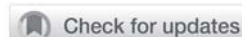




ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-4-114-130>



Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии. Часть 1

© Леонтьев А.В.*, Рубцова Н.А., Халимон А.И., Хамадеева Г.Ф., Кулиев М.Т., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Костин А.А., Каприн А.Д.

МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3, Российская Федерация

Настоящая статья содержит обзор основных литературных данных, посвященных биохимическим основам клинического применения позитронной эмиссионной томографии – одной из наиболее перспективных технологий лучевой визуализации в онкологии.

В первой части рассмотрены особенности биокинетики метаболитических радиофармацевтических препаратов, таких как ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, радиомеченные маркеры липидного обмена ^{11}C - и ^{18}F -холин, ^{11}C -ацетат, а также аналоги аминокислот ^{18}F -дигидроксифенилаланин, ^{11}C -метионин, ^{18}F -фторэтилтирозин, ^{11}C -триптофан, ^{18}F -флуцикловин. Кратко представлены результаты исследований, посвященных оценке эффективности, основные показания к применению, а также перспективные научные разработки в данной отрасли.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, РФП, ФДГ, холин, ацетат, ДОФА, триптофан, ФЭТ, флуцикловин

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Для цитирования: Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Хамадеева Г.Ф., Кулиев М.Т., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Костин А.А., Каприн А.Д. Биохимические основы визуализации при позитронной эмиссионной томографии в онкологии. Часть 1. *Медицинская визуализация*. 2019; 23 (4): 114–130.

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-4-114-130>

Поступила в редакцию: 14.08.2019. **Принята к печати:** 30.09.2019. **Опубликована online:** 12.12.2019.

Biochemical basics of imaging in positron emission tomography in oncology. Part 1

© Alexey V. Leontyev*, Natalia A. Rubtsova, Alexander I. Khalimon, Gulnara F. Khamadeeva, Magomed T. Kuliev, Irina V. Pylova, Tatyana N. Lazutina, Andrey A. Kostin, Andrey D. Kaprin

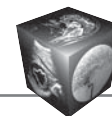
P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia; 3, 2nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russian Federation

This article provides a literature overview of biochemical basics and the clinical application of positron emission tomography, one of the most promising technologies of nuclear imaging in oncology.

In the first part we discuss the biokinetics of metabolic radiopharmaceuticals, such as ^{18}F -fluorodeoxyglucose, radiolabeled markers of lipid metabolism ^{11}C - and ^{18}F -choline, ^{11}C -acetate, as well as amino acids analogues – ^{18}F -dihydroxyphenylalanine, ^{11}C -methionine, ^{18}F -fluoroethyltyrosine, ^{11}C -tryptophan, ^{18}F -flucyclovine. This article includes results of scientific researches, that studied radiopharmaceuticals' effectiveness in oncological practice. The main indications for use, as well as promising scientific developments in this industry are presented.

Keywords: PET/CT, radiopharmaceuticals, metabolic processes, aminoacid analogues, fluorodeoxyglucose, choline, acetate, flucyclovine, DOPA, tryptophan, fluorethyltyrosine, thymidine

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.



For citation: Leontyev A.V., Rubtsova N.A., Khalimon A.I., Khamadeeva G.F., Kuliev M.T., Pylova I.V., Lazutina T.N., Kostin A.A., Kaprin A.D. Biochemical basics of imaging in positron emission tomography in oncology. Part 1. *Medical Visualization*. 2019; 23 (4): 114–130. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-4-114-130>

Received: 14.08.2019.

Accepted for publication: 30.09.2019.

Published online: 12.12.2019.

Введение

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – технология ядерной медицины, разработанная в 70-х годах прошлого столетия и с 80-х годов ставшая достаточно широко доступной для клинической медицины. В настоящее время наиболее широкое применение ПЭТ нашла в онкологической клинике. По мере совершенствования техники и синтеза новых радиофармацевтических препаратов (РФП) с помощью ПЭТ удалось получить новые данные об изменениях клеточного метаболизма при злокачественной трансформации, об особенностях биологии опухолевого роста при различных видах злокачественных новообразований (ЗНО) и реакции опухолевых клеток на терапевтическое воздействие. Современное развитие технологий ядерной медицины связано не столько с совершенствованием оборудования, сколько с синтезом и внедрением в практику новых высокоспецифичных РФП. В большинстве случаев они структурно и метаболически аналогичны естественным для клеток живого организма соединениям. Одним из наиболее эффективных подходов к диагностике заболеваний является исследование патогенеза на уровне молекулярной биокинетики, поскольку любой патологический процесс в своей основе имеет нарушение гомеостаза. Разработка новых РФП для ПЭТ открывает широкие возможности молекулярной и функциональной визуализации. На сегодняшний день количество РФП для ПЭТ достигает двух сотен, что делает ее самой динамично развивающейся областью медицинской визуализации. ПЭТ позволяет проводить неинвазивную высокочувствительную оценку биохимических и функциональных процессов: радиоактивная метка может быть обнаружена в концентрации до 10^{-7} моль в тканях-мишенях, что позволяет изучать биораспределение РФП без каких-либо клинически значимых физиологических последствий [1].

Принципы классификации РФП, несмотря на длительную историю их развития, до сих пор дискуссионны. Она может быть выполнена разными способами: в соответствии с используемым радионуклидом (^{11}C , ^{18}F , ^{68}Ga и др.); согласно основной области клинического применения (онкология, кардиология, неврология); в соответствии с механизмом накопления (посредством активного транспорта, простой диффузии, связывания

с рецептором и пр.); согласно целевому сайту (мембранный переносчик и метаболический путь глюкозы, соматостатиновый рецептор, простат-специфический мембранный антиген (ПСА) и пр.); в соответствии со статусом разработки и частотой использования (фаза клинического исследования, рутинное применение). Однако ни одна из приведенных выше классификаций не охватывает весь диапазон РФП для ПЭТ и не допускает окончательного и однозначного разделения [2, 3].

Для удобства освещения настоящей темы мы предлагаем классифицировать РФП для ПЭТ, применяемые в онкологии, в соответствии с исследуемым процессом:

1. Метаболические процессы:
 - 1.1. Углеводный обмен.
 - 1.2. Липидный обмен.
 - 1.3. Аминокислотный обмен.
2. Экспрессия рецепторов.
3. Пролиферативные процессы.
4. Оксигенация тканей.

В настоящее время в мире более 95% исследований ПЭТ у онкологических пациентов выполняется с применением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) [4]. Несмотря на достаточно высокую чувствительность в выявлении ЗНО, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ имеет некоторые ограничения, связанные с особенностями фармакокинетики и неспецифичным в отношении ЗНО характером накопления данного РФП. Это создает препятствия в дифференциальной диагностике различных новообразований. Именно поэтому использование новых, более специфичных РФП может в ряде случаев значительно упростить и ускорить определение тактики ведения пациентов, способствовать проведению своевременной и адекватной оценки эффективности лечения, а понимание механизмов накопления РФП – обеспечить правильную подготовку пациента к исследованию и выступить ключевым фактором верной интерпретации полученных данных.

Метаболические процессы. Углеводный обмен

Глюкоза является главным энергетическим субстратом живой материи. Разработка и исследования структурных аналогов глюкозы для ПЭТ-визуализации восходят к 70-м годам прошлого столетия и не теряют своей актуальности и на сегодняшний день [5, 6]. Количество опубликован-

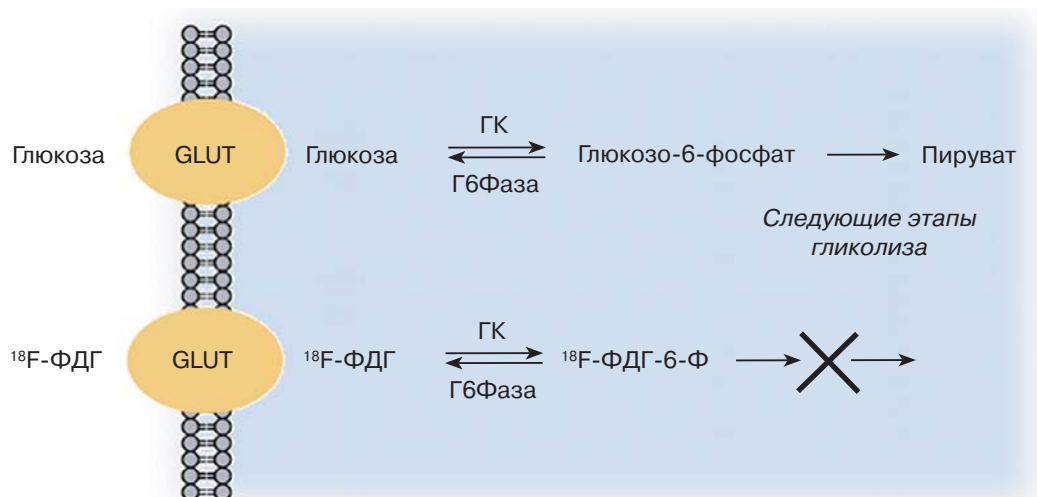


Рис. 1. Механизм внутриклеточного накопления ^{18}F -ФДГ. РФП поступает в клетки так же, как и нативная глюкоза, но в реакциях гликолиза не участвует. ГК – гексокиназа; Г6Фаза – глюкозо-6-фосфатаза [13].

Fig. 1. The mechanism of intracellular accumulation of ^{18}F -FDG. ^{18}F -FDG enters the cells in the same way as native glucose, but is not involved in glycolysis reactions.

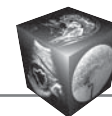
ных статей по запросу “FDG&PET” в электронном ресурсе PubMed по состоянию на июнь 2019 г. превышает 28 900.

Общеизвестно, что накопление ^{18}F -ФДГ (2- ^{18}F -2-дезоксид-D-глюкоза) в ткани пропорционально уровню гликолиза. Увеличение метаболизма глюкозы характерно для активно пролиферирующей ткани и большинства видов ЗНО связано главным образом с эффектом Варбурга [7]. Последний проявляется в виде увеличения активности гликолиза даже в присутствии адекватного количества кислорода (аэробный гликолиз) и повышенной продукции молочной кислоты, в то время как в нормальных клетках имеют место медленный анаэробный гликолиз, окислительное фосфорилирование в цитозоле и окисление пировиноградной кислоты в митохондриях [8, 9]. Кроме того, опухоли метаболизируют глюкозу посредством аэробного гликолиза частично за счет активации онкогенов, таких как AKT, MYC, RAS, и потери активности опухолевых супрессоров (включая p53), которые затем дополнительно усиливаются стабилизацией фактора, индуцированного гипоксией (HIF), посредством адаптивного ответа на гипоксическое микроокружение [9].

^{18}F -ФДГ быстро транспортируется через клеточную мембрану посредством специализированного глюкозного переносчика в цитозоль. Наибольшим сродством к глюкозе обладает инсулиннезависимый трансмембранный переносчик глюкозы GLUT-1 [10]. После транспорта внутрь клетки ^{18}F -ФДГ фосфорилируется гексокиназой (ключевой гликолитический фермент) и остается внутриклеточно (в отличие от нативной глюкозы,

которая включается в дальнейшие реакции гликолиза) в “метаболической ловушке” в виде ^{18}F -ФДГ-6-фосфата, что и составляет основу для визуализации ЗНО при помощи ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [11]. Дальнейший метаболизм ^{18}F -ФДГ-6-фосфата невозможен, поскольку глюкозо-6-фосфат-изомеразы – фермент следующего этапа гликолиза, не способна к дальнейшему преобразованию данной искусственной молекулы (рис. 1), а активность глюкозо-6-фосфатазы, катализирующей обратную реакцию (реакцию дефосфорилирования глюкозы), значительно снижена в опухолевых клетках [12]. Исключение составляют гепатоциты, где большая концентрация данного фермента приводит к дефосфорилированию ^{18}F -ФДГ-6-фосфата и клиренсу печени от ^{18}F -ФДГ [13].

Интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ зависит от уровня экспрессии транспортеров семейства GLUT, скорости переноса через клеточную мембрану, активности гексокиназы и скорости дефосфорилирования [14]. Уровень экспрессии GLUT-1 и GLUT-3 значительно повышен в тканях некоторых ЗНО [15]. Онкоген AKT мобилизует переносчики глюкозы на поверхность клетки для усиления поглощения глюкозы и активирует гексокиназу. Активность гексокиназы находится в прямой корреляции со степенью злокачественности опухолевого процесса [16, 17]. Фактор транскрипции MYC активирует практически все гены, кодирующие гликолитические ферменты. Активность дефосфорилирования в злокачественных клетках, как было отмечено ранее, снижена. В совокупности эти факторы убедительно демонстрируют, что степень накопления ^{18}F -ФДГ прямо пропорциональна сте-



пени злокачественности опухоли. Однако результаты клинических исследований ставят под сомнение эти теоретические выводы. Так, установлено, что параметры, измеряемые при полуколичественной оценке накопления ^{18}F -ФДГ, в различной степени коррелируют с иммуногистохимическими характеристиками опухоли, в частности с уровнем белкового маркера пролиферации Ki-67, также отражающего степень злокачественности опухолевого процесса. При исследовании связи измеряемых параметров ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и пролиферативным потенциалом мелкоклеточного рака легкого установлено, что существует значимая корреляция между суммарным метаболическим объемом опухоли (summed tumor metabolic volume, MTV_{sum}) и Ki-67 ($r = 0,254$, $p = 0,014$), общим уровнем гликолиза (total lesion glycolysis, TLG) и Ki-67 ($r = 0,239$, $p = 0,020$), в то время как корреляции между показателем SUV_{max} (рутинно применяется при анализе изображений ПЭТ) и Ki-67 не обнаружено [18]. Напротив, связь SUV_{max} с индексом Ki-67 доказана для немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) ($p = 0,010$), тройного негативного рака молочной железы (РМЖ) ($r = 0,29$, $p = 0,003$), НК/Т-клеточной лимфомы [19–21]. По данным метаанализа также установлено, что корреляция между SUV_{max} при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и экспрессией Ki-67 была крайне высокой при злокачественной тимоме; высокой – при гастроинтестинальных стромальных опухолях; умеренной – у пациентов с ЗНО молочной железы, костей и мягких тканей, поджелудочной железы, при раке матки и яичников; средний уровень корреляции – при опухолях головного мозга (ГМ), раке пищевода и колоректальном раке, низкий уровень корреляции – при опухолях головы и шеи, щитовидной железы (ЩЖ), желудка и меланоме [22].

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ имеет обширный список показаний, включающий дифференциальную диагностику доброкачественных поражений и ЗНО, поиск первичной опухоли при выявленных метастазах, стадирование, мониторинг терапии, определение резидуальной опухолевой ткани, выявление рецидива и прогрессирования, дифференциальную диагностику посттерапевтических изменений и продолженного роста, поиск оптимальной зоны для биопсии, планирование лучевой терапии [7]. При подготовке к исследованию необходимо соблюдение сроков после проведенного лечения (8 нед после хирургического вмешательства, 12 дней после завершения курса химиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний, 21 день после завершения курса химиотерапии по поводу солидных ЗНО, 12 нед после завершения лучевой терапии, 5 дней после биопсии), низ-

коуглеводной диеты за сутки и голодание за 6 ч до введения ^{18}F -ФДГ при сохранении адекватной гидратации, контроль сыровоточного уровня глюкозы (не более 11 ммоль/л), а также соблюдение режима мышечной релаксации во избежание повышенного накопления РФП в скелетных мышцах.

Метаболические процессы. Липидный обмен

^{11}C - и ^{18}F -холин

Холин (аминоэтиловый спирт [$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$]) является по своей природе азотистым основанием и незаменимым компонентом фосфолипидов – сложных эфиров многоатомных спиртов (глицерина или сфингозина) с высшими жирными кислотами и фосфорной кислотой [23].

Впервые меченный ^{11}C холин был синтезирован в 1997 г. В связи с ведущей ролью холина в синтезе фосфолипидов клеточных мембран РФП на его основе оказались потенциальными маркерами, отображающими клеточную пролиферативную активность [4]. РФП на основе холина, меченного ^{11}C или ^{18}F , являются наиболее широко применяемыми для визуализации рака предстательной железы (РПЖ).

Четвертичному амину холину, как заряженному гидрофильному катиону, требуются специфические транспортеры для того, чтобы пройти сквозь клеточную мембрану. Они подразделяются на две группы: NaCl-зависимый транспортер холина с высоким сродством ($K_m^* < 10$ мкМ), который обеспечивает поступление холина для синтеза ацетилхолина в пресинаптических холинергических нервных терминалях, и NaCl-независимый холиновый транспортер, обладающий низким сродством (K_m 30–100 мкМ), который широко представлен в различных тканях организма и обеспечивает холином синтез фосфолипидов [24].

После поступления ^{11}C -холина в клетку запускается путь синтеза фосфолипидов, открытие которого принадлежит Е.Р. Kennedy и S.B. Weiss [25]. Первой и ключевой стадией этого пути является катализ фосфорилирования ^{11}C -холина в ^{11}C -фосфохолин ферментом холинкиназой. Затем через промежуточный этап ^{11}C -цитидиндифосфатхолина образуется ^{11}C -фосфатидилхолин, который и включается в состав клеточной мембраны (рис. 2, а).

Отмечено накопление ^{11}C -холина в очагах поражения при множественной миеломе, некоторых

* K_m – константа Михаэлиса, численно равна концентрации субстрата, при которой скорость реакции составляет половину от максимальной.

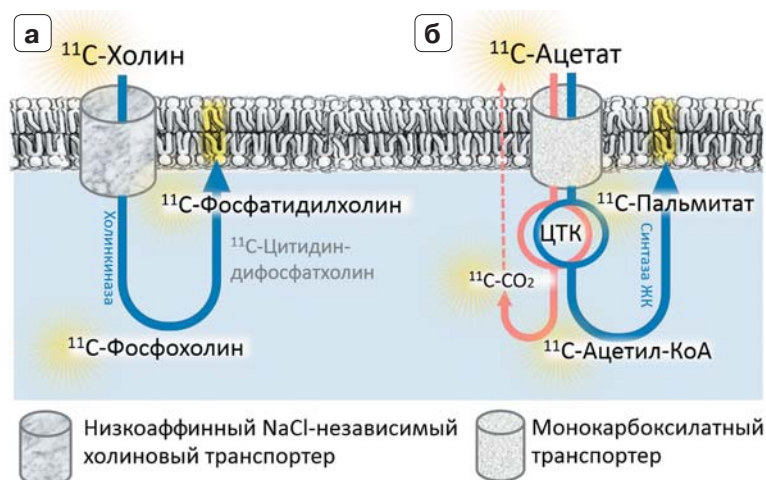


Рис. 2. Схематически представлены механизмы накопления РФП, отображающих липидный обмен, – ^{11}C -холина (а), ^{11}C -ацетата (б). После поступления в клетку происходит фосфорилирование ^{11}C -холина ферментом холинкиназой в ^{11}C -фосфохолин, через промежуточный этап ^{11}C -цитидиндифосфатхолина образуется ^{11}C -фосфатидилхолин, который встраивается в клеточную мембрану (а). После поступления в клетку происходит включение ^{11}C -ацетата в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), превращение в ^{11}C -ацетил-коэнзим-А (^{11}C -ацетил-КоА), который под действием синтазы жирных кислот превращается в ^{11}C -пальмитиновую кислоту (^{11}C -пальмитат), являющуюся компонентом фосфолипидов клеточных мембран. Красным цветом обозначен метаболический путь ^{11}C -ацетата в ткани миокарда: после преобразования в ЦТК данный РФП быстро выводится в форме растворенного в крови ^{11}C -углекислого газа (б).

Fig. 2. The mechanism of accumulation of ^{11}C -choline (a) and ^{11}C -acetate (b). After entering the cell, ^{11}C -choline is phosphorylated by choline kinase to ^{11}C -phosphocholine, then through the intermediate step of ^{11}C -cytidine diphosphatecholine, ^{11}C -phosphatidylcholine is integrates into the cell membrane (a). After entering the cell, ^{11}C -acetate is includes in the Krebs cycle of tricarboxylic acids, transform into ^{11}C -acetyl-coenzyme-A which under the action of fatty acid synthase turns into ^{11}C -palmitic acid – a component of phospholipids of cell membranes. The metabolic pathway of ^{11}C -acetate in myocardial tissue is indicated in red: after conversion to Krebs cycle, this radiopharmaceutical is rapidly excreted as ^{11}C -carbon in the blood pool (b).

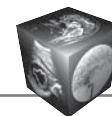
опухолях ГМ, минимально-инвазивной аденокарциноме легкого, раке мочевого пузыря [4, 26–29]. Установлена низкая чувствительность ПЭТ с ^{18}F -холином в диагностике низкодифференцированного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) (около 40%) и высокая точность в диагностике высокодифференцированного ГЦР (чувствительность 91–94%, специфичность 91%) [30].

Интерес вызывает использование радиомеченого холина для визуализации рецидива РПЖ. В клетках РПЖ отмечается гиперэкспрессия фермента холинкиназы, что приводит к повышению уровня продукции фосфохолина в пораженной ткани [31, 32]. Наибольшая информативность ПЭТ с ^{11}C -холином достигается при обследовании пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии, сопровождающимся высоким уровнем простатспецифического антигена (ПСА) и коротким временем его удвоения: чувствительность может достигать 96% [31]. Так, предикторами ПЭТ-положительных находок являются период удвоения уровня ПСА (2 мес и менее), высокая скорость прироста ПСА (более 5 нг/мл в год). Кроме того, выявлена связь локализации рецидива, визуализируемого при ПЭТ, с уровнем

ПСА после радикальной простатэктомии или дистанционной лучевой терапии: менее 5 нг/мл – в основном у пациентов с рецидивом в ложе предстательной железы, тогда как с большими значениями – в тазовых лимфатических узлах и костях.

При сопоставлении результатов оказалось, что ПЭТ с ^{18}F -холином обладает большей чувствительностью, нежели ПЭТ с ^{11}C -холином: 334 (60%) “положительных” сканирования из 550 против 828 (46%) “положительных” сканирований из 1798, $p < 0,0005$ [33]. Еще одним преимуществом ^{18}F -холина является возможность выполнения двухэтапного сканирования, которое благодаря особенностям биокинетики и большему периоду полураспада ^{18}F позволяет дифференцировать доброкачественные изменения и метастатическое поражение лимфатических узлов: SUV_{max} в гиперплазированных лимфатических узлах характеризуется динамическим снижением, тогда как SUV_{max} вторично измененных лимфатических узлов не меняется или медленно нарастает к отсроченному сканированию [34].

Поиск оптимального РФП привел к разработке целого ряда меченных ^{18}F аналогов холина, а именно ^{18}F MEC (англ. [^{18}F]fluoromethyl-methylethyl-2-



hydroxyethylammonium), ^{18}FEC (англ. [^{18}F] fluoroethyl-dimethyl-2-hydroxyethylammonium) и ^{18}FPC (англ. [^{18}F] fluoropropyl-dimethyl-2-hydroxyethylammonium). Оказалось, что все эти РФП характеризует скудный радиохимический выход и низкий захват клетками РПЖ линии РС-3 в сравнении с ^{18}F -холином (FCH) [35]. В связи со всем вышесказанным в последние годы в ПЭТ-визуализации РПЖ наблюдается выраженная тенденция перехода от холина к радиомеченым лигандам к ПСМА ввиду достоверно более высокой точности и оптимальных визуализационных характеристик последних (см. раздел “Лиганды к ПСМА”).

^{11}C -ацетат

Ацетат является важнейшим физиологическим метаболитом. Описаны монокарбоксилатные транспортеры (МСТ) двух различных типов (МСТ1 и МСТ2), благодаря которым молекула ацетата быстро проникает из экстрацеллюлярного пула внутрь клеток [36]. Ацетатная группа служит субстратом для цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) (известного также как цикл Кребса) и процесса активации комплекса ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА). Наряду с другими “молекулярными станциями” биосинтеза основным потребителем ацетил-КоА, как поставщика ацетильных групп, выступает синтаза жирных кислот (ЖК). В ходе липогенеза часть этих ЖК включаются в состав фосфолипидов и клеточных мембран. Клетки в нормальном состоянии для достаточного снабжения пролиферативных процессов не используют ацетат сразу, а получают ацетил-КоА из многочисленных энергогенерирующих процессов, таких как гликолиз, окисление ЖК, метаболизм аминокислот. Исследования показывают, что в опухолевых клетках активируются пути прямого использования ацетата в синтезе ЖК *de novo* в связи со сверхэкспрессией фермента синтазы ЖК [37, 38]. Дело в том, что злокачественным клеткам необходимо справиться с недостатком “строительного материала” ввиду дефектной архитектоники новообразованных сосудов. Синтезированные в обход нормальных этапов ЖК (большой частью пальмитиновая кислота) в дальнейшем используются для построения клеточных мембран злокачественных клеток [39]. Несколько иначе происходит метаболизм ацетата в миокарде: катаболизм через ЦТК превращает его в CO_2 и быстро выводит из клеток (рис. 2, б) [40].

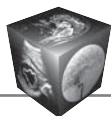
Исследования кинетики ^{11}C -ацетата выделяют три основные фазы его накопления, которые позволяют очертить вышеназванные биохимические процессы: быстрое накопление отражает поступление РФП с кровотоком, быстрое вымывание

отражает окисление его в ЦТК и используется для оценки утилизации кислорода, в то время как фаза плато концентрации РФП в тканях связана с накоплением индикатора в липидном пуле и может быть высокоинформативной в исследованиях у онкологических пациентов [41]. Например, показано, что двухфазное сканирование (динамическое и затем статическое) с данным РФП позволяет дифференцировать небольшие (1–2 см) доброкачественные образования в печени, такие как фокальная узловая гиперплазия и гемангиома, от высокодифференцированного ГЦР: последний характеризовался возрастающим накоплением ^{11}C -ацетата [42].

Кроме того, ^{11}C -ацетат исследовался в аспекте диагностики РПЖ, высокодифференцированного ГЦР, почечно-клеточного рака (ПКР), рака мочевого пузыря и менингиом [43–45]. По различным данным, такие заболевания, как злокачественная тимома, ангиомиолипома почки, множественная миелома, также могут быть диагностированы с применением данного РФП, который, однако, не является сугубо опухолетропным, в связи с чем информативность ПЭТ с ^{11}C -ацетатом ограничена. В исследовании Е. Мена и соавт. [46] показано, что при РПЖ уровень накопления РФП выше в опухолевых очагах по сравнению с неизменной тканью предстательной железы, однако не отличается от интенсивности накопления в очагах доброкачественной гиперплазии. Кроме того, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{11}C -ацетатом уступает МРТ в выявлении опухолевых очагов в предстательной железе размером 5–9 мм (62 и 80% соответственно для ПЭТ/КТ и 82 и 95% соответственно для мультипараметрической МРТ), однако при размере очагов более 9 мм эти показатели достоверно не различаются. Авторы подчеркивают, что ПЭТ с ^{11}C -ацетатом можно рассматривать как альтернативный метод в ситуациях, когда необходима дифференциальная диагностика послеоперационных изменений и продолженного роста после лечения, а применение традиционных методов визуализации ограничено. Таким образом, клиническое значение ПЭТ с ^{11}C -ацетатом в диагностике РПЖ все еще не определено, и в настоящее время недостаточно данных для однозначной позиции по данному вопросу.

Метаболические процессы. Аминокислотный обмен

Опухолевые клетки лишены способности синтезировать амиды аминокислот, необходимые для роста и деления, и характеризуются повышенным уровнем транспорта данной группы веществ [23]. Меченые аналоги структурных составляющих бел-



ков – аминокислоты – могут быть использованы в качестве целевого сайта при визуализации белкового синтеза. Аминокислоты как субстрат играют важную роль не только в синтезе белков, но и в качестве предшественников гормонов и нейромедиаторов. В отличие от производных глюкозы поглощение аминокислот в макрофагах и других воспалительных клетках значительно ниже, что делает их более специфичными агентами молекулярной визуализации разнообразных ЗНО [47]. Ниже рассматриваются наиболее распространенные РФП – аналоги аминокислот.

¹⁸F-ДОФА

В качестве синтетического аналога фенилаланина в 80-х годах прошлого века был разработан и апробирован 3,4-дигидрокси-6-¹⁸F-фтор-L-фенилаланин (¹⁸F-ДОФА). Данный РФП депонируется в секреторных гранулах нейроэндокринных клеток, поскольку в них происходит активный анаболизм серотонина, гистамина и катехоламинов, в частности, из фенилаланина синтезируется норадреналин. ¹⁸F-ДОФА по аналогии с нативной молекулой фенилаланина транспортируется в опухолевую клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот.

Возможны три варианта переноса нейтральных аминокислот: A-, ASC- (Alanine-Serine-Cysteine-1 transporter) и L-системы (L-type amino acid transporter). Первые две системы переноса служат для захвата аминокислот с короткими полярными линейными боковыми цепями, в то время как разветвленные и ароматические аминокислоты поступают в клетки главным образом L-системой – LAT-транспортёрами [48]. Изучены по меньшей мере 4 их подтипа с различными биохимическими свойствами [49]. Эта группа транспортеров обеспечивает Na⁺-независимый транспорт аминокислот из внеклеточной жидкости, в том числе преодолевая гематоэнцефалический (ГЭБ) и плацентарный барьеры [50, 51].

Внутри клеток под действием ароматической L-аминокислотной декарбоксилазы происходит последовательное метаболическое превращение ¹⁸F-ДОФА в ¹⁸F-фтордопамин, а затем в ¹⁸F-фторнорэпинефрин, который накапливается в секреторных гранулах посредством работы везикулярного транспортера моноаминов (VMAT) [52, 53]. Помимо этого, ¹⁸F-ДОФА может быть преобразован с помощью КОМТ (катехол-о-метилтрансферазы) в 3-о-метил-6-¹⁸F-фтор-L-ДОФА, который способен проникать через ГЭБ и накапливаться в ткани головного мозга [54]. Таким образом, целевыми сайтами для визуализации с данным РФП являются

зоны с интенсивным транспортом и метаболическим преобразованием аминокислоты ДОФА.

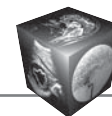
С целью первичной диагностики ПЭТ с ¹⁸F-ДОФА показана при подозрении на наличие феохромоцитомы, параганглиомы (по данным метаанализа 2013 г., совокупная чувствительность и специфичность метода составили 92% (95% ДИ 88–95) и 92% (95% ДИ 85–97) соответственно), для дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм врожденного гиперинсулинизма у детей, при злокачественных новообразованиях ГМ. Метод применяется при стадировании и выявлении рецидивов феохромоцитомы, параганглиомы, высокодифференцированных форм нейроэндокринных опухолей (НЭО) органов, развивающихся из средней кишки (чувствительность и специфичность оцениваются в 77% (95% ДИ 71–82) и 95% (95% ДИ 87–98) соответственно). Кроме того, с помощью данного РФП возможно выявление рецидивов при нейробластоме, глиомах всех степеней дифференцировки, при медуллярном раке ЩЖ с уровнем сывороточного кальцитонина >150 нг/мл (чувствительность оценивается в 62% (95% ДИ 54–69)), НЭО желудочно-кишечного тракта при отрицательных результатах скинтиграфии или ПЭТ с лигандами к соматостатиновым рецепторам [55–58].

В качестве индикатора метаболизма катехоламинов ¹⁸F-ДОФА может быть полезен для визуализации базальных ядер – допаминергической системы в полосатом теле ГМ у пациентов с болезнью Паркинсона [58, 59]. Данные о необходимости премедикации препаратом карбидопа (100–200 мг за 1–1,5 ч до инъекции ¹⁸F-ДОФА) противоречивы: ингибирование аминокислотной декарбоксилазы данным препаратом ведет к значительному снижению накопления РФП в поджелудочной железе, в то же время высокому его накоплению в структурах базальных ганглиев, в опухолях ГМ и гломусных опухолях [60, 61].

Из основных источников ошибок при интерпретации ПЭТ с ¹⁸F-ДОФА можно выделить повышенный захват РФП в ряде доброкачественных опухолей, в ГМ после операции из-за нарушения целостности ГЭБ, в очагах воспаления, что может быть связано с пролиферацией некоторых типов клеток (моноциты и фибробласты), которые на этапе активации могут демонстрировать повышенный синтез белка в ходе митоза [62].

¹¹C-метионин

Наиболее широко применяемым РФП из группы аминокислотных аналогов в визуализации новообразований ГМ является ¹¹C-метионин [63, 64]. Механизм захвата ¹¹C-метионина в опухолях ГМ



недостаточно изучен. В настоящее время приняты теории, основанные на сочетанном вкладе пассивной диффузии РФП через поврежденный ГЭБ и его активного поглощения при посредничестве аминокислотных транспортеров (натрий-независимые L-транспортеры, LAT1, 2 и 3) в связи с эскалацией синтеза белков в опухолевой ткани.

В клетках млекопитающих фермент метилтиоаденозинфосфорилаза (МТАР) выступает ключевым в экзогенном пути поступления метионина. МТАР катализирует расщепление 5'-метилтиоаденозина (МТА) на аденин и 5-метилтиорибозо-1-фосфат (МТР-1-Р). Аденин затем используется для генерации аденозинмонофосфата, тогда как МТР-1-Р превращается в метионин. Показано, что в ткани глиобластомы отсутствует экспрессия фермента МТАР, а МТА в избытке секретируется во внеклеточную среду. Это позволяет предположить, что клетки глиобластомы не могут ресинтезировать метионин из МТА, что приводит к усилению захвата метионина опухолевыми клетками [65].

В метаанализе, основанном на данных 29 работ, показан высокий уровень диагностической точности ПЭТ с ^{11}C -метионином при подозрении на наличие глиом (общая чувствительность 88%, общая специфичность 85%, AUC 0,9352), а также доказана положительная роль данного метода при дифференциальной диагностике рецидива глиом и посттерапевтических изменений, таких как постлучевой некроз или геморрагический инсульт [66].

^{18}F -фторэтилтирозин

Разработанный во второй половине 1990-х годов ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ) выступает вторым среди главных РФП, применяемых в диагностике злокачественных поражений ГМ [67].

^{18}F -ФЭТ проникает так же, как нативный L-тирозин и все другие ПЭТ-маркеры из группы аналогов аминокислот, через LAT-транспортер. Показано, что ^{18}F -ФЭТ главным образом отображает именно чрезмембранный транспорт, а не активность протеосинтетических процессов: этот РФП не включается ни в один из видов реакций и не отображает аминокислотный, катехоламиновый метаболизм и синтез тиреоидных гормонов [68, 69].

ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ может быть полезна при дифференциальной диагностике между глиомами низкой и высокой степени дифференцировки, при планировании биопсии и лучевой терапии (особенно в очагах, не накапливающих МР-контрастное вещество). Кроме того, метаболические изменения в ответ на лечение глиобластом бевацизумабом, выявленные с помощью ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ, происходят раньше, чем морфологические изменения,

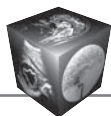
которые могут быть обнаружены при МРТ, что позволяет сократить интервал контрольных исследований при выявлении прогрессирования опухоли [70].

Главное преимущество ^{18}F -ФЭТ – низкое накопление в воспалительной ткани, что делает его препаратом выбора при ранней оценке эффективности лучевой терапии и лекарственного лечения ЗНО ГМ [71–73]. Кроме того, применение в качестве радиоактивной метки изотопа ^{18}F с более длительным периодом полураспада ($T_{1/2}$ 109 мин у ^{18}F против 20 мин у ^{11}C) позволяет проводить исследования у большего количества пациентов, использовать динамическое сканирование, транспортировать данный РФП в близлежащие ПЭТ-центры и составлять более удобный график работы диагностического отделения.

Отдельного упоминания стоит документ Рабочей группы по оценке ответа в нейроонкологии (англ. The Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO), где отмечается высокая дополнительная ценность РФП-аминокислотных аналогов при ПЭТ для диагностики опухолей ГМ, и рекомендуется их применение на всех стадиях диагностики и терапии ЗНО ГМ [74]. Авторами обобщены и представлены в виде схемы показания и оптимальные периоды проведения первичных и контрольных ПЭТ с аналогами аминокислот (рис. 3).

^{11}C -триптофан

Разработанный в 1980-х годах в Университете Упсала (Швеция) b- ^{11}C -5-гидрокси-L-триптофан (^{11}C -5-НТР) применяется в диагностике опухолей, состоящих из клеток нейроэктодермального происхождения. Они способны к активной паракринной регуляции обменных процессов в организме благодаря интенсивной выработке разнообразных биологически активных веществ, например серотонина и катехоламинов. Их синтез осуществляется за счет поступления прекурсоров, среди которых серосодержащая α -аминокислота триптофан оказалась интересной с точки зрения визуализации методами ядерной медицины. Серотониновый путь утилизации триптофана активен во многих НЭО. После проникновения ^{11}C -5-НТР в клетки посредством вышеупомянутых аминокислотных транспортеров он превращается в ^{11}C -серотонин путем отщепления карбоксильной группы декарбоксилазой. Полученный ^{11}C -серотонин после этого транспортируется при помощи VMAT в везикулы. Иной метаболический путь ведет к образованию из ^{11}C -5-НТР ^{11}C -допамина, ^{11}C -норадреналина и ^{11}C -адреналина. Этот РФП нашел применение в диагностике ЗНО ГМ, очагов эпилептоген-

**Основание для проведения инициальной ПЭТ с АА:**

- Дифференциальная диагностика с неопухолевыми поражениями
- Определение границ опухоли
- Определение метаболически активного участка для проведения биопсии
- Определение прогноза

Основание для проведения ПЭТ с АА после хирургического лечения:

- Оценка радикальности проведенного лечения
- Планирование радиотерапии
- Базовое исследование для предстоящих ПЭТ в ходе мониторинга терапии
- Определение прогноза

Основание для проведения ПЭТ с АА в первые 12 нед после химио-/лучевой терапии:

- Дифференциальная диагностика продолженного роста и псевдопрогрессии
- Планирование радиотерапии
- Мониторинг терапии
- Базовое исследование для предстоящих ПЭТ в ходе мониторинга адъювантной терапии

Основание для проведения контрольных ПЭТ с АА:

- Дифференциальная диагностика изменений после лечения (например, радионекроз) и рецидива
- Мониторинг адъювантной терапии
- Определение границ опухоли при планировании оперативного лечения

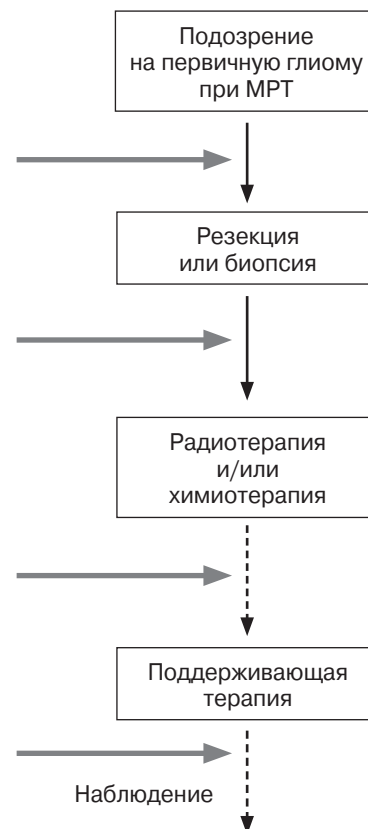


Рис. 3. Показания к проведению ПЭТ с аналогами аминокислот (ПЭТ с АА) при первичных опухолях ГМ по рекомендациям RANO [74].

Fig. 3. Indications for PET with amino acid analogues (PET with AA) for primary brain tumors according to the recommendations of RANO [74].

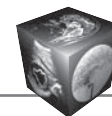
ной активности, имеются данные о применении ^{11}C -5-HTP в диагностике НЭО органов, развивающихся из средней кишки, в стадировании медулярного рака ЩЖ [75, 76].

 ^{18}F -флуцикловин

Еще одна синтетическая аминокислота – анти-1-амино-3- ^{18}F -фторциклобутан-1-карбоновой кислоты (^{18}F -FACBC), была разработана в качестве РФП для ПЭТ и представляет собой синтетический аналог аминокислоты L-лейцина [77]. ^{18}F -флуцикловин транспортируется преимущественно ASC-транспортером и в меньшей степени системой LAT1; отмечается, что этот РФП обладает невыраженным метаболизмом в организме пациента и низким уровнем концентрации в мочевыводящем тракте. Это позволило исследовать ^{18}F -флуцикловин в аспекте диагностики местного рецидива и отдаленных метастазов при РПЖ. Группой авторов под руководством О.А. Odewole установлено, что в диагностике местного рецидива РПЖ ($n = 51$) ПЭТ/КТ с ^{18}F -FACBC имеет чувстви-

тельность 88,6%, специфичность 56,3%, диагностическую точность 78,4%, а при поиске отдаленных метастазов ($n = 41$) значения достигают 46,2, 100 и 65,9% соответственно [78, 79]. Кроме того, О. Akin-Akintayo и соавт. отмечают в своем исследовании ($n = 42$), что в группе пациентов, среди которых 80% (34 из 42) были ПЭТ-позитивными, результаты исследования позволили изменить план проведения лучевой терапии в 40,5% (17 из 42) случаев (расширение полей облучения, вовлечение не только ложа предстательной железы, но и тазовых лимфатических узлов и т.д.). При этом уровень ПСА, балл по шкале Глисона и временной интервал от простатэктомии до ПЭТ не имели статистических различий в группах с измененным и неизменным планом лучевой терапии [80].

Многообещающие результаты были получены группой исследователей под руководством Е.Е. Parent, оценивавшей эффективность ПЭТ с ^{18}F -FACBC для первичной диагностики глиом ($n = 18$) с последующей верификацией. Обнаружилась прямая достоверная корреляция SUV_{max}



с уровнем Ki-67 ($R = 0,71$, $p = 0,0227$) и установлено, что пороговый уровень $SUV_{max} > 4,32$ позволяет достоверно различать глиомы высокой и низкой степени дифференцировки с чувствительностью 90,9% и специфичностью 97,5% [81].

Участие авторов

Леонтьев А.В. – ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка и редактирование текста.

Рубцова Н.А. – подготовка, создание опубликованной работы.

Халимон А.И. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Хамадеева Г.Ф. – сбор и обработка данных, написание текста, подготовка и редактирование текста.

Кулиев М.Т. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Пылова И.В. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Лазутина Т.Н. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Костин А.А. – утверждение окончательного варианта статьи.

Каприн А.Д. – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Leontyev A.V. – responsibility for the integrity of all parts of the article, text preparation and editing.

Rubtsova N.A. – preparation and creation of the published work.

Khalimon A.I. – writing text, text preparation and editing.

Khamadeeva G.F. – collection and analysis of data, writing text, text preparation and editing.

Kuliev M.T. – writing text, text preparation and editing.

Pylova I.V. – writing text, text preparation and editing.

Lazutina T.N. – writing text, text preparation and editing.

Kostin A.A. – approval of the final version of the article.

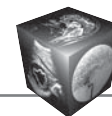
Kaprin A.D. – approval of the final version of the article.

Список литературы

- Phelps M.E. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J. Nucl. Med.* 2000; 41 (4): 661–681.
- Anand S.S., Singh H., Dash A.K. Clinical Applications of PET and PET-CT. *Med. J. Armed. Forces India.* 2009; 65 (4): 353–358.
- Wadsaka W., Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur. J. Radiology.* 2010; 73 (3): 461–469.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.12.022>
- Fanti S., Farsad M., Mansi L. PET-CT Beyond FDG. A Quick Guide to Image Interpretation. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
- Ido T., Wan C.N., Casella V., Fowler J.S., Wolf A.P., Reivich M., Kuhl D.E. Labeled 2-deoxy-d-glucose analogs – F-18-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-d-mannose and C-14- 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose. *J. Label Compd. Radiopharm.* 1978; 14 (2): 175–183.
<https://doi.org/10.1002/jlcr.2580140204>
- Gallagher B.M., Ansari A., Atkins H., Casella V., Christman D.R., Fowler J.S., Ido T., MacGregor R.R., Som P., Wan C.N., Wolf A.P., Kuhl D.E., Reivich M. F-18-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose-metabolism invivo – tissue distribution and imaging studies in animals. *J. Nucl. Med.* 1977; 18 (10): 990–996.
- Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J.G., Giammarile F., Tatsch K., Eschner W. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 42: 328–354.
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x>
- Куликов В.А., Беляева Л.Е. О биоэнергетике опухолевой клетки. *Вестник ВГМУ.* 2015; 14 (6): 5–14.
- Kim J.W., Dang C.V. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Res.* 2006; 66 (18): 8927–8930.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1501>
- Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur. J. Biochem.* 1994; 219 (3): 713–725.
- Zhu A., Lee D., Shim H. Metabolic PET Imaging in Cancer Detection and Therapy Response. *Semin. Oncol.* 2011; 38 (1): 55–69.
<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.11.012>
- Larson S.M. ^{18}F -FDG Imaging: Molecular or Functional? *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 31N–32N.
- Jensen M.M., Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 5 (5): 431–456.
- Mochizuki T., Tsukamoto E., Kuge Y., Kanegae K., Zhao S., Hikosaka K., Hosokawa M., Kohanawa M., Tamaki N. FDG Uptake and Glucose Transporter Subtype Expressions in Experimental Tumor and Inflammation Models. *J. Nucl. Med.* 2001; 42 (10): 1551–1555.
- Younes M., Brown R.W., Stephenson M., Gondo M., Cagle P.T. Overexpression of Glut 1 and Glut 3 in stage I non-small cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer.* 1997; 80: 1046–1051.
- Kwee S.A., Hernandez B., Chan O., Wong L. Choline kinase alpha and hexokinase-2 protein expression in hepatocellular carcinoma: association with survival. *PLoS One.* 2012; 7: 46–59.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046591>
- Palmieri D., Fitzgerald D., Shreeve S.M., Hua E., Bronder J.L., Weil R.J., Davis S., Stark A.M., Merino M.J., Kurek R., Mehdorn H.M., Davis G., Steinberg S.M., Meltzer P.S., Aldape K., Steeg P.S. Analyses of resected human brain metastases of breast cancer reveal the association between up-regulation of hexokinase 2 and poor prognosis. *Mol. Cancer Res.* 2009; 7: 1438–1445.
<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0234>
- Park S., Lee E., Rhee S., Cho J., Choi S., Lee S., Eo J.S., Pakh K., Choe J.G., Kim S. Correlation between Semi-Quantitative (^{18}F) -FDG PET/CT Parameters and Ki-67 Expression in Small Cell Lung Cancer. *Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016; 50 (1): 24–30.
<https://doi.org/10.1007/s13139-015-0363-z>
- Han B., Lin S., Yu L.J., Wang R.Z., Wang Y.Y. Correlation of ^{18}F -FDG PET activity with expressions of survivin, Ki-67, and CD34 in non-small-cell lung cancer. *Nucl. Med. Commun.* 2009; 30: 831–837.
<https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832dcfc4>
- Koo H.R., Park J.S., Kang K.W., Han W., Park I.A., Moon W.K. Correlation between (^{18}F) -FDG uptake on PET/CT and prognostic factors in triple-negative breast cancer. *Eur. Radiol.* 2015; 25 (11): 3314–3321.
<https://doi.org/10.1007/s00330-015-3734-z>



21. Liang Y., Wu N., Fang Y., Huang W.T., Zhang H., Zheng R., Zhang W.J., Liu Y., Li X.M. Correlation of ^{18}F -FDG uptake with tumor-proliferating antigen Ki-67 expression in aggressive lymphoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013; 35 (5): 356–360. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.05.008>
22. Deng S.M., Zhang W., Zhang B., Chen Y.Y., Li J.H., Wu Y.W. Correlation between the uptake of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) and the expression of proliferation-associated antigen Ki-67 in cancer patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129028>
23. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. Учеб. лит. для студентов мед. вузов. М.: Медицина, 1998.
24. Müller S.A., Holzapfel K., Seidl C., Treiber U., Krause B.J., Senekowitsch-Schmidtke R. Characterization of choline uptake in prostate cancer cells following bicalutamide and docetaxel treatment. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2009; 36: 1434–1442. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1117-x>
25. Kennedy E.P., Weiss S.B. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *J. Biol. Chem.* 1956; 222: 193–214.
26. Nanni C., Zamagni E., Cavo M., Rubello D., Tacchetti P., Pettinato C., Farsad M., Castellucci P., Ambrosini V., Montini G.C., Al-Nahhas A., Franchi R., Fanti S. ^{11}C -choline vs. ^{18}F -FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma. *Wld J. Surg. Oncol.* 2007; 5: 68. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-68>
27. Kato T., Shinoda J., Nakayama N., Miwa K., Okumura A., Yano H., Yoshimura S., Maruyama T., Muragaki Y., Iwama T. Metabolic assessment of gliomas using ^{11}C -methionine, [^{18}F] fluorodeoxyglucose, and ^{11}C -choline positron-emission tomography. *Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29: 1176–1182. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1008>
28. Yano H., Shinoda J., Iwama T. Clinical Utility of Positron Emission Tomography in Patients with Malignant Glioma. *Neurol. Med. Chir.* 2017; 57 (7): 312–320. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0312>
29. Kim S.J., Koo P.J., Pak K., Kim I.J., Kim K. Diagnostic accuracy of C-11 choline and C-11 acetate for lymph node staging in patients with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Wld J. Urol.* 2018; 36 (3): 331–340. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2168-4>
30. Тулин П.Е., Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Михайлов А.И., Невзоров Д.И., Медведева Б.М. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -холином в комплексной диагностике диссеминированного гепатоцеллюлярного рака у пациента семи лет (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация*. 2016; (5): 67–73. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-5-111-118>
31. Vali R., Loidl W., Pirich C., Langsteger W., Beheshti M. Imaging of prostate cancer with PET/CT using ^{18}F -Fluorocholine. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 5 (2): 96–108.
32. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В., Сильченков А.В., Рошин Д.А., Корякин А.В., Иванов С.А., Широкопад В.И. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике рецидива рака предстательной железы у пациентов с биохимическим прогрессированием. *Онкоурология*. 2015; 11 (3): 79–86. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86>
33. Von Eyben F.E., Kairemo K. Meta-analysis of ^{11}C -choline and ^{18}F -choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nuclear Med. Communications*. 2014; 35 (3): 221–230. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000040>
34. Beheshti M., Imamovic L., Broinger G., Vali R., Waldenberger P., Stoiber F., Nader M., Gruy B., Janetschek G., Langsteger W. ^{18}F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010; C-254 (N 3): 925–933.
35. DeGrado T.R., Baldwin S.W., Wang S., Orr M.D., Liao R.P., Friedman H.S., Reiman R., Price D.T., Coleman R.E. Synthesis and evaluation of (18F)-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J. Nucl. Med.* 2001; 42 (12): 1805–1814.
36. Waniewski R.A., Martin D.L. Preferential utilization of acetate by astrocytes is attributable to transport. *J. Neuroscience*. 1998; 18 (14): 5225–5233.
37. Swinnen J.V., Van Veldhoven P.P., Timmermans L., De Schrijver E., Brusselmans K., Vanderhoydonc F., Van de Sande T., Heemers H., Heyns W., Verhoeven G. Fatty acid synthase drives the synthesis of phospholipids partitioning into detergent-resistant membrane microdomains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 302: 898–903.
38. Yoshimoto M., Waki A., Yonekura Y., Sadato N., Murata T., Omata N., Takahashi N., Welch M.J., Fujibayashi Y. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells. *Nucl. Med. Biol.* 2001; 28: 117–122.
39. Karanikas G., Beheshti M. ^{11}C -Acetate PET/CT Imaging Physiologic Uptake, Variants, and Pitfalls. *PET clinics*. 2014; 9 (3): 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2014.03.006>
40. Masanao N., Tamaki N. Imaging of Myocardial Oxidative Metabolism in Heart Failure. *Current Cardiovasc. Imaging Rep.* 2014; 7 (1): 9244. <https://doi.org/10.1007/s12410-013-9244-y>
41. Soloviev D., Fini A., Chierichetti F., Al-Nahhas A., Rubello D. PET imaging with ^{11}C -acetate in prostate cancer: a biochemical, radiochemical and clinical perspective. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008; 35 (5): 942–949. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0662-4>
42. Huo L., Dang Y., Lv J., Xing H., Li F. Application of Dual Phase Imaging of ^{11}C -Acetate Positron Emission Tomography on Differential Diagnosis of Small Hepatic Lesions. *PLoS One*. 2014; 9 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096517>
43. Huo L., Wu Z., Zhuang H., Fu Z., Dang Y. Dual time point ^{11}C -acetate PET imaging can potentially distinguish focal nodular hyperplasia from primary hepatocellular carcinoma. *Clin. Nucl. Med.* 2009; 34: 874–877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096517>
44. Schöder H., Ong S.C., Reuter V.E., Cai S., Burnazi E., Dalbagni G., Larson S.M., Bochner B.H. Initial results with ^{11}C -acetate positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of urinary bladder cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2012; 14: 245–251. <https://doi.org/10.1007/s11307-011-0488-0>
45. Liu R.S., Chang C.P., Guo W.Y., Pan D.H., Ho D.M., Chang C.W., Yang B.H., Wu L.C., Yeh S.H. ^{11}C -acetate versus ^{18}F -FDG PET in detection of meningioma and monitoring the effect of gamma-knife radiosurgery. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 883–891. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.070565>
46. Mena E., Turkbey B., Mani H., Adler S., Valera V.A., Bernardo M., Shah V., Pohida T., McKinney Y., Kwarteng G., Daar D., Lindenberg M.L., Eclarinal P., Wade R.,



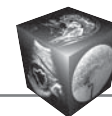
- Linehan W.M., Merino M.J., Pinto P.A., Choyke P.L., Kurdziel K.A. ^{11}C -Acetate PET/CT in Localized Prostate Cancer: A Study with MRI and Histopathologic Correlation. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (4): 538–545. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.096032>
47. Langen K.J., Hamacher K., Weckesser M., Floeth F., Stoffels G., Bauer D., Coenen H.H., Pauleit D. O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-l-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl. Med. Biol.* 2006; 33: 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002>
 48. Heiss P., Mayer S., Herz M., Wester H.J., Schwaiger M., Senekowitsch-Schmidtke R. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-l-tyrosine in vitro and in vivo. *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 1367–1373. <https://doi.org/10.1515/raon-2016-0022>
 49. Haase C., Bergmann R., Fuechtner F., Hoepping A., Pietzsch J. L-type amino acid transporters LAT1 and LAT4 in cancer: Uptake of 3-O-Methyl-6- ^{18}F -Fluoro-L-Dopa in human adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (12): 2063–2071. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.043620>
 50. Umeki N., Fukasawa Y., Ohtsuki S., Hori S., Watanabe Y., Kohno Y., Terasaki T. mRNA expression and amino acid transport characteristics of cultured human brain microvascular endothelial cells (hBME). *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2002; 17: 367–373.
 51. Uchino H., Kanai Y., Kim D.K., Wempe M.F., Chairoungdua A., Morimoto E., Anders M.W., Endou H. Transport of Amino Acid-Related Compounds Mediated by L-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT1): Insights Into the Mechanisms of Substrate Recognition. *Molecular Pharmacology.* 2002; 61 (4): 729–737.
 52. Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей. *Сибирский онкологический журнал.* 2013; 6 (60): 56–63.
 53. Pretze M., Wängler C., Wängler B. 6-[^{18}F]Fluoro-L-DOPA: a well-established neurotracer with expanding application spectrum and strongly improved radiosyntheses. *BioMed. Res. Int.* Доступно по: www.hindawi.com/journals/bmri/2014/674063/ Ссылка активна 14.05.2019.
 54. Stoessl A.J. Developments in neuroimaging: positron emission tomography. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20: 180–183. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.007>
 55. Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА при врожденном гиперинсулизме. *REJR.* 2017; 7 (3): 144–152. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152>
Gubaeva D.N., Melikyan M.A., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L. The use of ^{18}F DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *REJR.* 2017; 7 (3): 144–152. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152> (In Russian)
 56. Bozkurt M.F., Virgolini I., Balogova S., Beheshti M., Rubello D., Decristoforo C., Ambrosini V., Kjaer A., Delgado-Bolton R., Kunikowska J., Oyen W.J.G., Chiti A., Giammarile F., Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ^{68}Ga -DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ^{18}F -DOPA. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (9): 1588–1601. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3728-y>
 57. Bozkurt M.F., Virgolini I., Balogova S., Beheshti M., Rubello D., Decristoforo C., Ambrosini V., Kjaer A., Delgado-Bolton R., Kunikowska J., Oyen W.J.G., Chiti A., Giammarile F., Sundin A., Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ^{68}Ga -DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ^{18}F -DOPA. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (9): 1588–1601. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3728-y>
 58. Rufini V., Treglia G., Montravers F., Giordano A. Diagnostic accuracy of [^{18}F]DOPA PET and PET/CT in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Clin. Translat. Imaging.* 2013; 1 (2): 111–122. <https://doi.org/10.1007/s40336-013-0005-3>
 59. Juhász C., Dwivedi S., Kamson D.O., Michelhaugh S.K., Mittal S. Comparison of amino acid positron emission tomographic radiotracers for molecular imaging of primary and metastatic brain tumors. *Mol. Imaging.* 2014; 13. <https://doi.org/10.2310/7290.2014.00015>
 60. Ribeiro M.J., De Lonlay P., Delzescaux T., Boddaert N., Jaubert F., Bourgeois S., Dollé F., Nihoul-Fékété C., Syrota A., Brunelle F. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and ^{18}F -fluoro-L-DOPA. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 560–566.
 61. Timmers H.J., Hadi M., Carrasquillo J.A., Chen C.C., Martiniova L., Whatley M., A. Ling, Eisenhofer G., Adams K.T., Pacak K. The effects of carbidopa on uptake of 6- ^{18}F -Fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma. *J. Nucl. Med.* 2007; 48: 1599–1606. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.042721>
 62. Calabria F.F., Chiaravallotti A., Jaffrain-Rea M.L., Zinzi M., Sannino P., Minniti G., Rubello D., Schillaci O. ^{18}F -DOPA PET/CT Physiological Distribution and Pitfalls: Experience in 215 Patients. *Clin. Nucl. Med.* 2016; 41 (10): 753–760. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001318>
 63. Ito K., Matsuda H., Kubota K. Imaging spectrum and pitfalls of ^{11}C -Methionine positron emission tomography in a series of patients with intracranial lesions. *Korean J. Radiol.* 2016; 17 (3): 424–434. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.424>
 64. Nakajima R., Koichiro K.K., Sakai A.S. ^{11}C -methionine PET/CT findings in benign brain disease. *Japanese J. Radiol.* 2017; 35 (6): 279–288. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0638-7>
 65. Palanichamy K., Chakravarti A. Diagnostic and Prognostic Significance of Methionine Uptake and Methionine Positron Emission Tomography Imaging in Gliomas. *Frontiers in Oncol.* 2017; 7: 257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00257>
 66. Xu W., Gao L., Shao A., Zheng J., Zhang J. The performance of ^{11}C -Methionine PET in the differential diagnosis of glioma recurrence. *Oncotarget.* 2017; 8 (53), 91030–91039. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19024>
 67. Heiss P., Mayer S., Herz M., Wester H.J., Schwaiger M., Senekowitsch-Schmidtke R. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-l-tyrosine in vitro and in vivo. *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 1367–1373. <https://doi.org/10.1515/raon-2016-0022>
 68. Abdelwahab M.A., Omar W. ^{18}F -FET PET/CT in brain tumors. *Egyptian J. Nucl. Med.* 2016; 13 (13): 1–6. <https://doi.org/10.21608/EGYJNM.2016.3308>
 69. Pauleit D., Floeth F., Herzog H., Hamacher K., Tellmann L., Müller H.W., Coenen H.H., Langen K.J. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-l-tyrosine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30: 519–524. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1118-0>
 70. Galldiks N., Rapp M., Stoffels G., Dunkl V., Sabel M., Langen K.J. Earlier diagnosis of progressive disease during bevacizumab treatment using O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-



- L-tyrosine positron emission tomography in comparison with magnetic resonance imaging. *Mol. Imaging*. 2013; 12: 273–276.
71. Bolcaen J., Lybaert K., Moerman L., Descamps B., Deblaire K., Boterberg T., Kalala J.P., Van den Broecke C., De Vos F., Vanhove C., Goethals I. Kinetic Modeling and Graphical Analysis of 18F-Fluoromethylcholine (FCho), ¹⁸F-Fluoroethyltyrosine (FET) and ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET for the Discrimination between High-Grade Glioma and Radiation Necrosis in Rats. *Plos One*. 2016; 11 (10): e0164208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164208>
72. Langen K.J., Hamacher K., Weckesser M., Floeth F., Stoffels G., Bauer D., Coenen H.H., Pauleit D. O-(2-[¹⁸F]-fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl. Med. Biol.* 2006; 33: 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002>
73. Muoio B., Giovanella L., Treglia G. Recent Developments of 18F-FET PET in Neuro-oncology. *Curr. Med. Chem.* 2018; 25 (26): 3061–3073. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171123202644>
74. Albert N.L., Weller M., Suchorska B., Galldiks N., Soffietti R., Kim M.M., la Fougere C., Pope W., Law I., Arbizu J., Chamberlain M.C., Vogelbaum M., Ellingson B.M., Tonn J.C. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol.* 2016; 18: 1199–1208. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov058>
75. Chugani D.C., Chugani H.T., Muzik O., Shah J.R., Shah A.K., Canady A., Mangner T.J., Chakraborty P.K. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[¹¹C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 858–866. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08f3f>
76. Nikolaou A., Thomas D., Kampanellou C., Alexandraki K., Andersson L.G., Sundin A., Kaltsas G. The value of ¹¹C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography in neuroendocrine tumor diagnosis and management: experience from one center. *J. Endocrinol. Invest.* 2010; 33 (11): 794–799. <https://doi.org/10.3275/6936>
77. Schuster D.M., Nanni C., Fanti S., Oka S., Okudaira H., Inoue Y., Sørensen J., Owenius R., Choyke P., Turkbey B., Bogsrud T.V., Bach-Gansmo T., Halkar R.K., Nye J.A., Odewole O.A., Savir-Baruch B., Goodman M.M. Anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid: physiologic uptake patterns, incidental findings, and variants that may simulate disease. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (12): 1986–1992. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.143628>
78. Odewole O.A., Tade F.I., Nieh P.T., Savir-Baruch B., Jani A.B., Master V.A., Rossi P.J., Halkar R.K., Osunkoya A.O., Akin-Akintayo O., Zhang C., Chen Z., Goodman M.M., Schuster D.M. Recurrent prostate cancer detection with anti-3-[(¹⁸F)]FACBC PET/CT: comparison with CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016; 43 (10): 1773–1783. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3383-8>
79. Akin-Akintayo O., Tade F., Mittal P., Moreno C., Nieh P.T., Rossi P., Patil D., Halkar R., Fei B., Master V., Jani A.B., Kitajima H., Osunkoya A.O., Ormenisan-Gherasim C., Goodman M.M., Schuster D.M. Prospective evaluation of fluciclovine (18F) PET-CT and MRI in detection of recurrent prostate cancer in non-prostatectomy patients. *Eur. J. Radiol.* 2018; 102: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.02.006>
80. Akin-Akintayo O.O., Jani A.B., Odewole O., Tade F.I., Nieh P.T., Master V.A., Bellamy L.M., Halkar R.K., Zhang C., Chen Z., Goodman M.M., Schuster D.M. Change in salvage radiotherapy management based on guidance with FACBC (fluciclovine) PET-CT in post-prostatectomy recurrent prostate cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2017; 42 (1): e22–e28. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001379>
81. Parent E.E., Benayoun M., Ibeanu I., Olson J.J., Hadjipanayis C.G., Brat D.J., Goodman M.M. [18F] Fluciclovine PET discrimination between high- and low-grade gliomas. *EJNMMI research*. 2018; 8 (1): 67. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0415-3>

References

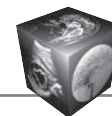
1. Phelps M.E. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J. Nucl. Med.* 2000; 41 (4): 661–681.
2. Anand S.S., Singh H., Dash A.K. Clinical Applications of PET and PET-CT. *Med. J. Armed. Forces India*. 2009; 65 (4): 353–358.
3. Wadsaka W., Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur. J. Radiology*. 2010; 73 (3): 461–469. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.12.022>
4. Fanti S., Farsad M., Mansi L. PET-CT Beyond FDG. A Quick Guide to Image Interpretation. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
5. Ido T., Wan C.N., Casella V., Fowler J.S., Wolf A.P., Reivich M., Kuhl D.E. Labeled 2-deoxy-d-glucose analogs – F-18-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-d-mannose and C-14- 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose. *J. Label Compd. Radiopharm.* 1978; 14 (2): 175–183. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580140204>
6. Gallagher B.M., Ansari A., Atkins H., Casella V., Christman D.R., Fowler J.S., Ido T., MacGregor R.R., Som P., Wan C.N., Wolf A.P., Kuhl D.E., Reivich M. F-18-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo – tissue distribution and imaging studies in animals. *J. Nucl. Med.* 1977; 18 (10): 990–996.
7. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J.G., Giammarile F., Tatsch K., Eschner W. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 42: 328–354. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x>
8. Kulikov V.A., Belyaeva L.E. On bioenergetics of a tumoral cell. *Vestnik VGMU*. 2015; 14 (6): 5–14. (In Russian)
9. Kim J.W., Dang C.V. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Res.* 2006; 66 (18): 8927–8930. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1501>
10. Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur. J. Biochem.* 1994; 219 (3): 713–725.
11. Zhu A., Lee D., Shim H. Metabolic PET Imaging in Cancer Detection and Therapy Response. *Semin. Oncol.* 2011; 38 (1): 55–69. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.11.012>
12. Larson S.M. 18F-FDG Imaging: Molecular or Functional? *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 31N–32N.
13. Jensen M.M., Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with 18F-FDG and 18F-FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 5 (5): 431–456.
14. Mochizuki T., Tsukamoto E., Kuge Y., Kanegae K., Zhao S., Hikosaka K., Hosokawa M., Kohanawa M., Tamaki N. FDG Uptake and Glucose Transporter Subtype Expressions in Experimental Tumor and Inflammation Models. *J. Nucl. Med.* 2001; 42 (10): 1551–1555.



15. Younes M., Brown R.W., Stephenson M., Gondo M., Cagle P.T. Overexpression of Glut 1 and Glut 3 in stage I non-small cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer*. 1997; 80: 1046–1051.
16. Kwee S.A., Hernandez B., Chan O., Wong L. Choline kinase alpha and hexokinase-2 protein expression in hepatocellular carcinoma: association with survival. *PLoS One*. 2012; 7: 46–59. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046591>
17. Palmieri D., Fitzgerald D., Shreeve S.M., Hua E., Bronder J.L., Weil R.J., Davis S., Stark A.M., Merino M.J., Kurek R., Mehdorn H.M., Davis G., Steinberg S.M., Meltzer P.S., Aldape K., Steeg P.S. Analyses of resected human brain metastases of breast cancer reveal the association between up-regulation of hexokinase 2 and poor prognosis. *Mol. Cancer Res*. 2009; 7: 1438–1445. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0234>
18. Park S., Lee E., Rhee S., Cho J., Choi S., Lee S., Eo J.S., Pakh K., Choe J.G., Kim S. Correlation between Semi-Quantitative (18)F-FDG PET/CT Parameters and Ki-67 Expression in Small Cell Lung Cancer. *Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016; 50 (1): 24–30. <https://doi.org/10.1007/s13139-015-0363-z>
19. Han B., Lin S., Yu L.J., Wang R.Z., Wang Y.Y. Correlation of 18F-FDG PET activity with expressions of survivin, Ki67, and CD34 in non-small-cell lung cancer. *Nucl. Med. Commun*. 2009; 30: 831–837. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832dcfc4>
20. Koo H.R., Park J.S., Kang K.W., Han W., Park I.A., Moon W.K. Correlation between (18)F-FDG uptake on PET/CT and prognostic factors in triple-negative breast cancer. *Eur. Radiol*. 2015; 25 (11): 3314–3321. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3734-z>
21. Liang Y., Wu N., Fang Y., Huang W.T., Zhang H., Zheng R., Zhang W.J., Liu Y., Li X.M. Correlation of 18F-FDG uptake with tumor-proliferating antigen Ki-67 expression in aggressive lymphoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013; 35 (5): 356–360. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.05.008>
22. Deng S.M., Zhang W., Zhang B., Chen Y.Y., Li J.H., Wu Y.W. Correlation between the uptake of 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) and the expression of proliferation-associated antigen Ki-67 in cancer patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129028>
23. Berezov T.T., Korovkin B.F. Biological chemistry: Textbook. 3rd ed., revised. and add. Textbook. lit. For students, honey. universities. M.: Medicine, 1998. (In Russian)
24. Müller S.A., Holzapfel K., Seidl C., Treiber U., Krause B.J., Senekowitsch-Schmidtke R. Characterization of choline uptake in prostate cancer cells following bicalutamide and docetaxel treatment. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2009; 36: 1434–1442. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1117-x>
25. Kennedy E.P., Weiss S.B. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *J. Biol. Chem*. 1956; 222: 193–214.
26. Nanni C., Zamagni E., Cavo M., Rubello D., Tacchetti P., Pettinato C., Farsad M., Castellucci P., Ambrosini V., Montini G.C., Al-Nahhas A., Franchi R., Fanti S. ¹¹C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma. *World J. Surg. Oncol*. 2007; 5: 68. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-68>
27. Kato T., Shinoda J., Nakayama N., Miwa K., Okumura A., Yano H., Yoshimura S., Maruyama T., Muragaki Y., Iwama T. Metabolic assessment of gliomas using ¹¹C-methionine, [18F] fluorodeoxyglucose, and ¹¹C-choline positron-emission tomography. *Am. J. Neuroradiol*. 2008; 29: 1176–1182. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1008>
28. Yano H., Shinoda J., Iwama T. Clinical Utility of Positron Emission Tomography in Patients with Malignant Glioma. *Neurol. Med. Chir*. 2017; 57 (7): 312–320. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0312>
29. Kim S.J., Koo P.J., Pak K., Kim I.J., Kim K. Diagnostic accuracy of C-11 choline and C-11 acetate for lymph node staging in patients with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Wld J. Urol*. 2018; 36 (3): 331–340. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2168-4>
30. Tulin P.E., Dolgushin M.B., Odzharova A.A., Mikhailov A.I., Nevzorov D.I., Medvedeva B.M. PET/CT with 18F-FDG and 18F-Choline in the Complex Diagnostics of Disseminated Hepatocellular Cancer in the Patient Seven Years Old (Clinical Case). *Medical Visualization*. 2016; 5: 67–73. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-5-111-118> (In Russian)
31. Vali R., Loidl W., Pirich C., Langesteger W., Beheshti M. Imaging of prostate cancer with PET/CT using 18F-Fluorocholine. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 5 (2): 96–108.
32. Aslanidis I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V., Silchenkov A.V., Roshin D.A., Koryakin A.V., Ivanov S.A., Shirokorad V.I. ¹¹C-Choline PET / CT in the detection of prostate cancer relapse in patients with rising PSA. *Cancer Urology*. 2015; 11 (3): 79–86. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86> (In Russian).
33. Von Eyben F.E., Kairemo K. Meta-analysis of ¹¹C-choline and 18F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nuclear Med. Communications*. 2014; 35 (3): 221–230. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000040>
34. Beheshti M., Imamovic L., Broinger G., Vali R., Waldenberger P., Stoiber F., Nader M., Gruy B., Janetschek G., Langsteger W. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010; C-254 (N 3): 925–933.
35. DeGrado T.R., Baldwin S.W., Wang S., Orr M.D., Liao R.P., Friedman H.S., Reiman R., Price D.T., Coleman R.E. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J. Nucl. Med*. 2001; 42 (12): 1805–1814.
36. Waniewski R.A., Martin D.L. Preferential utilization of acetate by astrocytes is attributable to transport. *J. Neuroscience*. 1998; 18 (14): 5225–5233.
37. Swinnen J.V., Van Veldhoven P.P., Timmermans L., De Schrijver E., Brusselmans K., Vanderhoydonc F., Van de Sande T., Heemers H., Heyns W., Verhoeven G. Fatty acid synthase drives the synthesis of phospholipids partitioning into detergent-resistant membrane microdomains. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2003; 302: 898–903.
38. Yoshimoto M., Waki A., Yonekura Y., Sadato N., Murata T., Omata N., Takahashi N., Welch M.J., Fujibayashi Y. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells. *Nucl. Med. Biol*. 2001; 28: 117–122.
39. Karanikas G., Beheshti M. ¹¹C-Acetate PET/CT Imaging Physiologic Uptake, Variants, and Pitfalls. *PET clinics*. 2014; 9 (3): 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2014.03.006>



40. Masanao N., Tamaki N. Imaging of Myocardial Oxidative Metabolism in Heart Failure. *Current Cardiovasc. Imaging Rep.* 2014; 7 (1): 9244. <https://doi.org/10.1007/s12410-013-9244-y>
41. Soloviev D., Fini A., Chierichetti F., Al-Nahhas A., Rubello D. PET imaging with ^{11}C -acetate in prostate cancer: a biochemical, radiochemical and clinical perspective. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008; 35 (5): 942–949. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0662-4>
42. Huo L., Dang Y., Lv J., Xing H., Li F. Application of Dual Phase Imaging of ^{11}C -Acetate Positron Emission Tomography on Differential Diagnosis of Small Hepatic Lesions. *PLoS One.* 2014; 9 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096517>
43. Huo L., Wu Z., Zhuang H., Fu Z., Dang Y. Dual time point ^{11}C -acetate PET imaging can potentially distinguish focal nodular hyperplasia from primary hepatocellular carcinoma. *Clin. Nucl. Med.* 2009; 34: 874–877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096517>
44. Schöder H., Ong S.C., Reuter V.E., Cai S., Burnazi E., Dalbagni G., Larson S.M., Bochner B.H. Initial results with ^{11}C -acetate positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of urinary bladder cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2012; 14: 245–251. <https://doi.org/10.1007/s11307-011-0488-0>
45. Liu R.S., Chang C.P., Guo W.Y., Pan D.H., Ho D.M., Chang C.W., Yang B.H., Wu L.C., Yeh S.H. ^{11}C -acetate versus 18F-FDG PET in detection of meningioma and monitoring the effect of gamma-knife radiosurgery. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 883–891. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.070565>
46. Mena E., Turkbey B., Mani H., Adler S., Valera V.A., Bernardo M., Shah V., Pohida T., McKinney Y., Kwarteng G., Daar D., Lindenberg M.L., Eclarinal P., Wade R., Linehan W.M., Merino M.J., Pinto P.A., Choyke P.L., Kurdziel K.A. ^{11}C -Acetate PET/CT in Localized Prostate Cancer: A Study with MRI and Histopathologic Correlation. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (4): 538–545. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.096032>
47. Langen K.J., Hamacher K., Weckesser M., Floeth F., Stoffels G., Bauer D., Coenen H.H., Pauleit D. O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-l-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl. Med. Biol.* 2006; 33: 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002>
48. Heiss P., Mayer S., Herz M., Wester H.J., Schwaiger M., Senekowitsch-Schmidtke R. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-l-tyrosine in vitro and in vivo. *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 1367–1373. <https://doi.org/10.1515/raon-2016-0022>
49. Haase C., Bergmann R., Fuechtner F., Hoepping A., Pietzsch J. L-type amino acid transporters LAT1 and LAT4 in cancer: Uptake of 3-O-Methyl-6-18F-Fluoro-L-Dopa in human adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (12): 2063–2071. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.043620>
50. Umeki N., Fukasawa Y., Ohtsuki S., Hori S., Watanabe Y., Kohno Y., Terasaki T. mRNA expression and amino acid transport characteristics of cultured human brain microvascular endothelial cells (hBME). *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2002; 17: 367–373.
51. Uchino H., Kanai Y., Kim D.K., Wempe M.F., Chairoungdua A., Morimoto E., Anders M.W., Endou H. Transport of Amino Acid-Related Compounds Mediated by L-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT1): Insights Into the Mechanisms of Substrate Recognition. *Molecular Pharmacology.* 2002; 61 (4): 729–737.
52. Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva E.N. Nuclear medicine technology for diagnosis of neuroendocrine tumors. *Siberian journal of oncology.* 2013; 1 (6): 56–63. (In Russian)
53. Pretze M., Wängler C., Wängler B. 6-[^{18}F]Fluoro-L-DOPA: a well-established neurotracer with expanding application spectrum and strongly improved radiosyntheses. *BioMed. Res. Int.* Доступно по: www.hindawi.com/journals/bmri/2014/674063/ Ссылка активна 14.05.2019.
54. Stoessl A.J. Developments in neuroimaging: positron emission tomography. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20: 180–183. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.007>
55. Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА при врожденном гиперинсулизме. *REJR.* 2017; 7 (3): 144–152. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152>
- Gubaeva D.N., Melikyan M.A., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L. The use of ^{18}F DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *REJR.* 2017; 7 (3): 144–152. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152>. (In Russian)
56. Bozkurt M.F., Virgolini I., Balogova S., Beheshti M., Rubello D., Decristoforo C., Ambrosini V., Kjaer A., Delgado-Bolton R., Kunikowska J., Oyen W.J.G., Chiti A., Giammarile F., Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ^{68}Ga -DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (9): 1588–1601. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3728-y>
57. Bozkurt M.F., Virgolini I., Balogova S., Beheshti M., Rubello D., Decristoforo C., Ambrosini V., Kjaer A., Delgado-Bolton R., Kunikowska J., Oyen W.J.G., Chiti A., Giammarile F., Sundin A., Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ^{68}Ga -DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (9): 1588–1601. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3728-y>
58. Rufini V., Treglia G., Montravers F., Giordano A. Diagnostic accuracy of [^{18}F]DOPA PET and PET/CT in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Clin. Translat. Imaging.* 2013; 1 (2): 111–122. <https://doi.org/10.1007/s40336-013-0005-3>
59. Juhász C., Dwivedi S., Kamson D.O., Michelhaugh S.K., Mittal S. Comparison of amino acid positron emission tomographic radiotracers for molecular imaging of primary and metastatic brain tumors. *Mol. Imaging.* 2014; 13. <https://doi.org/10.2310/7290.2014.00015>
60. Ribeiro M.J., De Lonlay P., Delzescaux T., Boddaert N., Jaubert F., Bourgeois S., Dollé F., Nihoul-Fékété C., Syrota A., Brunelle F. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 560–566.
61. Timmers H.J., Hadi M., Carrasquillo J.A., Chen C.C., Martiniova L., Whatley M., A. Ling, Eisenhofer G., Adams K.T., Pacak K. The effects of carbidopa on uptake of 6-18-Fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma. *J. Nucl. Med.* 2007; 48: 1599–1606. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.042721>
62. Calabria F.F., Chiaravallotti A., Jaffrain-Rea M.L., Zinzi M., Sannino P., Minniti G., Rubello D., Schillaci O. 18F-DOPA PET/CT Physiological Distribution and Pitfalls: Experience in 215 Patients. *Clin. Nucl. Med.* 2016; 41 (10): 753–760. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001318>



63. Ito K., Matsuda H., Kubota K. Imaging spectrum and pitfalls of ^{11}C -Methionine positron emission tomography in a series of patients with intracranial lesions. *Korean J. Radiol.* 2016; 17 (3): 424–434. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.424>
64. Nakajima R., Koichiro K.K., Sakai A.S. ^{11}C -methionine PET/CT findings in benign brain disease. *Japanese J. Radiol.* 2017; 35 (6): 279–288. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0638-7>
65. Palanichamy K., Chakravarti A. Diagnostic and Prognostic Significance of Methionine Uptake and Methionine Positron Emission Tomography Imaging in Gliomas. *Frontiers in Oncol.* 2017; 7: 257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00257>
66. Xu W., Gao L., Shao A., Zheng J., Zhang J. The performance of ^{11}C -Methionine PET in the differential diagnosis of glioma recurrence. *Oncotarget.* 2017; 8 (53), 91030–91039. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19024>
67. Heiss P., Mayer S., Herz M., Wester H.J., Schwaiger M., Senekowitsch-Schmidtke R. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine *in vitro* and *in vivo*. *J Nucl Med.* 1999; 40: 1367–1373. <https://doi.org/10.1515/raon-2016-0022>
68. Abdelwahab M.A., Omar W. F18-FET PET/CT in brain tumors. *Egyptian J. Nucl. Med.* 2016; 13 (13): 1–6. <https://doi.org/10.21608/EGYJNM.2016.3308>
69. Pauleit D., Floeth F., Herzog H., Hamacher K., Tellmann L., Müller H.W., Coenen H.H., Langen K.J. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-tyrosine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30: 519–524. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1118-0>
70. Galldiks N., Rapp M., Stoffels G., Dunkl V., Sabel M., Langen K.J. Earlier diagnosis of progressive disease during bevacizumab treatment using O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography in comparison with magnetic resonance imaging. *Mol. Imaging.* 2013; 12: 273–276.
71. Bolcaen J., Lybaert K., Moerman L., Descamps B., Deblaire K., Boterberg T., Kalala J.P., Van den Broecke C., De Vos F., Vanhove C., Goethals I. Kinetic Modeling and Graphical Analysis of ^{18}F -Fluoromethylcholine (FCho), ^{18}F -Fluoroethyltyrosine (FET) and ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG) PET for the Discrimination between High-Grade Glioma and Radiation Necrosis in Rats. *Plos One.* 2016; 11 (10): e0164208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164208>
72. Langen K.J., Hamacher K., Weckesser M., Floeth F., Stoffels G., Bauer D., Coenen H.H., Pauleit D. O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl. Med. Biol.* 2006; 33: 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002>
73. Muoio B., Giovannella L., Treglia G. Recent Developments of ^{18}F -FET PET in Neuro-oncology. *Curr. Med. Chem.* 2018; 25 (26): 3061–3073. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171123202644>
74. Albert N.L., Weller M., Suchorska B., Galldiks N., Soffietti R., Kim M.M., la Fougere C., Pope W., Law I., Arbizu J., Chamberlain M.C., Vogelbaum M., Ellingson B.M., Tonn J.C. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol.* 2016; 18: 1199–1208. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now058>
75. Chugani D.C., Chugani H.T., Muzik O., Shah J.R., Shah A.K., Canady A., Mangner T.J., Chakraborty P.K. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha- ^{11}C methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 858–866. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08f3f>
76. Nikolaou A., Thomas D., Kampanellou C., Alexandraki K., Andersson L.G., Sundin A., Kaltsas G. The value of ^{11}C -5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography in neuroendocrine tumor diagnosis and management: experience from one center. *J. Endocrinol. Invest.* 2010; 33 (11): 794–799. <https://doi.org/10.3275/6936>
77. Schuster D.M., Nanni C., Fanti S., Oka S., Okudaira H., Inoue Y., Sörensen J., Owenius R., Choyke P., Turkbey B., Bogsrud T.V., Bach-Gansmo T., Halkar R.K., Nye J.A., Odewole O.A., Savir-Baruch B., Goodman M.M. Anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid: physiologic uptake patterns, incidental findings, and variants that may simulate disease. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (12): 1986–1992. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.143628>
78. Odewole O.A., Tade F.I., Nieh P.T., Savir-Baruch B., Jani A.B., Master V.A., Rossi P.J., Halkar R.K., Osunkoya A.O., Akin-Akintayo O., Zhang C., Chen Z., Goodman M.M., Schuster D.M. Recurrent prostate cancer detection with anti-3-[(^{18}F)]FACBC PET/CT: comparison with CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016; 43 (10): 1773–1783. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3383-8>
79. Akin-Akintayo O., Tade F., Mittal P., Moreno C., Nieh P.T., Rossi P., Patil D., Halkar R., Fei B., Master V., Jani A.B., Kitajima H., Osunkoya A.O., Ormenisan-Gherasim C., Goodman M.M., Schuster D.M. Prospective evaluation of fluciclovine (^{18}F) PET-CT and MRI in detection of recurrent prostate cancer in non-prostatectomy patients. *Eur. J. Radiol.* 2018; 102: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.02.006>
80. Akin-Akintayo O.O., Jani A.B., Odewole O., Tade F.I., Nieh P.T., Master V.A., Bellamy L.M., Halkar R.K., Zhang C., Chen Z., Goodman M.M., Schuster D.M. Change in salvage radiotherapy management based on guidance with FACBC (fluciclovine) PET-CT in post-prostatectomy recurrent prostate cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2017; 42 (1): e22–e28. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001379>
81. Parent E.E., Benayoun M., Ibeanu I., Olson J.J., Hadjipanayis C.G., Brat D.J., Goodman M.M. [^{18}F] Fluciclovine PET discrimination between high- and low-grade gliomas. *EJNMMI research.* 2018; 8 (1): 67. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0415-3>



Для корреспонденции*: Леонтьев Алексей Викторович – 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. Тел.: +7-495-945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Леонтьев Алексей Викторович – канд. мед. наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: aleksleont@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6345-9500>

Рубцова Наталья Алефтиновна – доктор мед. наук, руководитель отдела лучевой диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: na17@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>

Халимон Александр Игоревич – врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: markyhaws@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>

Хамадеева Гульнара Фаридовна – клинический ординатор отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: g.hamadeeva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>

Кулиев Магомед Темирланович – клинический ординатор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) на базе отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: kul502@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>

Пылова Ирина Валентиновна – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: irinapylova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>

Лазутина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: t.n.lazutina@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>

Костин Андрей Александрович – доктор мед. наук, профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России; заведующий кафедрой урологии, онкологии, радиологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института ФGAOY BO “Российский университет дружбы народов”. E-mail: andocrey@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, главный уролог РАН, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета медицинского института ФGAOY BO “Российский университет дружбы народов”. E-mail: kaprin@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Contact*: Alexey V. Leontyev –3, 2nd Botkinskij proezd, 125284, Moscow. Phone: +7-495-945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Alexey V. Leontyev – Cand. of Sci. (Med.), Head of Nuclear Medicine Department of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. E-mail: aleksleont@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6345-9500>

Natalia A. Rubtsova – Dr. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. E-mail: na17@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>

Alexander I. Khalimon – radiologist of CT and MRI Department of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. E-mail: markyhaws@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>

Gulnara F. Khamadeeva – Resident of Nuclear Medicine Department of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. E-mail: g.hamadeeva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>

Magomed T. Kuliev – Resident of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) based at the Nuclear Medicine Department of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. E-mail: kul502@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>

Irina V. Pylova – Cand. of Sci. (Med.), nuclear medicine physician of Nuclear Medicine Department of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. E-mail: irinapylova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>

Tatyana N. Lazutina – Cand. of Sci. (Med.), nuclear medicine physician of Nuclear Medicine Department of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. E-mail: t.n.lazutina@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>

Andrey A. Kostin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, First Deputy of General director of “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Healthcare of Russia; Head of Urological, oncological and radiological department of Faculty of advanced training of medical workers of medical institute of The Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: andocrey@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Andrey D. Kaprin – Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation; Chief urologist of the Russian Academy of Sciences, General Director of “National Medical Radiological Research Center” of the Ministry of Healthcare of Russia, Head of Department of urology and surgical nephrology with a course of oncurology at the medical faculty of medical institute of the Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: kaprin@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>