні генеруватися виключно за рахунок поглинання РФП в нирках і автоматично застосовувати стандартизований поріг величини поглинання для визначення активності

в системі збору [15] на відміну від ниркової сцинтиграфії, в якій ROI охоплює всю поверхню нирки. [^{99m}Tc] ДТРА має більш виражений зв'язок з білками плазми, ніж інші радіоіндикатори, які застосовуються для оцінки ШКФ. Показано, що зв'язування білків змінюється на 10–13 %, а завдяки позаклітинній локалізації ДТРА

вони негативно впливають на точність діагностичного процесу [36]. Однак ПЕТ-радіоіндикатори, такі як [^{68}Ga] EDTA, [^{18}F] FDS і Re (CO) 3 ([^{18}F] FEDA), можуть мати чудову фармакокінетику профілів, головним чином через низьке зв'язування з білками плазми і високу метаболічну стабільність (рис. 1) [15, 27, 48].

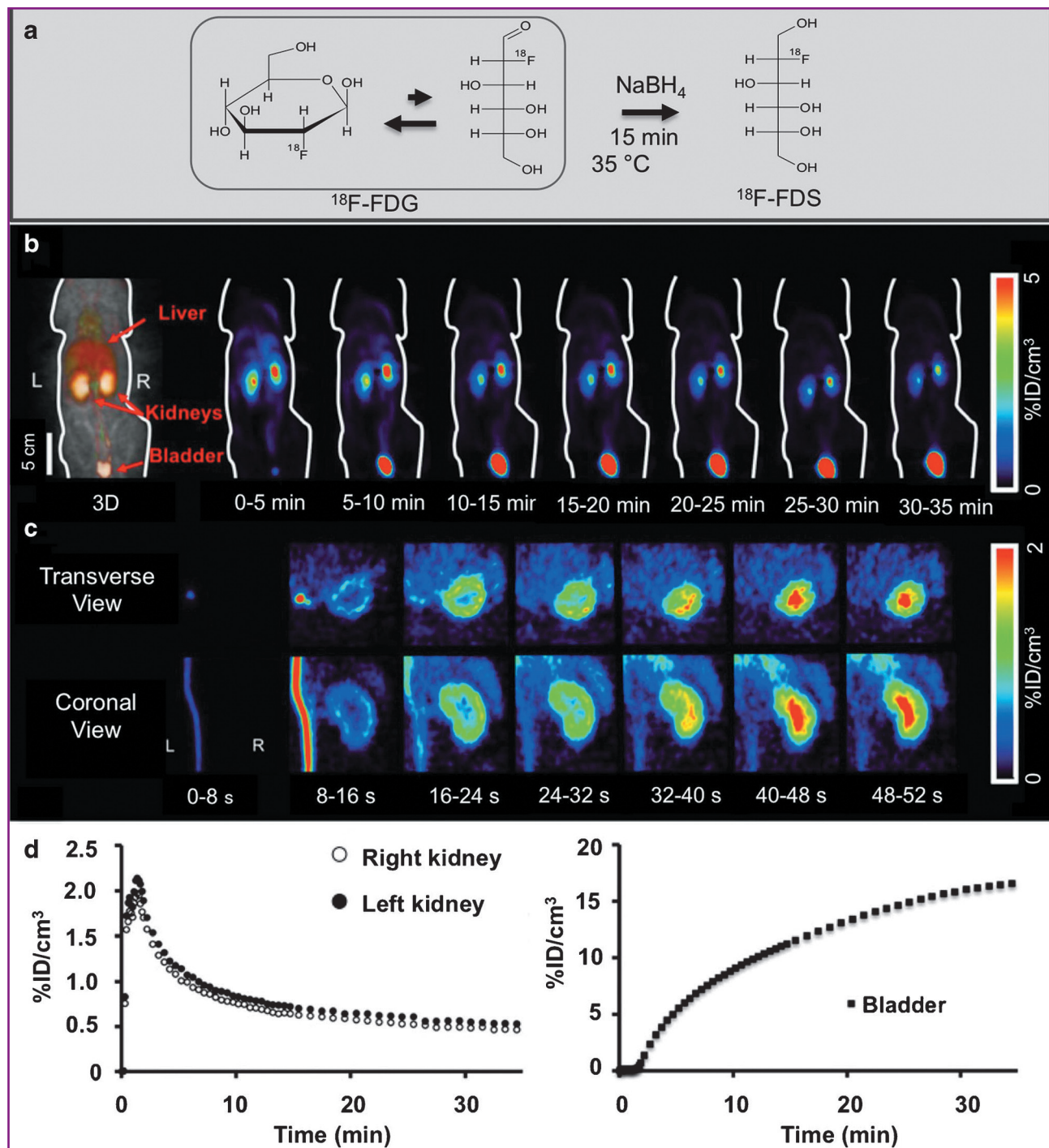


Рисунок 1: а) [^{18}F] синтез флуородеоксисорбітолу ([^{18}F] FDS). [^{18}F] FDS може бути отриманий шляхом одноетапної редукції з 2-деокси-2-[^{18}F]-фтор-D-глюкози ([^{18}F] FDG) [25]; б–д) *in vivo* [^{18}F] FDS ПЕТ-візуалізація здорових щурів; б) динамічні корональні ПЕТ-зображення демонструють високу секрецію радіомаркера виключно через нирки; с) динамічні поперечні та корональні зображення правої нирки виявляють швидке накопичення радіомаркера у нирковій корі; д) приклад кривих часу та активності динамічної ПЕТ-томографії нирок (зліва) та сечового міхура (праворуч) [48]

(⁶⁸Ga)-мічені радіоіндикатори для дослідження функції нирок (⁶⁸Ga) EDTA

M.S. Hofman та R.J. Hicks [15] першими повідомили про використання ПЕТ-радіоіндикатора [⁶⁸Ga] EDTA в клінічній практиці з метою оцінки функції нирок, який виводиться з організму шляхом клубочкової фільтрації. Після введення даного радіоіндикатора він спочатку концентрується в крові, в той час як аорта (або серце) потенційно може використовуватися для забезпечення функцій кінетичного аналізу. Згодом активність РФП збільшується в паренхімі нирки, після чого відбувається поступове розмежування і транзит введеної активності в систему збору, що спостерігається через 3–4 хв після ін'єкції. Hofman et al. вивчали пацієнтів з нирково-клітинною карциномою, яким було здійснено ОФЕКТ/КТ з [^{99m}Tc] DMSA та ПЕТ/КТ з [⁶⁸Ga] EDTA до проведення стереотаксичної променевої терапії [15]. За даними аналізу результатів ОФЕКТ/КТ та ПЕТ-візуалізації, виявлено, що [⁶⁸Ga] EDTA може надавати додаткову інформацію щодо функціональної оцінки нирок на ранній фазі ниркового паренхіматозного транзиту [14, 15].

(⁶⁸Ga) DTPA

Враховуючи, що ^{99m}Tc-мічений DTPA застосовується з метою визначення функціональної оцінки нирок вже протягом кількох десятиліть, Gundel et al. [23] було досліджено нирковий ПЕТ-випромінювач [⁶⁸Ga] DTPA порівняно з [⁶⁸Ga] EDTA *in vitro* та *in vivo* у копенгагенських щурів чоловічої статі. Тільки у 30 % піддослідних [⁶⁸Ga] DTPA виводилася через нирки, в той час як [⁶⁸Ga] EDTA виводився через нирки у 90 % піддослідних [11]. Порівняно з [⁶⁸Ga] DTPA [⁶⁸Ga] EDTA демонструє кращу діагностичну ефективність [11, 15]. Крім того, слід зазначити, що DTPA має найнижчий відсоток фіксації з білками плазми крові, розміри його молекули дозволяють вірогідно оцінювати ШКФ.

(⁶⁸Ga) 1,4,7-триазациклопропан-1,4,7-триоцтова кислота ((⁶⁸Ga) NOTA)

J.Y. Lee et al. [24] оцінювали ⁶⁸Ga-комплекси (EDTA, DTPA і NOTA) і вимірювали зв'язування з сироваткою та еритроцитами поряд із порівнянням значення ШКФ при застосуванні [⁵¹Cr] EDTA у мишей. Слід зазначити, що при використанні [⁶⁸Ga] NOTA отримано низьке зв'язування з сироватковими білками, а також більш низький рівень ШКФ порівняно із показником еталонного стандарту [⁵¹Cr] EDTA. Отже, [⁶⁸Ga] NOTA може мати значний потенціал як нирковий ПЕТ-агент [14]. Вже в 1960-х роках [⁶⁸Ga] EDTA застосовувався як радіоіндикатор у хворих з гліобластою з використанням позитронної сцинтиляційної камери [39] і став ініціюючим чинником в розробці та вивченні [⁶⁸Ga] NOTA [15].

(⁶⁸Ga) IRDye800-тилметакрилат

Діабетична нефропатія є основною причиною ниркової недостатності [1]. Qin et al. вперше застосовували

радіоіндикатор [⁶⁸Ga] IRDye800-тильмонофосфат для оцінки ШКФ у щурів. На графічних кривих «активність — час» авторами було отримано рецепторно-опосередковане накопичення РФП в нирках. Досліджуючи локалізацію тильманоцементного рецептора (CD206) і IRDye800-тильмонофосфату в межах клубочків, було підтверджено накопичення радіоіндикатора в мезангіальних клітинах. У недіабетичних щурів спостерігалась однофазна крива «активність — час» з низьким накопиченням РФП в сечовому міхурі, в той час як у щурів з діабетом було отримано мультифазну криву «активність — час» з високим накопиченням радіоіндикатора. Враховуючи вирішальну роль мезангіальних клітин при прогресуванні діабетичної нефропатії, автори дійшли висновку, що [⁶⁸Ga] IRDye800-тильмонофосфат може стати новим рецепторним біомаркером ПЕТ (ОФЕКТ)-візуалізації для вивчення моніторингу прогресування діабетичної нефропатії [35].

Радіомаркери з міткою ¹⁸F для дослідження функції нирок

Радіоіндикатори з міткою ¹⁸F мають перевагу за рахунок меншої енергії позитронів, що, в свою чергу, надає можливість застосовувати значно менші активності РФП без негативних наслідків щодо якості візуалізації та покращує контрастні та шумові характеристики зображень [38]. Також слід зазначити, що ¹⁸F має значно більший період напіввиведення (110 хв), ніж ⁶⁸Ga (68 хв), що дозволяє своєчасно доставляти РФП із центральних закладів, що мають в наявності циклотрон, до інших відділень ядерної медицини, що не мають циклотрону [53, 55]. Циклотронне виробництво РФП має значно кращий потенціал щодо кількісного напруцювання радіонуклідів на відміну від генераторного виробництва. У зв'язку з цим збільшується коефіцієнт корисної ефективності застосування ПЕТ-2-дезоксид-2-[¹⁸F] фтор-D-глюкози ([¹⁸F] FDG) [7]. Більше того, триваліший період напіввиведення дозволяє отримувати більшу гнучкість у дизайні дослідження шляхом застосування протоколів затримки візуалізації, які можуть забезпечити подальше розуміння кінетики радіонуклідів у нирковій системі.

(¹⁸F) FDS

На початковому етапі розвитку ядерної медицини [¹⁸F] FDS було розроблено з метою візуалізації в онкології та при запальних захворюваннях, зокрема в діагностиці інфекційних процесів, що спричинені *Enterobacteriaceae* [22, 25]. [¹⁸F] FDS можна легко синтезувати з [¹⁸F] FDG, і, таким чином, [¹⁸F] FDS може бути доступним у найближчій перспективі на багатьох сайтах, які мають радіохімічну інфраструктуру [26, 41]. З огляду на структуру сорбіту, що лежить в основі [¹⁸F] FDS, можна припустити, що він успадковує кінетичні особливості, які майже ідентичні до кінетики інуліну. [¹⁸F] FDS було вперше досліджено на здорових щурах з метою визначення його основних властивостей біорозподілу як ниркового ПЕТ-маркера, включаючи кліренс через системні ниркові шляхи, зв'язування білка плаз-

ми та метаболічну трансформацію. Виявлено, що після початкової фази кровотоку через нижню порожнисту вену спостерігалось поступове розмежування РФП в нирковій корі. Крім того, було виявлено залежне від часу збільшення слідової радіоактивності в сечовому міхурі. Слід зазначити, що вже під час другого кадру (8–16 с) ПЕТ-візуалізації спостерігалось швидке поглинання радіоіндикатора у кірковій речовині нирок. Після цього на томографічних зрізах спостерігалось тимчасове підвищення радіоактивності в корі нирок з подальшим транзитом радіомаркера до системи збору. За результатами аналізу, нирки мають найвищий захват даного радіомаркера навіть через 60 хв після введення. Слід зазначити, що концентрація радіоіндикатора у кишечнику та печінці залишалася стабільною з часом, що свідчить про низький гепатобіліарний кліренс та ниркову секрецію [^{18}F] FDS. Низька концентрація радіоактивно мічених метаболітів в крові та сечі через 35 хв після ін'єкції була підтверджена результатами тонкошарової радіохроматографії. Таким чином, можна припустити, що [^{18}F] FDS вільно фільтрується в ниркових клубочках, і це відповідає попереднім висновкам, що показують швидкий кліренс екзогенного введенного сорбіту, який є ідентичним до кліренсу інуліну [48].

Зв'язування білка з плазмою також має великий вплив на кінетику радіонуклідів. За даними літературних джерел, білкові зв'язування [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] DTPA знаходиться в діапазоні від 2 до 10 % [21, 37], тоді як [^{18}F] FDS демонструє мінімальне *in vivo* зв'язування з білками сироватки крові в межах < 0,1 % [37]. У світлі цієї інформації ниркові розлади було досліджено на двох моделях щурів з метою визначення потенційної клінічної користі радіотрактора [^{18}F] FDS. По-перше, гостру ниркову недостатність було індуковано у щурів внутрішньом'язовою ін'єкцією гліцерину. По-друге, односторонню непрохідність сечоводу було модифіковано шляхом повного перев'язування лівого сечоводу. У той час як здорові контрольні щури показали нормальну фізіологічну схему розподілу радіомаркера, у щурів з гострою нирковою недостатністю спостерігалось значно зменшене поглинання в нирковій корі поряд із відносно низьким показником екскреції через сечовидільну систему. Ренограми показали нефункціональну схему із зниженою секрецією радіоіндикатора в нирках щурів з нирковою недостатністю на відміну від здорових контрольних тварин. З іншого боку, щури з односторонньою непрохідністю сечоводу продемонстрували значну затримку захоплення радіомаркера в області перешкоди на відміну від контралатерального сечоводу, в якому спостерігався нормальний розподіл [^{18}F] FDS. Ренограми показали типову обтураційну криву без подальшого піку під час паренхіматозної фази [57]. У першому дослідженні на людях, у яких спостерігали кінетику препарату [^{18}F] FDS, [^{18}F] FDS-ПЕТ дослідження у динамічному режимі було проведено двом волонтерам без наявності ниркової патології. Після внутрішньовенного введення РФП у нирковій паренхімі поступово збільшувалась кількість радіоіндикатора до 60 с після початку введення

(судинна фаза), після чого радіомаркер поступово виводився із організму. За результатами кількісного аналізу функціональних ренограм волонтерів було отримано показники фізіологічної норми, в тому числі параметри судинної, паренхіматозної та екскреторної фази. Максимальна паренхіматозна активність (T_{max} через 3 хв після введення) відповідала результатам, що були отримані при дослідженні з [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] DTPA та [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MAG3 [10, 56].

Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA

На відміну від [^{68}Ga] EDTA та [^{18}F] FDS, які в основному використовуються для оцінки ШКФ, останніми роками увага науковців була зосереджена на розробці та впровадженні інших ниркових ПЕТ-маркерів, що відображають функціональну активність паренхіми нирок, наприклад Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA та його аналог для ОФЕКТ-візуалізації — [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (CO) 3 (FEDA) [3]. [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (CO) 3 (FEDA) демонстрував у піддослідних щурів швидку ниркову екскрецію, подібну до ортоїодогіпурату [^{131}I] (^{131}I) OIH [20, 28]. Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA виявляв високу ниркову специфічність, високу *in vitro* та *in vivo* стабільність, а також швидку ниркову екскрецію, що корелювала з аналогом [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (CO) 3 (FEDA) [27]. Фармакокінетичні властивості Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA також можна порівняти з ортоїодогіпуратом [^{131}I] [8, 27]. Також слід зазначити, що маркер [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (CO) 3 (FEDA) є економічно більш доступним — у п'ять разів дешевший, ніж Re (CO) 3 (^{18}F) FEDA [27].

Al (^{18}F) NODA-масляна кислота

Дослідження біорозподілу Al [^{18}F] NODA-масляної кислоти у звичайних щурів та щурів з імітованою нирковою недостатністю доводить, що Al [^{18}F] NODA-масляна кислота секритується виключно через ниркову систему. Таким чином, цей радіотрейсер також може надавати вірогідну кількісну оцінку уродинамічних процесів [29].

p-(^{18}F) фторгіпурат (^{18}F) PFH

[^{18}F] PFH має структуру, що подібна до р-аміногіпурату, що вважається золотим стандартом для вимірювання ефективного ренального плазмотоку. Awasthi et al. ідентифікували [^{18}F] PFH як потенційний ПЕТ-трейсер [3]. Pathuri et al. [34] було надано порівняльну характеристику ренограм, отриманих за допомогою [^{18}F] PFH, з результатами аналізу досліджень, що було виконано за допомогою [^{125}I] OIH та [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MAG3. Зокрема, порівняно з похідними параметрами уродинаміки (T_{max} , $T_{1/2\text{max}}$), отриманими з [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] MAG3, показники, що було одержано за допомогою [^{18}F] PFH, були подібні до параметрів, що отримано з [^{125}I] OIH. Однак візуалізація з [^{18}F] PFH забезпечувала кращу якість зображення [34]. Інше дослідження, що проведено у щурів з повільно прогресуючим автосомно-домінантним полікістозом нирок, показало, що [^{18}F] PFH може бути сурогатним маркером прогресування даного захворювання, що ще більше підкреслює потенційну клінічну корисність цього трейсера в майбутніх проспективних дослідженнях [33].

(¹⁸F) FDG

[¹⁸F] FDG як ПЕТ-трейсер бере участь у численних фізіологічних процесах і, таким чином, може не бути ідеальним специфічним маркером для оцінки функції нирок. Проте [¹⁸F] FDG має дуже широкий спектр застосування в онкологічній практиці, дає можливість під час аналізу ефективно розраховувати кількісні та якісні параметри функціонування нирок [9].

Клінічні показання до ниркової ПЕТ-візуалізації

ПЕТ має низку переваг перед звичайною сцинтиграфією, хоча високі економічні витрати на дослідження ПЕТ зазвичай визначають ступінь частоти застосування даної діагностичної методики та дорогих ПЕТ-трейсерів [4]. [⁶⁸Ga] EDTA є оптимальним радіо-маркером для моніторингу вираженого стенозу ниркової артерії [12, 15, 45]. Blafox et al. запропонували ПЕТ-моніторинг з [⁶⁸Ga] EDTA з метою оцінки функціональної активності паренхіми нирок під час проведення хіміотерапії, променевої терапії, визначення показань для донорства нирки тощо [4, 12, 13, 19]. Слід зазначити, що загальні сцинтиграфічні/ОФЕКТ підходи можуть призводити до недооцінки зниження функціональної активності паренхіми однієї з нирок (наприклад, викликаного мальотацією), що має значення не тільки при селективному відборі донорів для трансплантації нирок, а також при іншій патології нирок [49, 50]. У даному випадку доречно застосовувати гібридну візуалізацію ПЕТ/КТ, що включає сучасну програму анатомічної корекції [3]. Окрім цих міркувань, теоретичні підходи до лікування нейроендокринних пухлин (NET) з використанням [⁶⁸Ga] DOTA-D-Phe-Tyr3-октреотат/октреотид ([⁶⁸Ga] DOTA-TATE/TOC) та [¹⁷⁷Lu] DOTA-TATE/TOC все частіше використовуються у клінічній практиці [44]. Аналоги соматостатину здатні викликати зниження функції нирок, у зв'язку з чим було висунуто гіпотезу, що [^{99m}Tc] MAG3 може бути придатним маркером для оцінки ранніх стадій патології нирок у пацієнтів, які зазнали повторних циклів ендорадіотерапії [52]. Таким чином, ПЕТ-агенти для оцінки функціонального стану нирок, включаючи Re (CO) 3 ([¹⁸F] FEDA) і [¹⁸F] PFH, можуть бути кращими сурогатними маркерами з метою відбору пацієнтів для ендорадіотерапії з потенційним нефротоксичним профілем, у хворих на гемопоетичні злоякісні пухлини або рак передміхурової залози [16, 32].

Також розглянуто сучасні аспекти застосування ПЕТ нирок та сечовидільної системи у педіатричних хворих [4, 15, 48, 51]. ПЕТ нирок та сечовидільної системи надає цінну діагностичну інформацію для ефективного прийняття рішень, оскільки дозволяє одночасно оцінювати функцію нирок і анатомічно-морфологічну складову в одному дослідженні. Крім того, швидкість збору діагностичної інформації ПЕТ вища, ніж звичайної сцинтиграфії, і, таким чином, є меншим променеве навантаження на пацієнтів і медичний персонал [15]. ПЕТ-візуалізація нирок і сечовидільної системи може мати додаткове значення у складних клінічних ситуаці-

ях і забезпечити ефективну підтримку у прийнятті діагностичних рішень, зокрема у педіатричних пацієнтів [54]. Подальший науковий діагностичний пошук повинен бути спрямований на синтезування нових РФП, що матимуть ідеальні властивості для ренальної функціональної візуалізації, низьке зв'язування з білками плазми, високу метаболічну стабільність та низький гепатобілярний кліренс [54].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Abrass CK. Diabetic nephropathy. Mechanisms of mesangial matrix expansion. *West J Med.* 1995 Apr;162(4):318-21.
2. Arroyo AJ. Effective renal plasma flow determination using technetium-99m MAG3: comparison of two camera techniques with the Tauxe method. *J Nucl Med Technol.* 1993 Sept 1;21(3):162-166.
3. Awasthi V, Pathuri G, Agashe HB, Gali H. Synthesis and in vivo evaluation of p-18F-fluorohippurate as a new radiopharmaceutical for assessment of renal function by PET. *J Nucl Med.* 2011 Jan;52(1):147-53. doi: 10.2967/jnumed.110.075895.
4. Blafox MD. PET measurement of renal glomerular filtration rate: is there a role in nuclear medicine? *J Nucl Med.* 2016 Oct;57(10):1495-1496. doi: 10.2967/jnumed.116.174607.
5. Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using 52 Cr-EDTA. *Clin Sci.* 1969 Aug;37(1):169-80.
6. De Santo NG, Anastasio P, Cirillo M, et al. Measurement of glomerular filtration rate by the 99mTc-DTPA renogram is less precise than measured and predicted creatinine clearance. *Nephron.* 1999 Feb;81(2):136-40. doi: 10.1159/000045268.
7. Ducharme J, Goertzen AL, Patterson J, Demeter S. Practical aspects of 18F-FDGPET when receiving 18F-FDG from a distant supplier. *J Nucl Med Technol.* 2009 Sep;37(3):164-9. doi: 10.2967/jnmt.109.062950.
8. Eshima D, Fritzberg AR, Taylor A Jr. 99mTc renal tubular function agents: current status. *Semin Nucl Med.* 1990 Jan;20(1):28-40. doi: 10.1016/s0001-2998(05)80174-6.
9. Geist BK, Baltzer P, Fueger B, et al. Assessing the kidney function parameters glomerular filtration rate and effective renal plasma flow with dynamic FDG-PET/MRI in healthy subjects. *EJNMMI Res.* 2018 May 9;8(1):37. doi: 10.1186/s13550-018-0389-1.
10. Gordon I, Piepsz A, Sixt R; Auspices of Paediatric Committee of European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Jun;38(6):1175-88. doi: 10.1007/s00259-011-1811-3.
11. Gündel D, Pohle U, Prell E, Odparlik A, Thews O. Assessing glomerular filtration in small animals using [(68)Ga]DTPA and [(68)Ga]EDTA with PET imaging. *Mol Imaging Biol.* 2018 Jun;20(3):457-464. doi: 10.1007/s11307-017-1135-1.
12. Hanssen O, Erpicum P, Lovinfosse P, et al. Non-invasive approaches in the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients. Part I. In vivo imaging methods. *Clin Kidney J.* 2017 Feb;10(1):97-105. doi: 10.1093/ckj/sfw062.
13. Hartlev LB, Boeje CR, Bluhme H, Palshof T, Rehling M. Monitoring renal function during chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Sep;39(9):1478-82. doi: 10.1007/s00259-012-2158-0.

14. Hofman M, Binns D, Johnston V, et al. 68Ga-EDTA PET/CT imaging and plasma clearance for glomerular filtration rate quantification: comparison to conventional 51Cr-EDTA. *J Nucl Med.* 2015 Mar;56(3):405-9. doi: 10.2967/jnumed.114.147843.
15. Hofman MS, Hicks RJ. Gallium-68 EDTA PET/CT for renal imaging. *Semin Nucl Med.* 2016 Sep;46(5):448-61. doi: 10.1053/j.semmuclmed.2016.04.002.
16. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):825-833. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
17. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):20-9. doi: 10.1056/NEJMoa1114248.
18. Inoue Y, Yoshikawa K, Suzuki T, et al. Attenuation correction in evaluating renal function in children and adults by a camera-based method. *J Nucl Med.* 2000 May;41(5):823-9.
19. Jackson P, Foroudi F, Pham D, et al. Short communication: time-line of radiation-induced kidney function loss after stereotactic ablative body radiotherapy of renal cell carcinoma as evaluated by serial (99m)Tc-DMSA SPECT/CT. *Radiat Oncol.* 2014 Nov 26;9:253. doi: 10.1186/s13014-014-0253-z.
20. Klenc J, Taylor A, Lipowska M. Synthesis and evaluation of 99mTc(CO)3(FEDA): a new dual-purpose 99mTc/18F renal imaging agent. *J Nucl Med.* 2015 May 1;56(Suppl 3):654.
21. Kloppe JF, Hauser W, Atkins HL, Eckelman WC, Richards P. Evaluation of 99m Tc-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *J Nucl Med.* 1972 Jan;13(1):107-10.
22. Kobayashi R, Chen X, Werner RA, Lapa C, Javadi MS, Higuchi T. New horizons in cardiac innervation imaging: introduction of novel (18)F-labeled PET tracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Dec;44(13):2302-2309. doi: 10.1007/s00259-017-3828-8.
23. Korol PO, Tkachenko MN. The role of radioactive methods in the diagnostic type of hydronephrosis in clean-up workers of Chornobyl accident. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2018 Dec;23:351-358. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-351-358.
24. Kundin VYu, Pospelov SV. Dynamic renoscintigraphy in the urologic practice. *Urology.* 2012;16(4):5-24.
25. Li ZB, Wu Z, Cao Q, et al. The synthesis of 18F-FDS and its potential application in molecular imaging. *Mol Imaging Biol.* 2008 Mar-Apr;10(2):92-98. doi: 10.1007/s11307-007-0125-0.
26. Li J, Zheng H, Fodah R, Warawa JM, Ng CK. Validation of 2-(18)F-fluorodeoxysorbitol as a potential radiopharmaceutical for imaging bacterial infection in the lung. *J Nucl Med.* 2018 Jan;59(1):134-139. doi: 10.2967/jnumed.117.195420.
27. Lipowska M, Jarkas N, Voll RJ, et al. Re(CO)3([18F]FEDA), a novel (18)F PET renal tracer: radiosynthesis and preclinical evaluation. *Nucl Med Biol.* 2018 Mar;58:42-50. doi: 10.1016/j.nuclmedbio.2017.12.001.
28. Lipowska M, Klenc J, Jarkas N, Marzilli LG, Taylor AT. Mono-anionic (99m)Tc-tricarbonyl-aminopolycarboxylate complexes with uncharged pendant groups: radiosynthesis and evaluation as potential renal tubular tracers. *Nucl Med Biol.* 2017 Apr;47:48-55. doi: 10.1016/j.nuclmedbio.2016.12.008.
29. Lipowska M, Klenc J, Shetty D, Nye JA, Shim H, Taylor AT. All18F-NODA-butyric acid: biological evaluation of a new PET renal radiotracer. *Nucl Med Biol.* 2014 Mar;41(3):248-53. doi: 10.1016/j.nuclmedbio.2013.12.010.
30. Ma YC, Zuo L, Zhang CL, Wang M, Wang RF, Wang HY. Comparison of 99mTc-DTPA renal dynamic imaging with modified MDRD equation for glomerular filtration rate estimation in Chinese patients in different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Feb;22(2):417-23. doi: 10.1093/ndt/gf1603.
31. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010 Jun 12;375(9731):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
32. Maurer S, Herhaus P, Lippenmeyer R, et al. Side effects of CXC-chemokine receptor 4-directed endoradiotherapy with pentixather prior to hematopoietic stem cell transplantation. *J Nucl Med.* 2019 Oct;60(10):1399-1405. doi: 10.2967/jnumed.118.223420.
33. Pathuri G, Hedrick A, Awasthi V, Cowley B, Gali H. Evaluation of Para-18F-fluorohippurate PET renography to predict future disease progression in a rat model of ADPKD. *J Nucl Med.* 2015 May 1;56(Suppl 3):1077.
34. Pathuri G, Sahoo K, Awasthi V, Gali H. Renogram comparison of p-(18)F-fluorohippurate with o-[(125)I] iodohippurate and [(99m)Tc]MAG3 in normal rats. *Nucl Med Commun.* 2011 Oct;32(10):908-12. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834a6db6.
35. Qin Z, Hoh CK, Olson ES, et al. Molecular imaging of the glomerulus via mesangial cell uptake of radiolabeled tilmanocept. *J Nucl Med.* 2019 Sep;60(9):1325-1332. doi: 10.2967/jnumed.118.223727.
36. Rehling M, Nielsen LE, Marquersen J. Protein binding of 99Tc-DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl Med Commun.* 2001 Jun;22(6):617-23. doi: 10.1097/00006231-200106000-00003.
37. Rehling M. Stability, protein binding and clearance studies of [99mTc]DTPA. Evaluation of a commercially available dry-kit. *Scand J Clin Lab Invest.* 1988 Nov;48(7):603-9. doi: 10.1080/00365518809085779.
38. Sanchez-Crespo A. Comparison of gallium-68 and fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl Radiat Isot.* 2013 Jun;76:55-62. doi: 10.1016/j.apradiso.2012.06.034.
39. Schaer LR, Anger HO, Gottschalk A. Gallium edetate 68Ga experiences in brain-lesion detection with the positron camera. *JAMA.* 1966 Nov 21;198(8):811-3.
40. Shokeir AA, Gad HM, el-Diasty T. Role of radioisotope renal scans in the choice of nephrectomy side in live kidney donors. *J Urol.* 2003 Aug;170(2 Pt 1):373-6. doi: 10.1097/01.ju.0000074897.48830.58.
41. Smith WW, Finkelstein N, Smith NF. Renal excretion of hexitols (sorbitol, mannitol, and dulcitol) and their derivatives (sorbitan, isomannide, and sorbide) and of endogenous creatinine-like chromogen in dog and man. *J Biol Chem.* 1940;135:231-250.
42. Sobh M, Neamatallah A, Sheashaa H, et al. Sobh formula: a new formula for estimation of creatinine clearance in healthy subjects and patients with chronic renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2005;37(2):403-8. doi: 10.1007/s11255-004-1262-x.
43. Soveri I, Berg UB, Bjork J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014 Sep;64(3):411-24. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.010.
44. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of (177)Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
45. Szabo Z, Xia J, Mathews WB, Brown PR. Future direction of renal positron emission tomography. *Semin Nucl Med.* 2006 Jan;36(1):36-50. doi: 10.1053/j.semmuclmed.2005.08.003.
46. Taylor AT. Radionuclides in nephrourology, part 1: radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. *J Nucl Med.* 2014 Apr;55(4):608-15. doi: 10.2967/jnumed.113.133447.

47. Taylor AT. Radionuclides in nephrourology, part 2: pitfalls and diagnostic application. *J Nucl Med.* 2014 May;55(5):786-98. doi: 10.2967/jnumed.113.133454.
48. Wakabayashi H, Werner RA, Hayakawa N, et al. Initial preclinical evaluation of 18F-fluorodeoxyisotritol PET as a novel functional renal imaging agent. *J Nucl Med.* 2016 Oct;57(10):1625-1628. doi: 10.2967/jnumed.116.172718.
49. Weinberger S, Bader M, Scheurig-Munkler C, et al. Optimizing evaluation of split renal function in a living kidney donor using scintigraphy and calculation of the geometric mean: a case report. *Case Rep Nephrol Urol.* 2014 Jan 10;4(1):1-4. doi: 10.1159/000358007.
50. Weinberger S, Baeder M, Scheurig-Muenkler C, et al. Optimizing scintigraphic evaluation of split renal function in living kidney donors using the geometric mean method: a preliminary retrospective study. *J Nephrol.* 2016 Jun;29(3):435-441. doi: 10.1007/s40620-015-0223-z.
51. Weinstein EA, Ordonez AA, De Marco VP, et al. Imaging Enterobacteriaceae infection in vivo with 18F-fluorodeoxyisotritol positron emission tomography. *Sci Transl Med.* 2014 Oct 22;6(259):259ra146. doi: 10.1126/scitranslmed.3009815.
52. Werner RA, Beykan S, Higuchi T, et al. The impact of 177Lu-octreotide therapy on 99mTc-MAG3 clearance is not predictive for late nephropathy. *Oncotarget.* 2016 Jul 5;7(27):41233-41241. doi: 10.18632/oncotarget.9775.
53. Werner RA, Chen X, Hirano M, et al. SPECT vs. PET in cardiac innervation imaging: clash of the titans. *Clin Transl Imaging.* 2018;6(4):293-303. doi: 10.1007/s40336-018-0289-4.
54. Werner RA, Chen X, Lapa C, et al. The next era of renal radionuclide imaging: novel PET radiotracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Aug;46(9):1773-1786. doi: 10.1007/s00259-019-04359-8.
55. Werner RA, Chen X, Rowe SP, Lapa C, Javadi MS, Higuchi T. Recent paradigm shifts in molecular cardiac imaging – establishing precision cardiology through novel 18F-labeled PET radiotracers. *Trends Cardiovasc Med.* 2019 Feb 20. pii: S1050-1738(19)30025-8. doi: 10.1016/j.tcm.2019.02.007.
56. Werner RA, Ordonez AA, Sanchez-Bautista J, et al. Novel functional renal PET imaging with 18F-FDS in human subjects. *Clin Nucl Med.* 2019 May;44(5):410-411. doi: 10.1097/RLU.0000000000002494.
57. Werner RA, Wakabayashi H, Chen X, et al. Functional renal imaging with 2-deoxy-2-(18F)-fluoroisotritol PET in rat models of renal disorders. *J Nucl Med.* 2018 May;59(5):828-832. doi: 10.2967/jnumed.117.203828.

Отримано/Received 10.10.2019

Рецензовано/Revised 21.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2019 ■

Information about authors

P. Korol, MD, PhD, Assistant of the Department of radiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
O. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of radiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Король П.А.^{1,2}, Щербина О.В.²

¹Київська міська клінічна лікарня № 12, г. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

Новые позитронно-эмиссионные радиофармпрепараты в урологической радионуклидной визуализации

Резюме. В статье рассмотрены исторические аспекты и ключевые вопросы клинического применения новых радиофармпрепаратов (РФП) для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Золотым стандартом для измерения эффективного ренального плазматика является p-[¹⁸F] фторгиппурат ([¹⁸F] PFH) благодаря структуре, схожей с p-аминоимпуратом. [¹⁸F] FDS — новый потенциальный трейсер для диагностики острой почечной недостаточности. ПЭТ-трейсеры Re (CO) 3 ([¹⁸F] FEDA) и [¹⁸F] PFH являются эффективными суррогатными маркерами с целью отбора пациентов для эндорадиотерапии с потенциальным нефротоксическим профилем, у больных с гемопозитическими злокачественными опухолями, раком предстательной железы. ПЭТ-визуализация почек и

мочевыделительной системы может иметь дополнительное значение в сложных клинических ситуациях и обеспечивать эффективную поддержку в принятии диагностических решений, в частности у педиатрических пациентов. Дальнейший научный диагностический поиск должен быть направлен на синтезирование новых РФП, которые будут иметь идеальные свойства для почечной функциональной визуализации, низкое связывание с белками плазмы, высокую метаболическую стабильность и низкий гепатобилиарный клиренс.

Ключевые слова: радионуклидная визуализация; позитронно-эмиссионная томография; почки; радиофармпрепарат; скорость клубочковой фильтрации; эффективный почечный плазмоток; обзор

P.A. Korol^{1,2}, O.V. Shcherbina²

¹Kyiv City Clinical Hospital 12, Kyiv, Ukraine

²Shupik National Medical University, Kyiv, Ukraine

New positron emission radiopharmaceuticals in urological radionuclide imaging

Abstract. The literature review examines the historical aspects and key issues of the clinical application of new radiopharmaceuticals (RF) for positron emission tomography (PET). The gold standard for measuring effective renal plasma flow is p-[¹⁸F] fluorohippurate ([¹⁸F] PFH) due to its structure close to p-aminoumpurate one. [¹⁸F] FDS is a new potential tracer for the diagnosis of acute renal failure. PET tracers Re (CO) 3 ([¹⁸F] FEDA) and [¹⁸F] PFH are effective as surrogate markers for the selection of patients for endoradiotherapy with a potential nephrotoxic profile, in patients with hematopoietic malignant tumours and prostate cancer. PET

imaging of the kidneys and urinary system can be of additional importance in difficult clinical situations and provide effective support in making diagnostic decisions, in particular in paediatric patients. Further scientific diagnostic research should focus on the synthesis of new radiopharmaceuticals that will have ideal properties for renal functional imaging, low binding to plasma proteins, high metabolic stability and low hepatobiliary clearance.

Keywords: radionuclide imaging; positron emission tomography; radiopharmaceutical; kidneys; glomerular filtration rate; effective renal plasma flow; review