

В.И. Чернов^{1,2,3}, А.Н. Рыбина¹, Р.В. Зельчан^{1,2}, А.А. Медведева¹, О.Д. Брагина^{1,2}, Н.А. Лушникова¹, Е.А. Усынин¹, А. Абузайед⁴, С.С. Ринне⁴, Й. Серенсен⁵, В.М. Толмачев^{2,6}, А.М. Орлова^{2,4,7}

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ГАСТРИН-РИЛИЗИНГ ПЕПТИДА [^{99m}Tc]Tc-RM26 – НОВЫЙ РАДИОФАРМПРЕПАРАТ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Научно-исследовательский центр «Онкотерапии», Научно-исследовательская школа химии и прикладных биомедицинских наук, Томский политехнический университет, Томск

³ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

⁴ Кафедра медицинской химии, Университет Уппсалы, Уппсала, Швеция

⁵ Кафедра хирургии, ядерной медицины и ПЭТ, Университет Уппсалы, Уппсала, Швеция

⁶ Кафедра иммунологии, генетики и патологии, Университет Уппсалы, Уппсала, Швеция

⁷ Лаборатория «Наука для жизни», Университет Уппсалы, Уппсала, Швеция

Контактное лицо: В.И. Чернов, e-mail: chernov@tnimc.ru

РЕФЕРАТ

Гиперэкспрессия рецептор гастрин-рилизинг пептида (ГРПР) характерна для рака предстательной железы. В настоящее время в мире ведется активная разработка радиофармпрепаратов (РФП) для визуализации ГРПР на основе антагонистов бомбезина. Целью настоящей работы явилась проведение первой фазы клинического исследования антагониста ГРПР [^{99m}Tc]Tc-RM26 и изучение возможности его использования для ОФЭКТ-визуализации РПЖ. В исследование вошли 13 пациентов с диагнозом РПЖ. Пациентам [^{99m}Tc]Tc-RM26 вводили внутривенно болюсно активностью 640±165 МБк (40 мкг/инъекция). Шести пациентам выполняли планарную сцинтиграфию всего тела, а также ОФЭКТ/КТ через 2, 4, 6 и 24 ч после инъекции. Семи пациентам выполняли только ОФЭКТ/КТ через 2 ч после введения РФП. Исследование показало, что однократные внутривенные введения [^{99m}Tc]Tc-RM26 безопасны и хорошо переносятся. Критическими органами для РФП являются желчный пузырь, тонкая кишка, верхняя часть толстой кишки и почки. Дозовая нагрузка на одного пациента, связанная с введением [^{99m}Tc]Tc-RM26, составляет 3–6 мЗв на одно исследование. Исследуемый РФП позволяет визуализировать первичные злокачественные опухоли предстательной железы, ее метастазы в лимфатические узлы и кости. Целесообразно проведение дальнейших клинических исследований [^{99m}Tc]Tc-RM26 для оценки чувствительности и специфичности ОФЭКТ/КТ с этим РФП для диагностики и стадирования РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, антагонист рецептора гастрин-рилизинг пептида, [^{99m}Tc]Tc-RM26, ОФЭКТ

Для цитирования: Чернов В.И., Рыбина А.Н., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Лушникова Н.А., Усынин Е.А., Абузайед А., Ринне С.С., Серенсен Й., Толмачев В.М., Орлова А.М. Антагонист рецепторов гастрин-рилизинг пептида [^{99m}Tc]Tc-RM26 – новый радиофармпрепарат для визуализации рака предстательной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 109–114. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-109-114

**V.I. Chernov^{1,2,3}, A.N. Rybina¹, R.V. Zelchan^{1,2}, A.A. Medvedeva¹, O.D. Bragina^{1,2}, N.A. Lushnikova¹,
E.A. Usynin¹, A. Abouzayed⁴, S.S. Rinne⁴, J. Sørensen⁵, V.M. Tolmachev^{2,6}, A.M. Orlova^{2,4,7}**

The Gastrin-Releasing Peptide Receptor Antagonist [^{99m}Tc]Tc-RM26 is a Novel Radiopharmaceutical for Prostate Cancer Imaging

¹ Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

² Oncoteranostics Research Center, Scientific Research School of Chemistry and Applied Biomedical Sciences,
Polytechnic University, Tomsk, Russia

³ National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

⁴ Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University, Uppsala, Sweden

⁵ Department of Surgical Sciences, Nuclear Medicine & PET, Uppsala University, Uppsala, Sweden

⁶ Department of Immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

⁷ Science for Life Laboratory, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Contact person: V.I. Chernov, e-mail: chernov@tnimc.ru

ABSTRACT

Gastrin releasing peptide receptor (GRPR) is overexpressed in prostate cancer (PC). Currently, radiopharmaceuticals (RP) for visualization of GPRP based on bombesin antagonists are developed. The aim of the present work was to conduct a phase I clinical trial of the GRPR antagonist [^{99m}Tc]Tc-RM26 and to study the possibility of its use for PC SPECT imaging. Thirteen patients diagnosed with PC were included

in the study. Patients received [^{99m}Tc]Tc-RM26 intravenous bolus at a dose of 640±165 MBq (40 µg/injection). Six patients underwent whole-body planar imaging and SPECT/CT at 2, 4, 6, and 24 h after injection. Seven patients had SPECT/CT alone performed 2 h after RFP injection. The study showed that a single intravenous injection of [^{99m}Tc]Tc-RM26 is safe and well tolerated. Critical organs for RFP are the gallbladder, small intestine, upper colon and kidney. The dose burden per patient associated with the administration of [^{99m}Tc]Tc-RM26 RFP is 3–6 mSv per study. The studied RP allows to visualize primary prostate malignant tumors, as well as its metastases to lymph nodes and bones. It is reasonable to conduct further clinical studies of [^{99m}Tc]Tc-RM26 to evaluate the sensitivity and specificity of SPECT/CT with this RP for diagnostics and staging of prostate cancer.

Keywords: prostate cancer; gastrin-releasing peptide receptor antagonist, [^{99m}Tc]Tc-RM26, SPECT

For citation: Chernov VI, Rybina AN, Zelchan RV, Medvedeva AA, Bragina OD, Lushnikova NA, Usynin EA, Abouzayed A, Rinne SS, Sørensen J, Tolmachev VM, Orlova AM. The Gastrin-Releasing Peptide Receptor Antagonist [^{99m}Tc]Tc-RM26 is a Novel Radiopharmaceutical for Prostate Cancer Imaging. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):109–114. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-109-114

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин, при этом за последние 30 лет во многих странах отмечается существенный рост заболеваемости [1, 2]. Точная диагностика и стадирование играет важную роль в прогнозе и определении тактики лечения этой патологии [3]. В последнее годы, благодаря появлению радиофармпрепаратов (РФП) на основе ингибиторов простат-специфического мембранных антигена (ПСМА) существенно расширились возможности радионуклидной визуализации РПЖ и его метастазов. В то же время согласно метаанализу, 1256 пациентов РПЖ чувствительность ПЭТ с меченными галлием-68 ингибиторами ПСМА в выявлении первичной опухоли составила 70 %, а при диагностике метастатических лимфатическихузлов – лишь 61 % [4], что свидетельствует о необходимости поиска новых молекулярных мишеньей для визуализации этого новообразования. Одной из таких перспективных молекулярных мишений, ассоциированной с ранними стадиями РПЖ, может стать рецептор гастрин-рилизинг пептида (ГРПР) или бомбезиновый рецептор II типа.

Расположенный на клеточной мемbrane ГРПР сверхэкспрессируется в 100 % первичных РПЖ и более чем в 85 % метастазов РПЖ в лимфатические узлы – именно в этих клинических ситуациях возможности ПСМА-визуализации ограничены [5, 6]. Повышенная экспрессия ГРПР наблюдается также и при других видах рака: около 100 % гастроином и 30–50 % раков толстой кишки, почек, матки и мелкоклеточных раков легких [7]. При раке молочной железы (РМЖ) ГРПР наиболее часто сверхэкспрессируется в гормонозависимых молекулярных подтипах (83,2 %) [8]. В эстроген-негативных раках, HER2-позитивных и трижды негативных опухолях гиперэкспрессия этого рецептора описана в 12, 21,3 и 7,8 % соответственно [9].

Первые попытки создания РФП для визуализации ГРПР были основаны на использовании агонистов бомбезина [10]. В то же время введение даже следовых количеств агонистов вызывает неблагоприятные физиологические реакции [11]. Кроме того, связывание агонистов с ГРПР быстро снижает экспрессию рецепторов на мембране, что приводит к уменьшению числа мишений, доступных для связывания [12, 13]. Поэтому в настоящее время для разработки визуализирующих ГРПР РФП используют антагонисты бомбезина [10]. В клиническом исследовании I фазы единственным побочным эффектом, наблюдавшимся после ежедневного подкожного введения терапевтического антагониста ГРПР, был локальный дискомфорт в месте инъекции в самых высоких исследуемых дозах (96 мкг/кг) [14].

Целый ряд меченых пептидных антагонистов бомбезина (RM2, RM26, BAY86-7548, DB15) успешно

прошли клинические испытания для визуализации экспрессии ГРПР у больных РПЖ и РМЖ [15]. Исследования показали безопасность РФП, а также высокую контрастность визуализации экспрессии ГРПР в обоих типах рака. Большинство молекул были разработаны для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) – метода визуализации, который обеспечивает более высокую чувствительность по сравнению с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ). В то же время повсеместная доступность ОФЭКТ-сканеров и существенно более низкая стоимость ОФЭКТ-исследований является основной причиной актуальности создания РФП для сцинтиграфической диагностики РПЖ. Разработка, доклинические и клинические исследования РФП [^{99m}Tc]Tc-RM26 для ОФЭКТ-визуализации ГРПР выполнялась коллективом авторов Уppsальского университета (Швеция), Томского политехнического университета и НИИ онкологии Томского НИМЦ при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» [17].

Целью настоящей работы явилась проведение первой фазы клинического исследования антагониста ГРПР [^{99m}Tc]Tc-RM26 и изучение возможности его использования для ОФЭКТ-визуализации РПЖ.

Материал и методы

Клиническое исследование проведено на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ (ClinicalTrials.gov ID NCT04746638) и одобрено локальным Биоэтическим комитетом (протокол № 14, от 21 декабря 2020 г.). Было обследовано 13 пациентов (47–70 лет) с клиническим и патоморфологическим диагнозом РПЖ. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования. Критериями включения были: возможность пройти запланированные диагностические исследования, результаты гематологических, печеночных и почечных тестов в пределах нормы. Критериями исключения явились: противопоказания к хирургическому вмешательству в связи с тяжелой сопутствующей патологией, вторая злокачественная опухоль, наличие аутоиммунного заболевания, гепатиты В или С, ВИЧ, инфекционное заболевание в течение предшествующих 3 мес, участие в других клинических исследованиях, андрогенная депривационная терапия в течение предшествующих 3 мес.

Обследование пациентов включало измерение уровня простат-специфического антигена (ПСА), трансректальное УЗИ (HI VISION AVIUS, Hitachi Aloka), МРТ органов малого таза с контрастированием (Essenza, Siemens), биопсию простаты с гистологическим исследованием. Пациентам обеих групп проводились КТ грудной клетки и сканирование костей с использованием ^{99m}Тс-пироfosфата. Во всех случаях была проведена операция с морфологической оценкой удаленной опухоли и лимфатических узлов.

Получение $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26 осуществлялось путем мечения элюатом технеция-99m наборов RM26 в соответствии с ранее опубликованным протоколом [17]. Радиохимическая чистота РФП составляла более 98 %.

Пациентам $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26 вводили внутривенно болюсно с активностью 640 ± 165 МБк (40 мкг/инъекция). Визуализацию выполняли с помощью гибридной системы (Symbia Intevo T16, Siemens), оснащенной двухголовочной гамма-камерой и встроенным 16-срезовым компьютерным томографом. Для регистрации изображений использовали низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения. Шести пациентам выполняли планарные изображения всего тела (передние и задние, скорость сканирования 12 см/мин, матрица 1024×256 пикселов), а также ОФЭКТ/КТ (32 проекции по 30 секунд каждая, матрица 128×128 пикселов) и низкодозовая КТ (140 кВ, 20 мАс/срез в матрице 512×512) через 2 , 4 , 6 и 24 ч после инъекции. Изображения передавали на рабочую станцию Syngo.via (Siemens) для анализа. Семи пациентам выполняли только ОФЭКТ/КТ в вышеуказанном режиме через 2 ч после введения РФП.

Для каждой временной точки вычисляли среднее геометрическое значение подсчетов в областях интереса (ROI), расположенных над органами и всем телом в передней и задней проекциях. Для оценки динамики активности в крови использовали ROI над полостью левого желудочка [18]. Поглощенные дозы для отдельных органов и эффективную дозу рассчитывали с помощью программного обеспечения OLINDA/EXM 1.1.

Общие анализы крови и мочи выполняли до инъекции и через 1 ч после нее. Жизненные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания, температура и ЭКГ) контролировались до и в течение 24 ч после введения РФП; оценка возможных побочных эффектов проводилась в течение 3 – 7 сут после инъекции.

Статистические данные представлены как средние \pm погрешность среднего ($M \pm m$), медиана (Me), 25-ый и 75-ый процентили (Q25; Q75).

Результаты и обсуждение

После однократного внутривенного болюсного введения 40 мкг $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26 не наблюдалось никаких побочных явлений, патологических изменений в клинических лабораторных анализах или жизненных показателей.

Распределение $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26 в организме пациентов через 2 , 4 , 6 , 24 ч после введения РФП представлено на рис. 1 и в табл. 1.

После внутривенного введения РФП быстро покидал кровеносное русло (период полувыведения $T_{1/2}$ составил $1,6 \pm 0,2$ часов). Элиминация $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26 происходила как почечным, так и гепатобилиарным путем (рис. 1 и табл. 1). Исходно высокая концентрация активности в моче, наблюдавшаяся через 2 ч после введения, значительно снижалась с течением времени. Уже через 2 ч после инъекции наблюдалась весьма значительная концентрация РФП в печени и почках, однако печеночное поглощение со временем снижалось, а почечное – нет. До 40 % препарата выводилось через желчь, при этом высокая активность отмечалась в органах желудочно-кишечного тракта: желчном пузыре, тонкой кишке, верхних и нижних отделах толстой кишки. В целом, наблюдалась довольно быстрая элиминация $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26 из организма пациентов (период полувыведения составил $1,14$ ч).

Таблица 1

Распределение $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26 в органах и тканях после внутривенного введения. Данные представлены в виде % от введенной активности/орган и стандартного отклонения

Distribution of $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26 in healthy organs and tissues. Data are presented as % ID/organ and standard deviation

Органы	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
Мочевой пузырь	4 ± 6	2 ± 1	$0,6 \pm 0,4$	$0,16 \pm 0,07$
Печень	4 ± 2	$2,2 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,6$	2 ± 1
Желчный пузырь	2 ± 2	2 ± 2	2 ± 2	$2,2 \pm 0,3$
Почки	$2,9 \pm 0,9$	3 ± 3	3 ± 1	$2,4 \pm 0,9$
Тонкая кишка	12 ± 12	9 ± 9	9 ± 19	10 ± 1
Верхняя часть толстой кишки	$1,1 \pm 1,0$	8 ± 3	20 ± 13	7 ± 8
Нижняя часть толстой кишки	$0,6 \pm 0,5$	$0,2 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,4$	$0,4 \pm 0,2$

Поглощенные дозы для отдельных органов, эквивалентные и эффективную дозы рассчитывали с использованием количественного анализа изображений всего тела через 2 , 4 , 6 и 24 ч после введения. Как представлено в табл. 2, критическими органами для $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26 явились желчный пузырь, тонкая кишка, верхняя часть толстой кишки и почки. Удельная эффективная доза (дозовый коэффициент) составила $0,0053 \pm 0,0007$ мЗв/МБк.

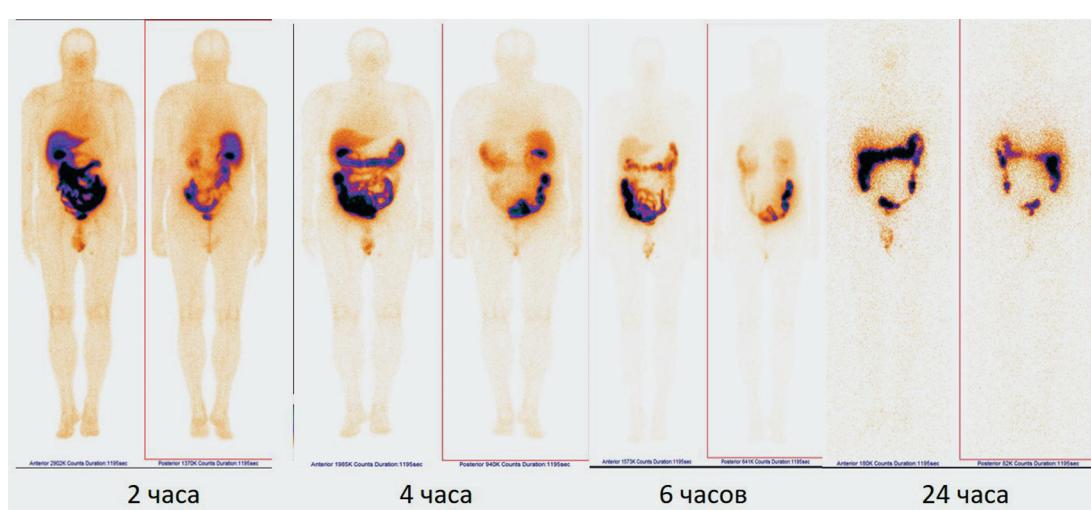


Рис. 1. Сцинтиграммы пациента в режиме «все тело» через 2 , 4 , 6 , 24 ч после введения $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26

Fig. 1. Representative anterior and posterior images at 2 , 4 , 6 , 24 h pi of $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-RM26

Дозовая нагрузка на одного пациента, связанная с введением РФП, колебалась от 3 до 6 мЗв/исследование.

Таблица 2

Удельные поглощенные (мГр/МБк) и эффективная дозы после внутривенного введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$

Absorbed and effective doses after iv injection of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$

Орган	Поглощенные дозы
Надпочечники	0,005±0,002
Головной мозг	0,0006±0,0002
Желчный пузырь	0,011±0,004
Тонкий кишечник	0,014±0,005
Верхняя часть толстой кишки	0,05±0,02
Нижняя часть толстой кишки	0,008±0,001
Миокард	0,0021±0,0006
Почки	0,014±0,007
Печень	0,004±0,001
Легкие	0,0015±0,0003
Мышцы	0,0018±0,0006
Поджелудочная железа	0,003±0,001
Красный костный мозг	0,0026±0,0009
Кожа	0,0011±0,0005
Селезенка	0,004±0,002
Яички	0,004±0,005
Тимус	0,0017±0,0005
Щитовидная железа	0,0014±0,0005
Мочевой пузырь	0,006±0,004
Все тело	0,0026±0,0009
Эффективная доза (мЗв/МБк)	0,0053±0,0007

Повышенная аккумуляция $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ в опухоли предстательной железы была выявлена у 8 из 13 пациентов (рис. 2). У 5 больных РФП в опухоли не накапливался.

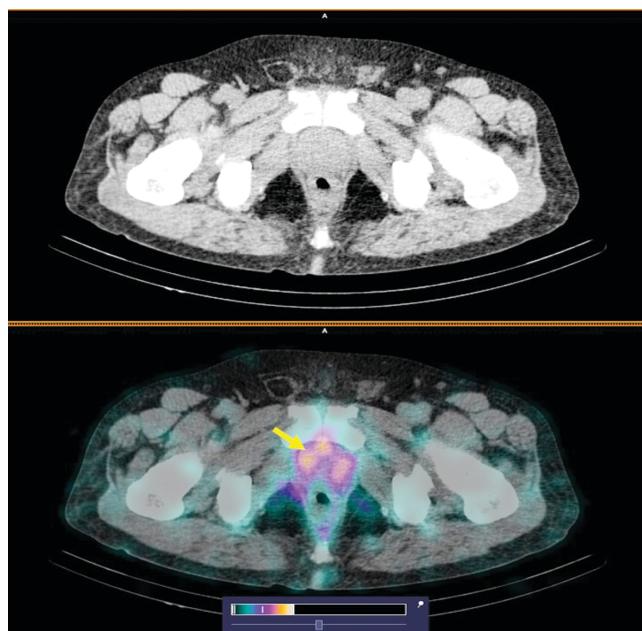


Рис. 2. КТ (верхний рисунок) и ОФЭКТ/КТ (нижний рисунок) изображения пациента с РПЖ через 2 ч после введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$. В простате визуализируется повышенное накопление РФП ($\text{SUV}_{\max}=1,51$) (желтая стрелка)

Fig. 2. CT (upper figure) and SPECT/CT (lower figure) images of PCa patient 2 h after injection of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$. An increased accumulation $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ uptake ($\text{SUV}_{\max}=1,51$) is visualized in the prostate (yellow arrow)

Через два часа после введения медиана ($\text{Me} [\text{Q}_1-\text{Q}_3]$) накопления $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ (SUV_{\max}) в первичной опухоли составила 1,44 [1,14–1,69], медиана отношения опухоль/фон – 4,25 [2,65–7,1]. С течением времени показатели SUV_{\max} и отношение опухоль/фон снижались.

У 5 обследованных пациентов по данным референсных методов исследования было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов. У 1 из них наблюдалась повышенная аккумуляция $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ в лимфатических узлах (рис. 3). Уровень накопления РФП (SUV_{\max}) в них составил 0,75 [0,14–1,69], медиана отношения опухоль/фон – 37,5 [23,5–60].

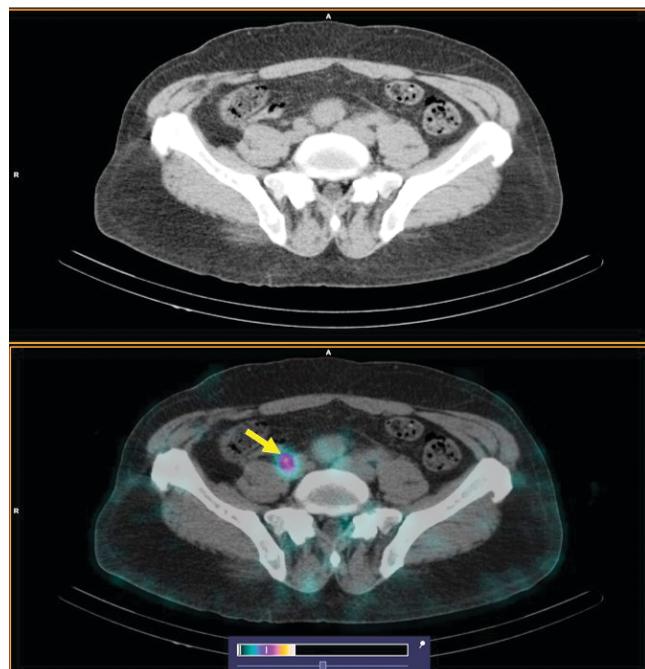


Рис. 3. КТ (верхний рисунок) и ОФЭКТ/КТ (нижний рисунок) изображения пациента с РПЖ через 2 ч после введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$. В общем подвздошном лимфатическом узле справа визуализируется очаг повышенного накопления РФП ($\text{SUV}_{\max}=1,23$) (желтая стрелка)

Fig. 3. CT (upper figure) and SPECT/CT (lower figure) images of a patient with prostate cancer 2 hours after administration of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$. A focus of increased $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ in the common iliac lymph node on the right is visualized ($\text{SUV}_{\max}=1,23$) (yellow arrow)

Метастатическое поражение костей скелета было диагностировано у 5 больных. Лишь у 1 из них имели место единичные очаги гиперфиксации $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ в костях (рис. 4). Уровень накопления РФП (SUV_{\max}) в этих очагах составил 0,76 [0,71–1,74], медиана отношения опухоль/фон – 4,8 [4,75–88].

По данным референсных методов исследования, количество пациентов с поражением лимфатических узлов и костей скелета превышало количество положительных результатов ОФЭКТ/КТ с повышенным включением $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$. Данное несоответствие можно объяснить взаимодействием между экспрессией ГРПР и андрогенами, поскольку гормональная терапия влияет на экспрессию ГРПР при раке предстательной железы, снижая ее на поздних андроген-независимых стадиях [19].

Разработка ПСМА-специфических РФП стала революцией в радионуклидной визуализации и лечении РПЖ [20–22]. Однако накопление клинического опыта привело к пониманию того, что диагностическая информация, получаемая при этом исследовании, ограничена [4]. В данном работе мы провели первую фазу клинических исследований и пилотную оценку диагностиче-

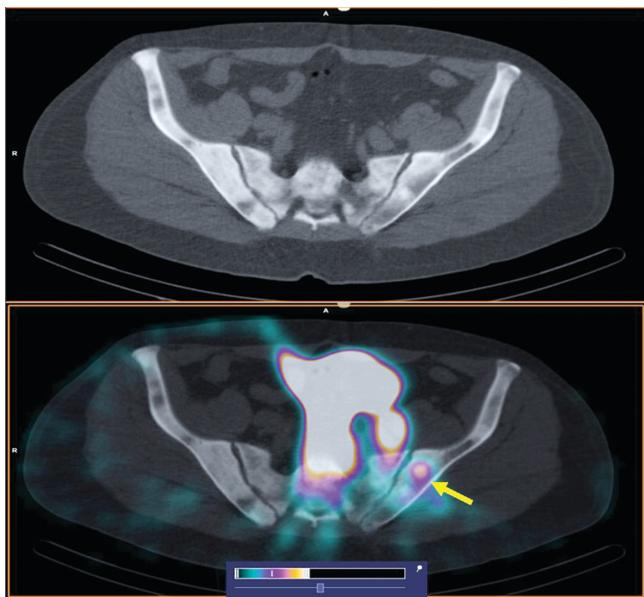


Рис. 4. КТ (верхний рисунок) и ОФЭКТ/КТ (нижний рисунок) изображения пациента с РПЖ с тотальным поражением костей скелета по бластическому типу через 2 ч после введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$. В левой подвздошной кости визуализируется очаг повышенного накопления РФП ($\text{SUV}_{\max}=1,74$) (желтая стрелка)

Fig. 4. CT (upper figure) and SPECT/CT (lower figure) images of a patient with prostate cancer with a total lesion of the bones according to the blastic type 2 hours after administration of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$. A focus of increased accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ ($\text{SUV}_{\max}=1,74$) is visualized in the left ilium (yellow arrow)

ской информативности РФП, визуализирующего еще одну молекулярную мишень РПЖ-ГРПР. Этот РФП имеет потенциал использования в качестве дополнения к ПСМА-специфическим индикаторам визуализации РПЖ.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что инъекции 40 мкг $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ не имели заметных побочных эффектов, являются безопасными и легко переносятся пациентами. Важно отметить, что ни в одном случае не было отмечено реакции организма, характерной для агонистов ГРПР. Это особенно важно, поскольку в настоящем исследовании мы использовали массу введенного пептида, превышающую на два порядка массу агонистического производного бомбезина, который, как было показано ранее, может вызывать побочные эффекты [23]. С другой стороны, отсутствие негативных агонистических эффектов хорошо согласуется с данными по оценке других ГРПР-антагонистов, которые вводились в сходном диапазоне масс (от 10 до 56 мкг/инъекцию) [16, 24, 25].

После внутривенного введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ быстро покидал кровеносное русло, что снижало фоновую активность и создавало предпосылки для высококонтрастной визуализации. Клинические испытания подтвердили основную особенность РФП, выявленную в доклинических исследованиях – значительную степень гепатобилиарной экскреции [17]. Эта особенность была направлена на обеспечение быстрого снижения активности пула крови, а также на снижение накопления РФП

в мочевом пузыре, что могло бы оказывать негативное влияние на визуализацию первичного РПЖ и его региональных метастазов в лимфатические узлы. Подобная стратегия была использована и при разработке меченого фтором-18 фторхолина [26]. Основным недостатком гепатобилиарной экскреции индикатора являются затруднения при визуализации метастазов печени и в лимфатические узлы малого таза, особенно при выполнении отсроченных сканов. В то же время, при РПЖ вторичное поражение печени наблюдается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Вполне закономерно, что длительное время нахождения РФП в органах желудочно-кишечного тракта обусловило относительно высокие поглощенные дозы для органов брюшной полости и почек. При этом эффективные дозы для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ составили $0,0053 \pm 0,0007$ мЗв/МБк и были сходны с дозами, полученными для меченых технецием агонистов ГРПР: $0,009 \pm 0,001$ мЗв/МБк для смешанной когорты пациентов с РМЖ и РПЖ [27] и $0,005 \pm 0,002$ мЗв/МБк для пациентов с РПЖ [28]. Эти дозы оказались значительно ниже эффективных доз после введения меченых галием-68 антагонистов $^{68}\text{Ga-SB3}$ ($0,0144$ мЗв/МБк) [29] и $^{68}\text{Ga-RM26}$ ($0,07 \pm 0,01$ мЗв/МБк) [30].

В последнее десятилетие было выполнено несколько клинических исследований по ПЭТ-визуализации экспрессии ГРПР с использованием антагонистов бомбезина [15]. Несмотря на то, что ПЭТ позволяет получить лучшее пространственное разрешение по сравнению с ОФЭКТ, меченные технецием-99m РФП остаются существенно более доступными из-за их невысокой цены и меньшей стоимости оборудования для визуализации. Кроме того, в современных гамма-камерах реализована сопоставимая с ПЭТ/КТ возможность количественной оценки аккумуляции РФП, пространственное разрешение и чувствительность ОФЭКТ значительно улучшились с появлением детекторов на основе кадмий-цинк-теллура (CZT) [31]. Скорость счета на введенную активность при ОФЭКТ остается ниже, чем в ПЭТ, но более низкие поглощенные и эффективные дозы позволяют вводить большие активности РФП, меченных технецием-99m. На сегодняшний день проведены единичные клинические исследования по визуализации экспрессии ГРПР с помощью таких РФП [16, 32]. Настоящее работа свидетельствует о перспективности использования этого класса РФП для диагностики РПЖ.

Заключение

Однократное внутривенное введение антагониста ГРПР $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ безопасно и хорошо переносится. Критическими органами для РФП являются желчный пузырь, тонкая кишка, верхняя часть толстой кишки и почки. Дозовая нагрузка на одного пациента, связанная с введением РФП $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ составляет 3–6 мЗв на одно исследование. Исследуемый РФП позволяет визуализировать первичные злокачественные опухоли предстательной железы, ее метастазы в лимфатические узлы и в кости. Целесообразно проведение дальнейших клинических исследований $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-RM26}$ для оценки чувствительности и специфичности ОФЭКТ/КТ с этим РФП для диагностики и стадирования РПЖ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2021;71:209–249.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А.Д.Карпина, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. [Sostoyaniye Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2022 Godu = The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2022. Ed. A.D.Kaprin, V.V.Stariniskiy, A.O.Shakhzadova. Moscow Publ., 2022. 239 p. (In Russ.)].
- Miller K.D., Nogueira L., Devasia T., Mariotto A.B., Yabroff K.R., Jemal A., Kramer J., Siegel R.L. Cancer Treatment and Survivorship Statistics. CA Cancer J Clin. 2022;72:409–436. doi: 10.3322/caac.21731.
- Von Eyben F.E., Piechio M., von Eyben R., Rhee H., Bauman G. 68Ga-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur. Urol. Focus. 2018;4:686–693.
- Ananias H.J., van den Heuvel M.C., Helfrich W., de Jong I.J. Expression of the Gastrin-Releasing Peptide Receptor, the Prostate Stem Cell Antigen and the Prostate-Specific Membrane Antigen in Lymph Node and Bone Metastases of Prostate Cancer. Prostate. 2009;69:1101–1108.
- Beer M., Montani M., Gerhardt J., Wild P.J., Hany T.F., Hermanns T., Müntener M., Kristiansen G. Profiling Gastrin-Releasing Peptide Receptor in Prostate Tissues: Clinical Implications and Molecular Correlates. Prostate. 2012;72:318–325.
- Cornelio D.B., Roesler R., Schwartsmann G. Gastrin-Releasing Peptide Receptor as a Molecular Target in Experimental Anticancer Therapy. Ann. Oncol. 2007;18:1457–1466. doi: 10.1093/annonc/mdm058.
- Dalm S.U., Martens J.W., Siewerts A.M., van Deurzen C.H., Koelewijn S.J., de Blois E., Maina T., Nock B.A., Brunel L., Fehrentz J.-A., Martinez J., de Jong M., Melis M. In vitro and in vivo Application of Radiolabeled Gastrin-Releasing Peptide Receptor Ligands in Breast Cancer. J Nucl. Med. 2015;56:752–757. doi: 10.2967/jnumed.114.153023.
- Morgat C., MacGrogan G., Brouste V., Vélasco V., Sévenet N., Bonnefoi H., Fernandez P., Debled M., Hindrié E. 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. J Nucl. Med. 2017;58:1401–1407. doi: 10.2967/jnumed.116.188011.
- Ceci F., Castellucci P., Polverari G., Iagaru A. Clinical Application of Fluciclovine PET, Choline PET and Gastrin-Releasing Polypeptide Receptor (Bombesin) Targeting PET in Prostate Cancer. Curr. Opin. Urol. 2020;30:641–648. doi: 10.1097/MOU.0000000000000794.
- Bodei L., Ferrari M., Nunn A., Llull J., Cremonesi M., Martano L., Laurora G., Scardino E., Tiberini S., Bufo G., Eato de Cobelli O., Paganelli G. 177Lu-AMBA Bombesin Analogue in Hormone Refractory Prostate Cancer Patients: a Phase I Escalation Study with Single-Cycle Administrations [Abstract]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34:221.
- Schally A.V., Comaru-Schally A.M., Nagy A., Kovacs M., Szepeshazi K., Plonowski A., Varga J.L., Halmos G. Hypothalamic Hormones and Cancer. Front Neuroendocrinol. 2001;22:248–291.
- Millar J.B.; Rozengurt E. Chronic Desensitization to Bombesin by Progressive Down-Regulation of Bombesin Receptors in Swiss 3T3 Cells. Distinction from Acute Desensitization. J Biol Chem. 1990;265:12052–12058.
- Schwartsmann G., DiLeone L.P., Horowitz M., Schunemann D., Cancella A., Pereira A.S., Richter M., Souza F., da Rocha A.B., Souza F.H., Pohlmann P., De Nucci G. A Phase I Trial of the Bombesin/Gastrin-Releasing Peptide (BN/GRP) Antagonist RC3095 in Patients with Advanced Solid Malignancies. Invest New Drugs. 2006;24:403–412.
- Mansi R., Nock B.A., Dalm S.U., Bussstra M.B., van Weerden W.M., Maina T. Radiolabeled Bombesin Analogs. Cancers (Basel). 2021;13:5766. doi: 10.3390/cancers13225766.
- Nock B.A., Kaloudi A., Kanellopoulos P., Janota B., Bromińska B., Izycki D., Mikolajczak R., Czepczynski R., Maina T. [^{99m}Tc]Tc-DB15 in GRPR-Targeted Tumor Imaging with SPECT: from Preclinical Evaluation to the First Clinical Outcomes. Cancers (Basel). 2021;13:5093. doi: 10.3390/cancers13205093.
- Abouzayed A., Rinne S.S., Sabahnoo H., Sörensen J., Chernov V., Tolmachev V., Orlova A. Preclinical Evaluation of ^{99m}Tc-Labeled GRPR Antagonists MaSSS/SES-PEG2-RM26 for Imaging of Prostate Cancer. Pharmaceuticals. 2021;13:182.
- Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Garbukov E., Vorobyeva A., Orlova A., Tashireva L., Sörensen J., Zelchan R., Medvedeva A., Deyev S., Tolmachev V. Phase I Trial of ^{99m}Tc-(HE)3-G3 a DARPin-Based Probe for Imaging of HER2 Expression in Breast Cancer. J Nucl. Med. 2022;63:528–535.
- Schroeder R., de Visser M., van Weerden W.M. Androgen-Regulated Gastrin-Releasing Peptide Receptor Expression in Androgen-Dependent Human Prostate Tumor Xenografts. Int J Cancer. 2010;126:12:2826–2834. doi: 10.1002/ijc.25000.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Ларькина М.С., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы // Молекулярная медицина. 2018. Т.16. №4. С. 3-8 [Bragina O.D., Chernov V.I., Lar'kina M.S., Zel'chan R.V., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A. Prostate-Specific Membrane Antigen: Modern Possibilities in the Diagnosis of Prostate Cancer. Molekulyarnaya Meditsina = Molecular Medicine. 2018;16:4:3-8 (In Russ.)].
- Медведева А.А., Чернов В.И., Усынин Е.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Лушникова Н.А. Использование ¹⁷⁷Lu-PSMA для радионуклидной терапии у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т.20. №3. С. 115-123 [Medvedeva A.A., Chernov V.I., Usynin Ye.A., Zel'chan R.V., Bragina O.D., Lushnikova N.A. Use of ¹⁷⁷Lu-PSMA for Radionuclide Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal = Siberian Journal of Oncology. 2021;20:3:115-123 (In Russ.)]. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-115-123
- Вязьмин В.В., Зуков Р.А., Чанчикова Н.Г., Левченко Е.А., Чернов В.И. Современные возможности ПЭТ/КТ в диагностике рака предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т.20. №5. С. 115-122 [Vyz'ymin V.V., Zukov R.A., Chanchikova N.G., Levchenko Ye.A., Chernov V.I. Modern Capabilities of PET/CT in the Diagnosis of Prostate Cancer. Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal = Siberian Oncology Journal. 2021;20:5:115-122 (In Russ.)].
- Bertaccini G., Impicciatore M., Molina E., Zappia L. Action of Bombesin on Human Gastrointestinal Motility. Italian J Gastroenterol. 1974;6:45–51.
- Stoykow C., Erbes T., Maecke H.R., Bulla S., Bartholomä M., Mayer S., Drendel V., Bronsert P., Werner M., Gitsch G., Weber W.A., Stickeler E., Meyer P.T. Gastrin-Releasing Peptide Receptor Imaging in Breast Cancer Using the Receptor Antagonist 68Ga-RM2 And PET. Theranostics. 2016;6:1641–1650.
- Wieser G., Mansi R., Grosu A.L., Schultz-Seemann W., Dumont-Walter R.A., Meyer P.T., Maecke H.R., Reubi J.C., Weber W.A. Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Prostate Cancer with a Gastrin Releasing Peptide Receptor Antagonist – from Mice to Men. Theranostics. 2014;4:412–419.
- Kwee S.A., Wei H., Sesterhenn I., Yun D., Coel M.N. Localization of Primary Prostate Cancer with Dual-Phase ¹⁸F-Fluorocholine PET. J Nucl. Med. 2006;47:262–269.
- Van de Wiele C., Dumont F., Dierckx R.A., Peers S.H., Thornback J.R., Slegers G., Thierens H. Biodistribution and Dosimetry of ^{99m}Tc-RP527 a Gastrin-Releasing Peptide (GRP) Agonist for the Visualization of GRP Receptor-Expressing Malignancies. J Nucl. Med. 2001;42:1722–1727.
- Mather S.J., Nock B.A., Maina T., Gibson V., Ellison D., Murray I., Sobczak R., Colebrook S., Wan S., Halberst C., Szysko T., Powles T., Avril N. GRP Receptor Imaging of Prostate Cancer Using [^{99m}Tc]Demobesin 4: a First-in-Man Study. Mol. Imaging Biol. 2014;16:888–895.
- Bakker I.L., Fröberg A.C., Busstra M.B., Verzijlbergen J.F., Konijnenberg M., van Leenders G.H., Schoots I.G., de Blois E., van Weerden W.M., Dalm S.U., Maina T., Nock B.A., de Jong M. GRPr Antagonist 68Ga-SB3 PET/CT Imaging of Primary Prostate Cancer in Therapy-Naïve Patients. J Nucl. Med. 2021;62:1517–1523.
- Zhang J., Niu G., Fan X., Lang L., Hou G., Chen L., Wu H., Zhu Z., Li F., Chen X. PET Using a GRPR Antagonist 68Ga-RM26 in Healthy Volunteers and Prostate Cancer Patients. J Nucl. Med. 2018;59:922–928.
- den Wyngaert T.V., Elvas F., De Schepper S., Kennedy J.A., Israel O. SPECT/CT: Standing on the Shoulders of Giants. It is Time to Reach for the Sky! J Nucl. Med. 2020;61:1284–1291.
- Chernov V., Rybina A., Zelchan R., Medvedeva A., Bragina O., Lushnikova N., Doroshenko A., Usynin E., Tashireva L., Vtorushin S., Abouzayed A., Rinne S.S., Sörensen J., Tolmachev V., Orlova A. Phase I Trial of [99m Tc] 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;15:1631. doi: 10.3390/cancers15061631.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. При поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» № 2030-ИЗ-024-202–2024 «Радионуклидная терапия рака предстательной железы».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. With the support of the Strategic Academic Leadership program "Priority 2030" No. 2030-FROM-024-202–2024 "Radionuclide theranostics of prostate cancer".

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.