

УДК 618.19:616.65]-006.6-073.916
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-164-172>

Радионуклидная визуализация GRPR при злокачественной патологии молочной и предстательной желез: опыт клинического применения

Брагина О.Д.^{1,2}, Иванова А.Г.^{1,3}, Усынин Е.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 30

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

В лекции представлены актуальные клинические исследования относительно таргетной радионуклидной визуализации опухолей молочной и предстательной желез с гиперэкспрессией рецептора гастрин-высвобождающего пептида (GRPR). Рецептор GRPR представляет собой трансмембранный рецептор, активация которого способствует росту и пролиферации опухолевых клеток. Наиболее высокий уровень экспрессии GRPR наблюдается при таких злокачественных патологиях, как рак молочной и предстательной желез, что представляет особый интерес для радионуклидной диагностики.

В проведенных клинических исследованиях оценивались безопасность, фармакологические свойства, эффективность визуализации радиофармпрепаратов на основе пептидов-агонистов и антагонистов GRPR, меченных радионуклидами технецием-99m и галлием-68. Результаты испытаний наглядно демонстрируют преимущество антагонистов GRPR перед агонистами GRPR, поскольку обладают оптимальными фармакологическими свойствами, хорошей переносимостью, быстрым выведением органами с физиологическим уровнем экспрессии рецептора, высокой эффективностью визуализации опухолей молочной и предстательной желез с гиперэкспрессией GRPR.

Ключевые слова: GRPR, таргетная радионуклидная диагностика, рак молочной железы, рак предстательной железы

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 22-15-00169 по теме «Фенотип BRCA-подобных опухолей в процессе канцерогенеза и лечения».

Для цитирования: Брагина О.Д., Иванова А.Г., Усынин Е.А. Радионуклидная визуализация GRPR при злокачественной патологии молочной и предстательной желез: опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):164–172. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-164-172>.

Radionuclide GRPR imaging in malignant pathology of the mammary and prostate glands: clinical experience

Bragina O.D.^{1,2}, Ivanova A.G.^{1,3}, Usynin E.A.¹

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMCC), Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Lane, Tomsk, 634009, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU) 30, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Siberian State Medical University (SibMed) 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

In this lecture, we presented current clinical studies on targeted radionuclide imaging of breast and prostate tumors with overexpression of the gastrin-releasing peptide receptor (GRPR). The gastrin-releasing peptide receptor is a transmembrane receptor, the activation of which promotes the growth and proliferation of tumor cells. The highest level of GRPR expression is observed in malignant pathologies of breast and prostate, which is of particular interest for radionuclide diagnostics.

The conducted clinical studies assessed the safety, pharmacological properties, and effectiveness of imaging of radiopharmaceuticals based on peptide agonists and antagonists of GRPR labeled with technetium-99m and gallium-68 radionuclides. The results clearly demonstrate the advantage of GRPR antagonists over GRPR agonists, since they have optimal pharmacological properties, good tolerability, rapid elimination by organs with a physiological level of receptor expression, and high imaging efficiency of mammary and prostate tumors with overexpression of GRPR.

Keywords: GRPR, targeted radionuclide diagnostics, breast cancer, prostate cancer

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was carried out within the framework of the RNF grant No. 22-15-00169 on the topic "Phenotype of BRCA-like tumors in the process of carcinogenesis and treatment".

For citation: Bragina O.D., Ivanova A.G., Usynin E.A. Radionuclide GRPR imaging in malignant pathology of the mammary and prostate glands: clinical experience. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):164–172. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-164-172>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) представляют собой наиболее часто встречаемые злокачественные заболевания среди женского и мужского населения соответственно [1]. Стремительно развивающиеся области молекулярной биологии и онкологии продолжают поиск новых перспективных мишеней для оптимизации диагностики и лечения данных онкологических патологий, к которым в том числе относятся рецепторы гастрин-высвобождающего пептида (GRPR, BB2, Gastrin Releasing Peptide Receptor) [2].

Данный маркер принадлежит к семейству бомбензиновых рецепторов (BB1, BB2, BB3) и представляет собой 7-трансмембранный рецептор, сопряжен-

ный с G-белком. Его эндогенным лигандом является гастрин-высвобождающий пептид (GRP), регуляторная молекула, участвующая в стимуляции высвобождения гастрина из G-клеток желудка и ряде других процессов путем связывания с GRPR и активации сигнального пути фосфолипазы C. В организме человека GRPR экспрессируется в нейроэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), головного мозга, легких, простаты, в экзокринных клетках поджелудочной железы и молочных желез, обеспечивая экзокринную и эндокринную функции, сокращение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, влияние на иммунные клетки, терморегуляцию, циркадный ритм, а также рост и пролиферацию как нормальных, так и патологических клеток [3].

Литературные данные показывают, что гастрин-высвобождающий пептид и другие пептиды – аналоги бомбензина выступают в роли фактора роста и пролиферация различных типов клеток [4]. Связывание GRP с GRPR стимулирует фосфорилирование рецепторов тирозинкиназы, вызывая перекрестные помехи рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) [5]. Подобным образом обеспечивается более быстрая активация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), через который происходит последующая передача сигналов через сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated

protein kinase, MAPK) в клетках карциномы головы и шеи, а также немелкоклеточном раке легкого [6]. Кроме того, GRPR способен повышать экспрессию таких циклинов, как D1 и E, одновременно снижая p27 (ингибитора циклин-зависимых киназ) и гиперфосфорилируя белок ретинобластомы (pRb), следствием чего является переход клетки из G1 фазы клеточного цикла в S фазу. Еще одним из эффектов может быть влияние GRP на выживаемость клеток и вовлечение сигнальных путей PI3K-Akt после активации GRPR, это предположение пока до конца не изучено и остается открытым (рис.) [7].

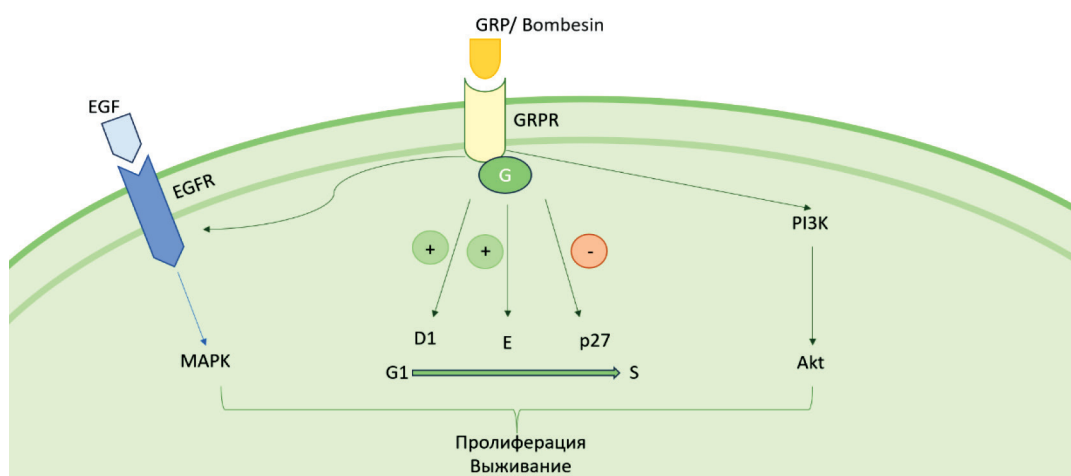


Рисунок. Роль GRPR в клеточной пролиферации

Гиперэкспрессия GRPR была обнаружена при множестве злокачественных новообразований, таких как немелкоклеточный рак легкого, рак почки, гастриномы, стромальные опухоли ЖКТ, опухоли головы и шеи, нейробластомы. Однако наиболее часто высокая экспрессия рецептора гастрин-высвобождающего пептида наблюдается при раке предстательной и молочной желез [4]. По данным литературы, экспрессия GRPR отмечается в 75,8% злокачественных опухолей молочной железы и в большей степени ассоциируются с экспрессией рецепторов эстрогена (РЭ) [8, 9]. Большее количество случаев экспрессии GRPR наблюдается при люминальном А – 86,2%, 70,5% – при люминальном В HER2-отрицательном, 82,8% – при люминальном В HER2-положительном, 21,3% – при HER2-положительном (нелюминальном) и 7,8% – при трижды негативном подтипах рака молочной железы [4]. Экспрессия GRPR при раке предстательной железы, по данным литературы, составляет 63–100% [10].

В настоящее время для определения уровня экспрессии GRPR в образцах опухолевой ткани при-

меняется нескольких методик, таких как авторадиография замороженных биоптатов, количественный анализ полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-qPCR), однако наиболее часто используется иммуногистохимический анализ (ИГХ) материала, закрепленного в формалине и залитого в парафин, или матричной РНК (мРНК) [11]. Как правило, для проведения ИГХ используются рекомбинантные поликлональные антитела кролика, мыши или человека, которые образуют соединение «антиген – антитело» с искомым рецептором GRPR. Оценка экспрессии данного рецептора производится в виде показателя иммунореактивности (ПИ), который учитывает интенсивность окрашивания (0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2 – умеренное окрашивание и 3 – сильное окрашивание) и процент окрашенных опухолевых клеток (0 – отсутствие положительных клеток, 1 – ≤ 10% положительных клеток, 2 – 11–50% положительных клеток, 3 – 51–80% положительных клеток и 4 – более 80% положительных клеток). Таким образом, итоговая оценка ПИ (интенсивность окрашивания × процент

положительных клеток) варьирует от 0 до 12: 0–1 – отсутствие экспрессии GRPR, 2–3 – слабая экспрессия, 4–8 – умеренная экспрессия, 9–12 – сильная экспрессия GRPR [12].

Несмотря на доступность, а также высокие чувствительность и специфичность метода ИГХ, он имеет и ряд недостатков, к которым относятся необходимость выполнения инвазивной процедуры, невозможность забора образцов опухоли в некоторых случаях ввиду ее анатомического расположения, повреждение препаратов при их приготовлении, например при фиксации гистологического материала под воздействием фиксирующих агентов и определенных факторов (таких как пролонгированная доставка материала в лабораторию, выбор фиксирующего агента, несоблюдение времени фиксации) могут измениться молекулярные характеристики антигена, вследствие чего реакция антиген – антитело будет нарушена [13, 14].

Таргетная радионуклидная диагностика. В настоящее время одним из направлений диагностики злокачественных образований является таргетная радионуклидная визуализация, где в качестве «нацеливающего» модуля все чаще используются синтетические протеины, которые характеризуются небольшим размером, стабильностью структуры, сродством к антигену, оптимальными фармакологическими и фармакодинамическими свойствами и низкой стоимостью производства благодаря экспрессии в бактериальной системе. Внутривенное введение подобного типа радиофармпрепаратов (РФП) позволяет детектировать не только первичный опухолевый очаг, но и возможное метастатическое распространение опухоли как в регионарные лимфоузлы, так и в отдаленные органы и ткани, а также дает возможность судить о молекулярно-биологических характеристиках выявленных опухолевых очагов [15–18].

Существует два основных метода радионуклидной диагностики – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), которые позволяют увидеть участки патологической гиперфиксации РФП в метаболически активных новообразованиях *in vivo*, в большинстве случаев имеющих злокачественное происхождение [16]. Учитывая, что уровень физиологической экспрессии бомбензиновых рецепторов в нормальных тканях (в частности, в поджелудочной железе и нейроэндокринных клетках ЖКТ) значительно ниже, чем в опухолях молочной и предстательной желез и других злокачественных новообразованиях, открываются перспективы в расширении диагностических опций путем выполне-

ния ОФЭКТ и ПЭТ для оценки опухолевых очагов, экспрессирующих GRPR [19, 20].

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ GRPR

Меченные пептиды – аналоги бомбензина. В течение последних двух десятилетий активно проводились исследования, в которых предполагалось, что нацеливание на GRPR с применением агонистов бомбензиновых рецепторов в радионуклидной диагностике рака простаты позволит визуализировать первичную опухоль с высокой специфичностью благодаря их высокому сродству к данному рецептору. Одним из первых соединений, прошедших клинические испытания, была белковая молекула RP527, меченная технецием-99m (^{99m}Tc]Tc-RP527). В исследование, проведенное в 2001 г., было включено 10 пациентов, шесть из которых с РМЖ, четыре – с РПЖ. После введения ^{99m}Tc]Tc-RP527 патологическое накопление в опухоли отмечалось в четырех из шести случаях карцином молочной железы и в одном из четырех карцином простаты [21]. Данный анализ стал отправной точкой для дальнейшей GRPR-таргетной радионуклидной визуализации и позволил продолжить изучение в этом направлении.

В 2003 г. было проведено клиническое исследование с модифицированным на N-конце протеином BBN(1-14), меченным ^{99m}Tc (^{99m}Tc]Tc-BN), в которое вошли 10 пациентов: восемь с РПЖ, два с доброкачественной аденомой предстательной железы. По результатам ОФЭКТ после введения ^{99m}Tc]Tc-BN была показана высокая степень поглощения РФП опухолью у всех пациентов с РПЖ [22].

Протеин DB4, меченный ^{99m}Tc (^{99m}Tc]Tc-DB4), на доклиническом этапе продемонстрировал высокое накопление в ксенотрансплантатах PC-3 рака предстательной железы человека в сочетании с быстрым его выведением почками [23]. В последующей фазе I клинического исследования с восемью пациентами РПЖ, из которых два были с первичной опухолью, не получавших гормональное лечение, и шесть с метастатическим раком простаты после курсов гормональной терапии после внутривенного введения ^{99m}Tc]Tc-DB4 у всех больных без системной терапии на ОФЭКТ был визуализирован первичный опухолевый узел в предстательной железе, в то время как у пациентов с метастатическим раком простаты аккумуляция препарата оказалась крайне низкой [24].

Еще одним агонистом бомбензиновых рецепторов, прошедшим клиническое исследование, стала молекула AMBA (DOTA-Gly-4-аминобензоил-BBN

(7-14)), которая представляет собой модифицированный по боковым концам аминокислот протеин BBN. Анализ 10 пациентов с гистологически подтвержденными опухолями различных локализаций (рак предстательной железы, рак молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, опухоли матки и толстой кишки) продемонстрировал визуализацию первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов после введения препарата [^{68}Ga]Ga-AMBA у пациентов с раком предстательной и молочной желез. В то же время результаты у пациентов с раком щитовидной железы и опухолями толстой кишки и матки оказались неудовлетворительными (табл. 1) [25].

Меченные пептиды – антагонисты бомбензина. Несмотря на удовлетворительные данные клинических исследований (табл. 1), было отмечено, что использование пептидов – аналогов бомбензина в качестве «нацеливающего» модуля имеет ряд недостатков, к которым относятся активация рецептора и последующий каскадный ответ, митогенное влияние на опухолевые клетки, значительные побочные эффекты в виде тошноты и рвоты, спазмов в животе (что связано, по всей видимости, с активацией GRPR не только в опухолевых, но и в нейроэндокринных клетках ЖКТ и поджелудочной железе), быстрая десенсибилизация рецепторов к лиганду. Выявленные недостатки позволили рассмотреть альтернативные соединения, проявляющие антагонизм по отношению к GRPR [19].

Так, результаты доклинических исследований, выполненных R. Cescato и соавт., продемонстрировали большее преимущество антагонистов GRPR по сравнению с агонистами в нацеливании к таргетной мишени ввиду нейтрализации эффектов активации рецепторов и в том числе побочных реакций [26].

Одним из примеров стала молекула SB3, разработанная с диагностической и терапевтической целью. Радиомечение осуществляли с использованием изотопов ^{68}Ga и ^{111}In (индий-111), с радиотерапевтической целью мечение производили с применением ^{177}Lu . По результатам исследований *in vivo* [^{111}In]In-SB3 и [^{177}Lu]Lu-SB3 быстро катаболизировались и в последующем не были допущены до клинических исследований. В то время как клиническое испытание с препаратом [^{68}Ga]Ga-SB3, включавшее 17 пациентов с диссеминированным процессом (восемь человек с РМЖ железы и девять – с РПЖ), позволило визуализировать опухолевое поражение в молочной железе у четырех из восьми больных и у пяти из девяти в предстательной железе [27].

Еще один антагонист GRPR [^{68}Ga]Ga-RM2 широко изучался на моделях опухолей в исследованиях *in vivo* и продемонстрировал хорошую переносимость,

специфичность и чувствительность к рецепторам GRP, оптимальные фармакологические свойства и высокую степень накопления в опухолевой ткани. В последующее клиническое исследование включено 32 пациента с гистологически подтвержденным рецидивом рака предстательной железы, сопровождавшегося повышенным уровнем простатспецифического антигена, у которых визуализация опухоли с применением стандартных диагностических методов (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) была затруднена. По данным исследования, рецидив опухоли предстательной железы был выявлен в 71,8% случаев (23 из 32 случаев) [28]. Этот же препарат был исследован в 2022 г. у 41 пациента с раком предстательной железы среднего и высокого риска. Данные ПЭТ после введения [^{68}Ga]Ga-RM2 были сопоставимы с результатами гистологического исследования последующего операционного материала после простатэктомии у 32 пациентов и с результатами многопараметрической магнитно-резонансной томографии у 36 участников [29].

Аналогичные результаты демонстрирует и другой антагонист GRPR – молекула RM26, меченная ^{68}Ga и $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Первое клиническое исследование RM26 было проведено в 2018 г. J. Zhang и соавт. В него было включено пять добровольцев без злокачественных новообразований и 28 пациентов с диагнозом РПЖ (17 с первично диагностированными опухолями простаты и 11 после проведенного лечения). Введение [^{68}Ga]Ga-RM26 не сопровождалось побочными явлениями и хорошо переносилось, визуализация первичной опухоли отмечалась у 15 из 17 пациентов, поражение лимфатических лимфоузлов – у 3 из 11 пациентов, получавших лечение, у восьми из 11 были выявлены отдаленные костные метастазы [30].

В 2023 г. на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ была проведена I фаза клинических исследований препарата [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-maSSS-PEG₂-RM26, включавшая шесть пациентов с диагнозом РПЖ и семь больных с РМЖ, не получавших специализированное лечение. В четырех из шести случаев РПЖ были получены изображения первичной опухоли, при этом отмечена корреляция с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) (оптимальная визуализация достигнута у пациента с наибольшим значением ПСА) и размером опухоли. У пациентов с раком молочной железы эффективность визуализации первичной опухоли наблюдалась у всех семи участников. Дополнительно в трех из семи случаев отмечалось накопление препарата в метастатических регионарных лимфоузлах [31].

Одной из разработок последнего десятилетия стал антагонист рецептора гастрин-высвобождающего пептида NeoBOMB1. Первые результаты изучения препарата [^{68}Ga]Ga-NeoBOMB1 были показаны у четырех пациентов с подтвержденным раком предстательной железы в виде хорошей переносимости, высокого уровня накопления РФП в опухоли, регионарных лимфоузлах и метастатических поражениях печени и костей [32]. Еще одно исследование [^{68}Ga]Ga-NeoBOMB1 включало 19 пациентов с солидными опухолями различных локализаций с гиперэкспрессией GRPR (опухоли молочной и предстательной желез, колоректальный рак и рак легких). Во всех случаях гиперэкспрессия GRPR была подтверждена данными ИГХ-исследования. Результаты этого клинического исследования продемонстрировали удовлетворительную переносимость препарата, а также визуализацию первичных и метастатических опухолей по данным ПЭТ [33].

Таблица 1

Пептиды-аналоги и пептиды – антагонисты бомбензина для радионуклидной диагностики рака предстательной железы с гиперэкспрессией GRPR, прошедшие клинические исследования			
Аналог GRPR	Радионуклид	Метод визуализации	Исследователь, год
<i>Пептиды – аналоги бомбензина</i>			
RP527	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Van de Wiele C., 2000
BBN	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Scopinaro F., 2003
AMBA	^{68}Ga	ПЭТ	Baum R., 2007
Сестамиби(Sestamibi)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Urbano N., 2020
<i>Пептиды – антагонисты бомбензина</i>			
SB3	^{68}Ga	ПЭТ	Maina T., 2016
NeoBOMB1	^{68}Ga	ПЭТ	Nock B.A., 2017 Djaileb L., 2020
RM2	^{68}Ga	ПЭТ	Minamimoto R., 2018
RM26	^{68}Ga $^{99\text{m}}\text{Tc}$	ПЭТ ОФЭКТ	Zhang J., 2018 Chernov V., 2023

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ GRPR

Учитывая положительный опыт применения меченных пептидов – аналогов бомбензина и его антагонистов относительно рака предстательной железы, многие исследователи пришли к выводу, что данное направление важно изучить в рамках таргетной радионуклидной визуализации опухолей молочной железы (табл. 2).

Меченные пептиды-аналоги бомбензина. В 2008 г. C. Van de Wiele и соавт. изучали препарат [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-RP527 у 14 больных раком молочной железы, у

пяти из них отмечалась отрицательная экспрессия РЭ и рецепторов прогестерона. Опухолевый процесс был визуализирован у всех больных, которые ранее не получали гормональную терапию тамоксифеном. Помимо этого, у всех РЭ-позитивных пациенток также было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфоузлов. Визуализация опухолей с отрицательным гормональным статусом была отрицательной у всех пациенток [34].

Таблица 2

Пептиды-аналоги и пептиды – антагонисты бомбензина для радионуклидной диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией GRPR, прошедшие клинические исследования			
Аналог BBN	Радионуклид	Метод визуализации	Исследователь, год
<i>Пептиды – аналоги бомбензина</i>			
RP527	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Van de Wiele C., 2000 Van de Wiele C., 2008
BBN	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Scopinaro F., 2002
AMBA	^{68}Ga	ПЭТ	Baum R., 2007
Сестамиби(Sestamibi)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Urbano N., 2020
<i>Пептиды – антагонисты бомбензина</i>			
SB3	^{68}Ga	ПЭТ	Maina T., 2016
RM2	^{68}Ga	ПЭТ	Stoykow C., 2016
RM26	^{68}Ga $^{99\text{m}}\text{Tc}$	ПЭТ ОФЭКТ	Zhang J., 2018 Chernov V., 2023
NeoBOMB1	^{68}Ga	ПЭТ	Djaileb L., 2020
DB15	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Nock B.A., 2021

Клиническое исследование с препаратами [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-BBN и [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-Сестамиби, включавшее трех пациенток с раком молочной железы, продемонстрировало большую специфичность [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-BBN и возможность его использования для детекции пораженных лимфоузлов благодаря селективному поглощению опухолевыми клетками и отсутствию поглощения неспецифическими воспалительными клетками [35, 36].

Меченные пептиды – антагонисты бомбензина. Кандидатами для клинических исследований стали антагонисты, показавшие перспективные результаты в испытаниях относительно рака предстательной железы, а также новые молекулы, которые представлены в табл. 2.

Исследование препарата [^{68}Ga]Ga-RM2, проведенное C. Stoykow и соавт. в 2016 г. и включающее 15 пациенток с односторонним ($n = 12$) и двусторонним ($n = 3$) раком молочной железы, продемонстрировало высокое накопление РФП в патологическом очаге в 73% случаев (у 13 из 15 пациенток). У всех больных диагноз был подтвержден гистологическим исследованием биопсийного материала: 14 опу-

лей были классифицированы как инвазивная протоковая карцинома, три — как инвазивная дольковая карцинома, одна — как муцинозная карцинома. При этом в ходе исследования отмечалась детекция также и дольковой карциномы, которая при стандартном ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой не визуализировалась. Помимо этого, использование препарата $[^{68}\text{Ga}]^{68}\text{Ga}$ -RM2 показало его накопление в метастатических аксиллярных лимфатических узлах диаметром до 5 мм, тогда как визуализация лимфогенных метастазов с помощью ^{18}F -фтордезоксиглюкозы может быть затруднена ввиду метаболической активности неспецифических клеток (макрофагов, адипоцитов т.д.) [37, 38].

Другая молекула со свойствами антагониста оценивалась в проспективном клиническом исследовании при участии 35 больных раком молочной железы. Введение $[^{68}\text{Ga}]^{68}\text{Ga}$ -NOTA-RM26 продемонстрировало положительную корреляцию накопления РФП в опухолевой ткани, экспрессирующей GRPR и РЭ (эстроген-независимые опухоли визуализировались хуже). Дополнительным важным результатом исследования авторы посчитали зависимость аккумуляции РФП с фазой менструального цикла, когда максимальное значение SUV наблюдалось в секреторную фазу менструального цикла, что может приводить к искажению результатов и должно учитываться при планировании дальнейших исследований [39].

Одной из последних разработок стал пептид DB15, меченный технецием-99m. По результатам доклинических исследований *in vivo* препарат $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ Tc-DB15 позволял точно визуализировать первичные опухоли и метастатический узлы и обладал оптимальными фармакологическими характеристиками [40]. Первый клинический опыт исследования препарата $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ Tc-DB15 проводился у двух пациентов с прогрессирующим раком молочной железы, при этом его введение не сопровождалось нежелательными реакциями. По результатам ОФЭКТ были визуализированы отдаленные метастазы в костях, легких и плевре, однако аккумуляция соединения не отмечалась во внутрибрюшные метастатические очаги, которые позже были подтверждены с помощью стандартных методов диагностики (ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и гистологическое исследование) [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительное развитие радионуклидной диагностики демонстрирует ее несомненные преимущества перед стандартными диагностическими процедурами, существенно увеличивая информативность

и сокращая стоимость исследования. Требования к оптимизации диагностики злокачественных образований, в частности рака молочной железы, способствуют расширению объема исследований для поиска дополнительных молекулярных мишеней, одной из которых являются рецепторы гастрин-высвобождающего пептида.

Результаты проведенных доклинических и клинических исследований продемонстрировали преимущество РФП на основе пептидов — антагонистов бомбензина по сравнению с пептидами-агонистами в визуализации первичных злокачественных опухолей молочной железы, а также регионарных и отдаленных метастазов. При этом радиоактивно меченные антагонисты GRPR показали более высокий кумулятивный эффект непосредственно в опухолевой ткани, экспрессирующей данную мишень, быстрое выведение из поджелудочной железы и других тканей с физиологически нормальным уровнем GRPR. Выявленные положительные характеристики антагонистов бомбензиновых рецепторов при дальнейшем расширении объема исследований могут способствовать внедрению данного метода в клиническую практику и рассмотреть GRPR не только в качестве диагностической, но и терапевтической мишени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708.
2. Jensen R.T., Battey J.F., Spindel E.R., Benya R.V. International union of pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacological Reviews.* 2008;60(1):1–42. DOI: 10.1124/pr.107.07108.
3. Hohla F., Schally A.V. Targeting gastrin releasing peptide receptors: new options for the therapy and diagnosis of cancer. *Cell Cycle.* 2010;9(9):1738–1741. DOI: 10.4161/cc.9.9.11347.
4. D'Onofrio A., Engelbrecht S., Läppchen T., Rominger A., Gourni E. GRPR-targeting radiotheranostics for breast cancer management. *Frontiers in Medicine.* 2023;10:1250799. DOI: 10.3389/fmed.2023.1250799.
5. Liu X., Carlisle D.L., Swick M.C., Gaither-Davis A., Grandis J.R., Siegfried J.M. Gastrin-releasing peptide activates Akt through the epidermal growth factor receptor pathway and abrogates the effect of gefitinib. *Experimental. Cell Research.* 2007;313(7):1361–1372. DOI: 10.1016/j.yexcr.2007.01.016.
6. Thomas S.M., Grandis J.R., Wentzel A.L., Gooding W.E., Lui V.W., Siegfried J.M. Gastrin-releasing peptide receptor mediates activation of the epidermal growth factor receptor in lung cancer cells. *Neoplasia.* 2005;7(4):426–431. DOI: 10.1593/neo.04454.
7. Lui V.W., Thomas S.M., Zhang Q., Wentzel A.L., Siegfried J.M., Li J.Y. et al. Mitogenic effects of gastrin-releasing peptide in head and neck squamous cancer cells are mediated by ac-

- tivation of the epidermal growth factor receptor. *Oncogene*. 2003;22(40):6183–6193. DOI: 10.1038/sj.onc.1206720.
8. Nagasaki S., Nakamura Y., Maekawa T., Akahira J., Miki Y., Suzuki T. et al. Immunohistochemical analysis of gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) and possible regulation by estrogen receptor β cx in human prostate carcinoma. *Neoplasma*. 2012;59(2):224–232. DOI: 10.4149/neo_2012_029.
 9. Halmos G., Wittliff J.L., Schally A.V. Characterization of bombesin/gastrin-releasing peptide receptors in human breast cancer and their relationship to steroid receptor expression. *Cancer Research*. 1995;55(2):280–287.
 10. Cornelio D.B., Roesler R., Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. *Annals of Oncology*. 2007;18(9):1457–1466. DOI: 10.1093/annonc/mdm058.
 11. Dalm S.U., Martens J.W.M., Sieuwerts A.M., van Deurzen C.H.M., Koelewijn S.J., de Blois E. et al. *In vitro* and *in vivo* application of radiolabeled gastrin-releasing peptide receptor ligands in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(5):752–757. DOI: 10.2967/jnumed.114.153023.
 12. Morgat C., MacGrogan G., Brouste V., Vélasco V., Sévenet N., Bonnefoi H. et al. Expression of gastrin-releasing peptide receptor in breast cancer and its association with pathologic, biologic, and clinical parameters: a study of 1,432 primary tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(9):1401–1407. DOI: 10.2967/jnumed.116.188011.
 13. Ozawa H. Principles and basics of immunohistochemistry. *Folia Pharmacologica Japonica*. 2019;154(4):156–164. DOI: 10.1254/fpj.154.156.
 14. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М. и др. Возможности радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(1):23–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-23-30.
 15. Брагина О.Д., Деев С.М., Чернов В.И., Толмачев В.М. Эволюция таргетной радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы. *Acta Naturae*. 2022;14(2):4–15. DOI: 10.32607/actanaturae.11611.
 16. Толмачев В.М., Чернов В.И., Деев С.М. Таргетная ядерная медицина. Найти и уничтожить. *Успехи химии*. 2022;91(3):RCR5034. DOI: 10.1070/RCR5034.
 17. Bragina O.D., Tashireva L.A., Loos D.M., Chernov V.I., Hober S., Tolmachev V.M. Evaluation of approaches for the assessment of HER2 expression in breast cancer by radionuclide imaging using the scaffold protein [99mTc]Tc-ADAPT6. *Pharmaceutics*. 2024;16(4):445. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040445.
 18. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Kononova E., Hober S., Deyev S. et al. Direct intra-patient comparison of scaffold protein-based tracers, [99mTc]Tc-ADAPT6 and [99mTc]Tc-(HE)3-G3, for imaging of HER2-positive breast cancer. *Cancers*. 2023;15(12):3149. DOI: 10.3390/cancers15123149.
 19. Li X., Cai H., Wu X., Li L., Wu H., Tian R. New frontiers in molecular imaging using peptide-based radiopharmaceuticals for prostate cancer. *Frontiers in Chemistry*. 2020;8. DOI: 10.3389/fchem.2020.583309.
 20. Mansi R., Nock B.A., Dalm S.U., Busstra M.B., van Weerden W.M., Maina T. Radiolabeled bombesin analogs. *Cancers*. 2021;13(22):5766. DOI: 10.3390/cancers13225766.
 21. Van de Wiele C., Dumont F., Vanden Broecke R., Oosterlinck W., Cocquyt V., Serreyn R. et al. Technetium-99m RP527, a GRP analogue for visualisation of GRP receptor-expressing malignancies: a feasibility study. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2000;27(11):1694–1699. DOI: 10.1007/s002590000355.
 22. Scopinaro F., De Vincentis G., Varvarigou A.D., Laurenti C., Iori F., Remediani S. et al. 99mTc-bombesin detects prostate cancer and invasion of pelvic lymph nodes. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003;30(10):1378–1382. DOI: 10.1007/s00259-003-1261-7.
 23. Nock B.A., Nikolopoulou A., Galanis A., Cordopatis P., Wasser B., Reubi J.-C. et al. Potent bombesin-like peptides for GRP-receptor targeting of tumors with 99mTc: a preclinical study. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004;48(1):100–110. DOI: 10.1021/jm049437y.
 24. Mather S.J., Nock B.A., Maina T., Gibson V., Ellison D., Murray I. et al. GRP receptor imaging of prostate cancer using [99mTc]Demobesin 4: a first-in-man study. *Molecular Imaging and Biology*. 2014;16(6):888–895. DOI: 10.1007/s11307-014-0754-z.
 25. Baum R.P., Prasad V., Mutloka N., Frischknecht M., Maecke H.R., Reubi J.C. Molecular imaging of bombesin receptors in various tumors by Ga-68 AMBA PET/CT: First results. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48.
 26. Cescato R., Maina T., Nock B., Nikolopoulou A., Charalambidis D., Piccand V. et al. Bombesin receptor antagonists may be preferable to agonists for tumor targeting. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(2):318–326. DOI: 10.2967/jnumed.107.045054.
 27. Maina T., Bergsma H., Kulkarni H.R., Mueller D., Charalambidis D., Krenning E.P. et al. Preclinical and first clinical experience with the gastrin-releasing peptide receptor-antagonist [68Ga]SB3 and PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;43(5):964–973. DOI: 10.1007/s00259-015-3232-1.
 28. Minamimoto R., Sonni I., Hancock S., Vasanawala S., Loening A., Gambhir S.S. et al. Prospective evaluation of 68Ga-RM2 PET/MRI in patients with biochemical recurrence of prostate cancer and negative findings on conventional imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;59(5):803–808. DOI: 10.2967/jnumed.117.197624.
 29. Duan H., Baratto L., Fan R.E., Soerensen S.J.C., Liang T., Chung B.I. et al. Correlation of 68Ga-RM2 PET with post-surgery histopathology findings in patients with newly diagnosed intermediate- or high-risk prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(12):1829–1835. DOI: 10.2967/jnumed.122.263971.
 30. Zhang J., Niu G., Fan X., Lang L., Hou G., Chen L. et al. PET using a GRPR antagonist 68Ga-RM26 in healthy volunteers and prostate cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;59(6):922–928. DOI: 10.2967/jnumed.117.198929.
 31. Chernov V., Rybina A., Zelchan R., Medvedeva A., Bragina O., Lushnikova N. et al. Phase I trial of [99mTc]Tc-maSSS-PEG2-RM26, a bombesin analogue antagonistic to

- gastrin-releasing peptide receptors (GRPRs), for SPECT imaging of GRPR expression in malignant tumors. *Cancers*. 2023;15(6):1631. DOI: 10.3390/cancers15061631.
32. Nock B.A., Kaloudi A., Lymperis E., Giarika A., Kulkarni H.R., Klette I. et al. Theranostic perspectives in prostate cancer with the gastrin-releasing peptide receptor antagonist NeobOMB1: preclinical and first clinical results. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;58(1):75–80. DOI: 10.2967/jnumed.116.178889.
33. Djaileb L., Morgat C., van der Veldt A., Virgolini I., Cortes F., Demange A. et al. Preliminary diagnostic performance of [68Ga]-NeobOMB1 in patients with gastrin-releasing peptide receptor-positive breast, prostate, colorectal or lung tumors (Neofind). *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(Suppl. S1):346.
34. Van de Wiele C., Phonteyne P., Pauwels P., Goethals I., Van den Broecke R., Cocquyt V. et al. Gastrin-releasing peptide receptor imaging in human breast carcinoma versus immunohistochemistry. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(2):260–264. DOI: 10.2967/jnumed.107.047167.
35. Scopinaro F., Varvarigou A., Ussof W., De Vincentis G., Archimandritis S., Evangelatos G. et al. Breast cancer takes up ^{99m}Tc Bombesin. A preliminary report. *Tumori Journal*. 2002;88(3):S25–S28. DOI: 10.1177/030089160208800331.
36. Urbano N., Scimeca M., Tancredi V., Bonanno E., Schillaci O. ^{99m}Tc-sestamibi breast imaging: current status, new ideas and future perspectives. *Seminars in Cancer Biology*. 2022;84:302–309. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.01.007.
37. Stoykow C., Erbes T., Maecke H.R., Bulla S., Bartholomä M., Mayer S. et al. Gastrin-releasing peptide receptor imaging in breast cancer using the receptor antagonist ⁶⁸Ga-RM2 and PET. *Theranostics*. 2016;6(10):1641–1650. DOI: 10.7150/thno.14958.
38. Morgat C., Schollhammer R., Macgrogan G., Barthe N., Vélasco V., Vimont D. et al. Comparison of the binding of the gastrin-releasing peptide receptor (GRP-R) antagonist ⁶⁸Ga-RM2 and ¹⁸F-FDG in breast cancer samples. *PloS One*. 2019;14(1):e0210905. DOI: 10.1371/journal.pone.0210905.
39. Zang J., Mao F., Wang H., Zhang J., Liu Q., Peng L. et al. ⁶⁸Ga-NOTA-RM26 PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 2018;43(9):663–669. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002209.
40. Kanellopoulos P., Mattsson A., Abouzayed A., Obeid K., Nock B.A., Tolmachev V. et al. Preclinical evaluation of new GRPR-antagonists with improved metabolic stability for radiotheranostic use in oncology. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2024;9(1). DOI: 10.1186/s41181-024-00242-6.
41. Nock B.A., Kaloudi A., Kanellopoulos P., Janota B., Bromińska B., Iżycki D. et al. [^{99m}Tc]Tc-DB15 in GRPR-targeted tumor imaging with SPECT: from preclinical evaluation to the first clinical outcomes. *Cancers*. 2015;13(20):5093. DOI: 10.3390/cancers13205093.

Информация об авторах

Брагина Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, врач-онколог, вед. науч. сотрудник, отделение радионуклидной терапии и диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ст. науч. сотрудник, Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск, bragina_od@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5281-7758>

Иванова Анастасия Григорьевна – врач-ординатор, СибГМУ; НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, anfioran@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0009-3775-9989>

Усынин Евгений Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отделением общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gusi70@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7127-0188>

(✉) **Брагина Ольга Дмитриевна**, bragina_od@mail.ru

Поступила в редакцию 14.07.2024;
одобрена после рецензирования 24.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024