

Діагностична роль рецепторів гастрин-звільняючого пептиду в онкології

П.О. Король^{1, 2}, О.В. Щербіна¹

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна¹
Національний інститут хірургії і трансплантології імені О.О. Шалімова, м. Київ, Україна²

Онкологічна патологія залишається одією з головних причин смертності у Сполучених Штатах Америки та Європі, поступаючись за кількістю лише серцево-судинним захворюванням. За статистичними прогнозами, в 2021 році приблизно 606 880 американців можуть померти від онкологічних хвороб, при цьому 1 806 590 нових випадків раку може бути діагностовано в США [81]. Діагностична візуалізація, яка орієнтована на рецептори пухлин – це область досліджень, що направлена на ідентифікацію біомаркери, який надмірно експресується на поверхні ракових клітин і пов'язує свій ліганд з носіями, що дозволяє здійснювати візуалізацію пухлинного процесу. Успіх цього підходу залежить від вибірковості рецептора певних злоскісних клітин, а також від їх здатності специфічно зв'язуватись із цільовим лігандом. В даному огляді розглянуто діагностичну роль сімейства рецепторів бомбезину, що зосереджуються на рецепторах гастрин-звільняючого пептиду (GRPR), які надмірно експресуються при різних видах раку [28, 32, 40, 41, 45, 59, 83].

Бомбезин

Бомбезин - це 14-амінокислотний пептид (Pyr-Gln-Arg-Leu-Gly-

Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH₂), який був вперше очищений в 1970 р. зі шкіри 2 європейських жаб – Бомбіна і Бомбіна різнобарвної [4, 27]. Бомбезин мав структурну схожість з пептидом ранатензину, виділеного лише кількома місяцями раніше із шкіри іншої жаби [62]. У 1978 р. аналог бомбезину земноводних ссавців був виділений у свиней, неантральною шлунковою тканиною, що мав назву гастрин-звільняючого поліпептиду (GRP) [1]. За даними інших авторів ідентифіковано аналог бомбезину ссавців амфібії ранатенсину із свинячого спинного

мозку – нейромедин-В [63]. Ці два пептиди бомбезину ссавців активно експресувались в периферичних тканинах людини та центральній нервовій системі [55]. Для ссавців виявлено три різних рецептора пептиду бомбезину: BB1 (рецептор нейромедин-В), BB2 (GRPR), та BB3 (рецептор бомбезину, підтип 3) [11, 33, 39, 54, 56, 77].

Біорозподіл та фізіологічна функція гастрин-звільняючого пептиду

GRPR активно концентруються в підшлунковій залозі, товстій кишці, молочній залозі, передміхуровій залозі та деяких регіонах центральної нервової системи (гіпокамп, гіпоталамус) [15, 86]. В першому атласі фізіологічного поглинання антагоніста GRPR, міченого ⁶⁸Ga, було описано найвище його поглинання в підшлунковій залозі з подальшим кліренсом в сечовидільній системі [66].

GRP з високою спорідненістю зв'язується з GRPR, який є посередником різних фізіологічних механізмів в організмі людини: контролює моторику шлунково-кишкового тракту та спорожнення шлунка, що сприяє плавності скорочення м'язів [8]. Це спричиняє активацію сенсорних нейронів у слизовій оболонці шлунку [78, 79], регулює вивільнення ферментів підшлункової залози [65], відіграє роль в імунологічних реакціях [20, 60] та деяких функціях мозку, таких як регуляція циркадного ритму [57, 58], пам'ять [61], стрес, страх, тривога [5, 14, 46].

Клінічне значення гастрин-звільняючого пептиду при різних видах раку

Експресія GRP та GRPR широко вивчаються *in vitro* та *in vivo* для багатьох різних типів пухлин. Більшість досліджень описують GRPR, що діє як рецептор аутокринного фактора росту в клітинах пухлини, збільшуючи їх здатність до розмноження [14, 46]. Інша гіпотеза полягає в тому, що GRP

і GRPR діють як морфогенний фактор, який здатний утримувати пухлину в більш диференційованому стані. Дана гіпотеза знайшла відгук при раку товстої кишки в дослідженнях ксенотрансплантатів *in vivo*, в яких помірно диференційовані пухлини виявились більш диференційованими у мишей, що експресують GRP та GRPR, але поступово перероджувались в малодиференційовані пухлини у GRP- та GRPR-негативних мишей [35]. Експресія GRPR в пухлинній тканині передміхурової залози була вищою ніж в нормальній тканині, але варіабельна експресія також спостерігалась і при доброякісній гіперплазії передміхурової залози [59, 73, 74]. Інші науковці досліджували кореляцію між експресією GRPR та клінічними особливостями раку передміхурової залози по таким критеріям, як оцінка за шкалою Глісона та визначення рівня простатспецифічного антигену (PSA) [19, 48, 49, 74, 76]. Але для отримання остаточних результатів необхідно визначити залежність між експресією GRPR і стадією захворювання, в тому числі у андрогенних та резистентних до кастрації пацієнтів.

Надмірна експресія GRPR при раку молочної залози широко висвітлена в науковій літературі [10, 12, 13, 40, 50, 53, 80, 82], особливо щодо естрогенових рецепторів (ER) [17, 18, 28]. В мультицентровому дослідженні було проаналізовано порівняння 68Ga-RM2 (DOTA-4-аміно-1-карбоксиметилпіперидин-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH₂) та 18F-FDG (фтордезоксиглюкоза) - специфічного зв'язування у пухлинних зонах 14 зразків раку молочної залози з використанням мікровізуалізації тканин [18]. Автори виявили достовірне збільшення питомого зв'язування 68Ga-RM2 у ER-позитивній групі пухлин, по відношенню до ER-негативної групи. Зв'язування 68Ga-RM2 було вірогідно вищим у групі з низьким вмістом Ki-67. Поглинання 18F-FDG виявилось нижчим при ER-позитивних пухлинних захворюваннях, ніж при ER-негативних. Зв'язування RM2 було значно вищим у пухлинах, що не виявляли 18F-FDG поглинання. Ці результати свідчать про те, що ПЕТ з 68Ga-RM2 може бути застосований як додатковий метод візуалізації до ПЕТ з 18F-FDG при

ER-позитивних пухлинах з низьким індексом поширення. Проаналізовано 238 зразків раку легенів. Виявлено кореляцію імуногістохімічних результатів з клінічною стадією, типом клітин, статтю, та виживанністю [36]. Експресія GRPR була більш поширеною при пухлинному процесі із запущеною стадією. Знайдено кореляцію між вищою клінічною стадією та більш інтенсивною експресією GRPR. Загальна експресія GRPR між дрібноклітинним та недрібноклітинним раком легенів була однаковою, але інтенсивність експресії була вищою при недрібноклітинному раку легенів. Іншою групою науковців проведено імуногістохімічне дослідження 50 зразках раку товстої кишки людини [2]. GRP і GRPR були високо виражені у більшості видів раку товстої кишки (62 %), однак, експресію не було виявлено в нормальних сусідніх тканинах. Цікавою знахідкою було те, що ко-експресія білків завжди спостерігалась в добре диференційованих регіонах пухлин, але ніколи не виявлялась в слабкодиференційованих областях пухлин, що свідчить про сильний зв'язок між експресією GRP / GRPR та пухлиною диференціацією.

Велика кількість інших пухлин має високу експресію GRPR на своїх клітинних поверхнях, в тому числі при пухлинах голови та шиї, раку нирок, кишковому та бронхіальному карциноїдах [10, 38].

Клінічна оцінка GRP та GRPR у пацієнтів на рак передміхурової залози

Діагностичні дослідження

Останнім часом зросла кількість застосування аналогів GRP у хворих на рак передміхурової залози. Аналоги бомбезину було марковано різними радіоізотопами (64Cu, 18F, 68Ga). Останнім часом антагоністи GRPR замінили агоністів, через їх більш сприятливі фармакокінетичні властивості; вони блокують рецептор, а не активують його (як агоністи), в результаті чого зменшується кількість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту [7, 9].

Вперше в дослідження на людині 68Ga-RM2 було включено п'ять здорових добровольців [67]. Радіофармацевтичний препарат (РФП) швидко виводився через сечовидільну систему та накопичувався переважно в підшлунковій залозі (ефективна доза 7,7

мЗв для введеної дози 150 МБк). При цьому стінка сечового міхура та підшлункова залоза були органами з найбільшими абсорбованими дозами (0,61 та 0,51 мЗв / МБк, відповідно). Подібні результати було повідомлено для двох інших РФП: ^{68}Ga -RM26 (^{68}Ga -1,4,7-триазаціклононанN, N9, N S-триацетикислота-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH₂) та ^{68}Ga -NODAGA-MJ9 (^{68}Ga -NODAGA-4-аміно-1-карбоксиметил-піперидин-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH₂) [30, 64].

Іншими дослідниками проаналізовано 11 хворих на рак передміхурової залози, яким перед хірургічним втручанням було виконано ПЕТ/КТ з ^{68}Ga – RM2 [51] (рис 1.).

Точність ПЕТ у всіх пацієнтів становила 83%, чутливість та специфічність 89 % та 81 %, відповідно. Автори повідомили про зна-

чно вищі параметри SUV max (максимального стандартизованого включення РФП в пухлинне вогнище) при злоякісних пухлинах, ніж при доброякісних гіперплазіях і нормальній тканині передміхурової залози [76]. Групою науковців проведено імуногістохімічне дослідження з метою виявлення GRPR та простат-специфічного мембранного антигену (PSMA), оскільки PSMA є міткою, що останнім часом найбільш часто застосовується у світі для оцінки раку передміхурової залози [3, 29]. За результатами аналізу, імуногістохімічне дослідження не показало кореляції між експресією GRPR та PSMA. Проаналізовано 15 пацієнтів із гістологічно підтвердженим раком передміхурової залози, шляхом співставлення та порівняння результатів ПЕТ-сканування, проведеного перед оперативним втручанням, та результатами

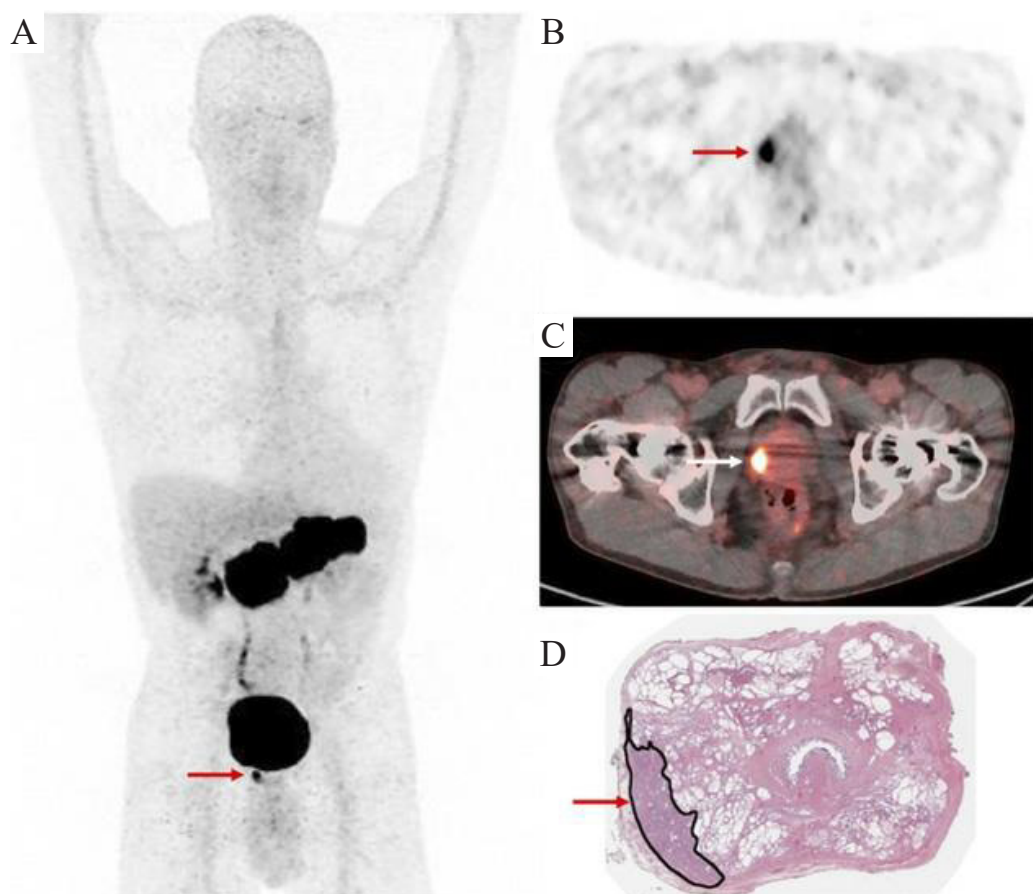


Рис. 1. Пацієнт М., 64 р. на рак передміхурової залози високого ступеню ризику (ПСА: 6,42 нг / мл). Візуалізується інтенсивне фокусне поглинання ^{68}Ga -RM2 в проекції передміхурової залози (стрілки); на проекції ПЕТ всього тіла (А), аксіальному зрізі ПЕТ (В) та зображенні ПЕТ / КТ (С), що корелює з місцем локалізації раку, позначеного чорним кольором на гістопатологічному предметному склі у пацієнта після виконання простатектомії (D) [51].

гістопатологічного дослідження [75]. Незважаючи на те, що 93% пацієнтів мали, принаймні, один фокус патологічного поглинання $^{68}\text{Ga-RM2}$, показник загальної точності ПЕТ-візуалізації був досить низьким (63%). Істотної кореляції між регіональним SUV_{max} та даними гістопатологічного дослідження не було виявлено. Результати аналізу також свідчать про високий рівень виявлення раку передміхурової залози з використанням ПЕТ з $^{68}\text{Ga-RM2}$ у 34 пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання або променевою терапію. За допомогою ПЕТ/КТ з $^{68}\text{Ga-RM2}$ було візуалізовано пухлинне вогнище раку передміхурової залози у 33 пацієнтів (1 пацієнт мав негативне сканування), що корелює з даними візуалізації 27 пацієнтів, яким була проведена простатектомія.

Іншими науковцями опубліковано результати 32 хворих на рак передміхурової залози,

яким було здійснено ПЕТ/МРТ з $^{68}\text{Ga-RM2}$ при біохімічному рецидиві із негативною візуалізацією [72]. За допомогою ПЕТ та МРТ з $^{68}\text{Ga-RM2}$ було ідентифіковано рецидивуючий пухлинний процес передміхурової залози у 23 та 11 з цих пацієнтів, відповідно. ПЕТ з $^{68}\text{Ga-RM2}$ виявилось позитивним у 31,8 % випадків для рівня PSA меншим ніж 0,5 нг / дл, 60 % випадків – для рівня PSA 0,5–1,0 нг / дл, 64,7 % – для рівня PSA 1,0–2,0 нг / дл, 81,8 % – для рівня PSA 2,0–5,0 нг / дл та 87,2% – для рівня PSA більшим ніж 5,0 нг / дл [22] (рис.2).

Також порівнювали результати візуалізації ПЕТ/КТ з $^{68}\text{Ga-RM2}$ та ^{18}F -фторетилхоліном у пацієнтів на біохімічний рецидивуючий рак передміхурової залози [70]. Ретроспективно було проаналізовано 16 пацієнтів на біохімічний рецидив раку передміхурової залози за допомогою ПЕТ / КТ з ^{68}Ga -

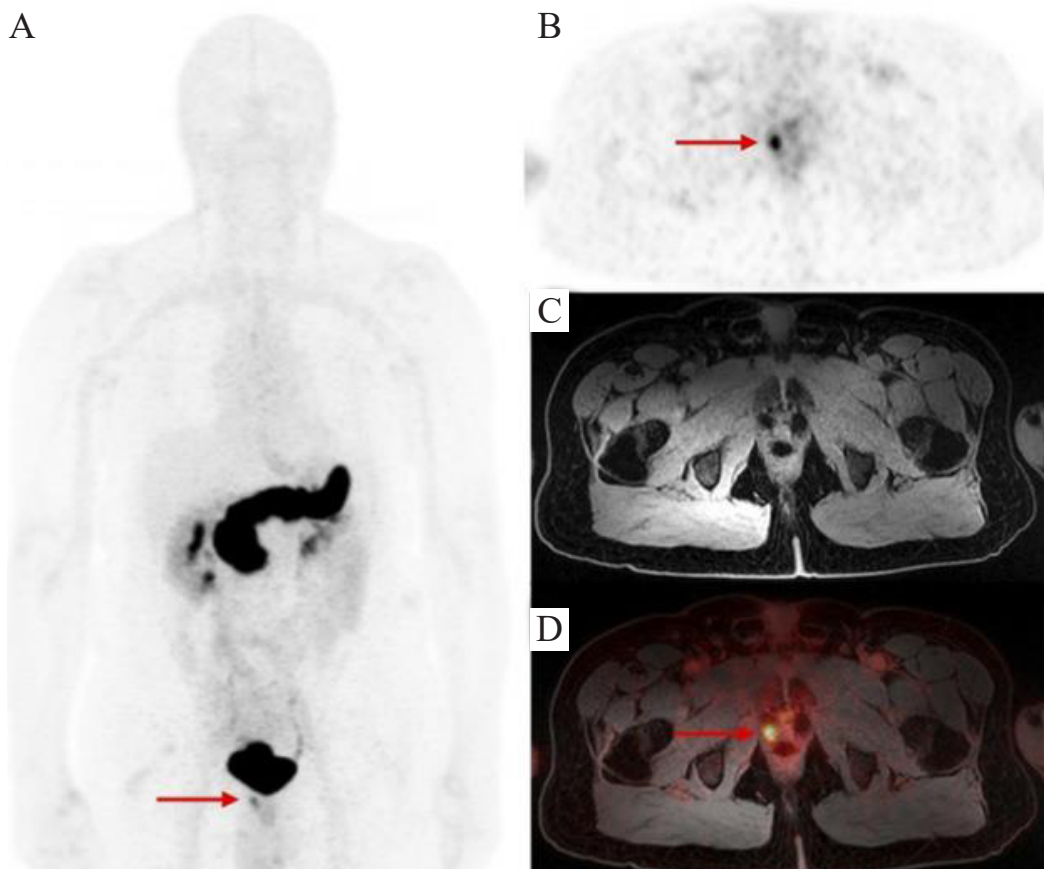


Рис. 2. Пацієнт К., 72 р. з біохімічним рецидивом раку передміхурової залози (ПСА: 0,72 нг / мл). Інтенсивне поглинання $^{68}\text{Ga-RM2}$ спостерігається у правій долі передміхурової залози (стрілки) на ранній проекції ПЕТ-сканування всього тіла (А), аксіальному зрізі ПЕТ (В), аксіальному Т1-зваженому МРТ-зображенні (С) та зображенні ПЕТ / МРТ (D) [22].

RM2 та негативною візуалізацією ПЕТ/КТ з 18F-фтороетилхоліном. За результатами ПЕТ/КТ з 68Ga-RM2 спостерігалось патологічне поглинання РФП у 10 з 16 пацієнтів (63%). У 2 пацієнтів з сумнівними результатами ПЕТ/КТ візуалізації з 18F-фтороетилхоліном, за допомогою ПЕТ/КТ з 68Ga-RM2 виявлено додаткові лімфатичні вузли в малому тазі та множинні метастатичні ураження кісток. Однак, оскільки медіана рівня PSA на момент дослідження ПЕТ/КТ з 18F-фторетилхоліном була нижчою ніж ПЕТ/КТ з 68Ga-RM2 (2,4 проти 5,5 нг / мл, відповідно), для підтвердження цих даних необхідні подальші дослідження у великих проспективних групах клінічних випробувань.

68Ga використовувався для маркування інших пептидів, націлених на GRPR. Кон'югований DOTA, антагоніст GRPR SB3 (DOTA-памінометиланілін-дигліколева кислота-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂), було протестовано у 17 пацієнтів на рак молочної залози та передміхурової залози [87]. У всіх пацієнтів діагностовано поширений патологічний процес, і більшість з них отримували попереднє лікування, включаючи гормональні методи; при цьому позитивне ПЕТ/КТ сканування спостерігалось приблизно в 50% випадків. Дані аналізу свідчили про те, що експресія GRPR знижувалась при запущених андроген-незалежних стадіях раку передміхурової залози, особливо при кісткових метастазах. Оптимізована версія 68Ga-NeovOMB1 була розроблена шляхом заміни C-кінцевого Leu13-Met14-NH₂дипептиду SB3 на Sta13-Leu14-NH₂ [68]. Через 30 хв після ін'єкції понад 90% 67Ga-NeovOMB1 та 80% 177Lu-NeovOMB1 було виявлено в периферичній крові мишей, що є одним з аргументів застосування даних міток в якості терагностичних агентів. 68Ga-RM26 є ще одним антагоністом GRPR з високою спорідненістю до GRP [64]. Перше дослідження на людях включало 28 пацієнтів на рак передміхурової залози (17 вперше діагностованих та 11 – після терапії). ПЕТ/КТ з 68Ga-RM26 виявився позитивним у 15 із 17 пацієнтів на початковому етапі діагностики раку передміхурової залози (88,2%) та у 11 з 11 (100%) пацієнтів з біохімічним рецидивом. Мічені 64Cu- та 18F- антагоністи

GRPR також досліджувались у невеликих когортах хворих на рак передміхурової залози. 64Cu-CB-TE2A-AR06 (64Cu-4,11-біс (карбоксиметил) -1,4,8,11-етразабіцикло (6.6.2) гексадекан) -PEG4-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-LeuNH₂) було застосовано у 4 пацієнтів із вперше діагностованим раком передміхурової залози [25]. Більший період напіввиведення 64Cu дозволяє застосовувати дозиметрію перед терапією антагоністом GRPR. 18F-BAY 864367 (3-ціано-4-18F-фторбензоїл-Ала (SO₃H) -Ala (SO₃H) -Ava-Gln-Trp-Ala -Val-N-MeGly-His-Sta-Leu-NH₂) був використаний у першому дослідженні на людях, шляхом ПЕТ/КТ візуалізації 10 пацієнтів із первинним або рецидивуючим раком передміхурової залози [31]. Результати аналізу ПЕТ/КТ з 18F-BAY 864367 було порівняно з гістологічно верифікованими даними ПЕТ/КТ візуалізації з 18F-фторхоліном. Серед пацієнтів на первинний рак передміхурової залози, за допомогою ПЕТ/КТ візуалізації з 18F-BAY 864367, патологічні вогнища в передміхуровій залозі було виявлено у 3 з 5 пацієнтів; за допомогою ПЕТ/КТ з 18F-фторхоліном – у 4 з 5 пацієнтів, що було підтверджено гістологічно. Тільки два вогнищевих ураження на рецидивуючий рак передміхурової залози виявлено за допомогою ПЕТ/КТ з 18F-BAY 864367, тоді як за допомогою ПЕТ/КТ з 18F-фторхоліном – в передміхуровій залозі діагностовано сугестивні ураження у всіх 5 пацієнтів.

Терагностичні дослідження

З метою проведення першого у людини дозиметричного дослідження GR17, міченого антогоністом Lu17, було обстежено четверо пацієнтів з метастатичним кастраційно-стійким раком передміхурової залози, що отримали 4,48 ГБк177Lu-RM2 [24]. Найбільш інтенсивне фізіологічне поглинання спостерігалось в підшлунковій залозі [26]. В кістковому мозку поглинена доза177Lu-RM2 була низькою і дорівнювала поглинутій терапевтичній дозі ліганду PSMA [52, 69], тоді як для нирок середня поглинена доза177Lu-RM2 виявилась нижчою ніж для177Lu-PSMA-617 [69] або177Lu-DOTATATE [34]. Слід зазначити, що кісткові метастази мали найвищий рівень поглинання РФП. Це дослідження

підтвердило високу варіабельність щодо поглинання РФП пухлинною тканиною [75] і передбачає, що відмінності в біології пухлини впливають на експресію GRPR. Незважаючи на те, що попередні результати виявились обнадійливими, необхідні подальші дослідження в цьому напрямку. РФП, що націлені на GRPR, є перспективними індикаторами оцінки раку передміхурової залози, що виявив високий рівень діагностування місцевих і локорегіональних пухлинних вогнищ передміхурової залози, а також оцінки метастатичних вогнищ. Порівняно з PSMA, чия висока чутливість та специфічність у хворих на рак передміхурової залози вже широко продемонстрована в науковій літературі [6, 16, 21, 23, 37, 43, 44, 85, 88], GRPR може відігравати додаткову діагностичну роль для пацієнтів на PSMA-негативний рак передміхурової залози та пухлин, що характеризуються нео-

днорідністю рецепторів, що експресуються на їх клітинній поверхні.

Клінічна оцінка GRP та GRPP у пацієнтів на рак молочної залози

Незважаючи на те, що в науковій літературі опубліковано лише декілька пілотних трансляційних досліджень, що оцінюють GRPR у пацієнтів на рак молочної залози, попередні результати підтверджують дані досліджень, що отримані *in vitro*. GRPR виявляють свою присутність у ER-позитивних пухлинних процесах. Також слід зазначити, що у випадках, коли первинна пухлина є GRPR-позитивною, метастази в лімфатичні вузли виявляли надмірну експресію GRPR [17, 28, 87].

Інші автори оцінювали ефективність ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -RM2 у 15 пацієнтів із вперше діагностованим раком молочної залози [42] (рис. 3).

Вісімнадцять уражень раку молочної залози було верифіковано гістологічно. Слід за-

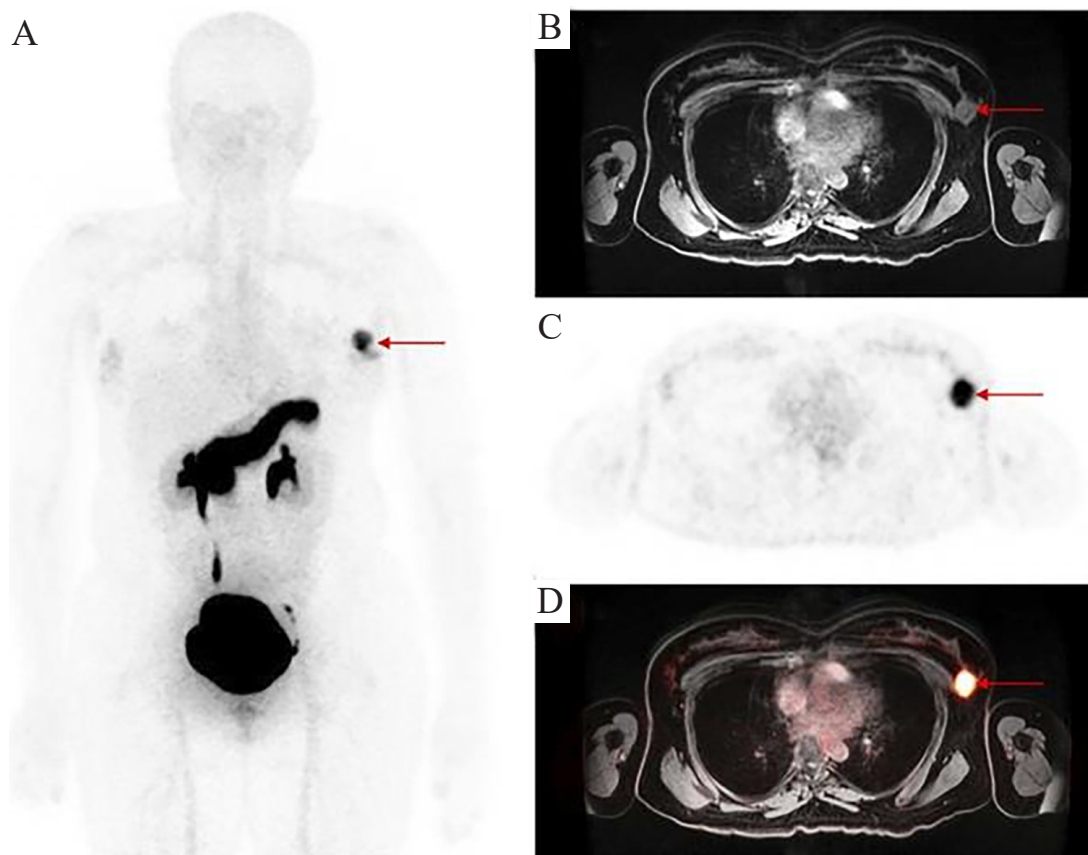


Рис. 3. Пацієнтка П., 36 р. на ER-позитивний рак молочної залози. Візуалізується інтенсивне поглинання Ga-RM2 в лівій молочній залозі (стрілки) на проекції ПЕТ всього тіла (А), аксіальному зображенні T1-зваженого МРТ (В), аксіальному зображенні ПЕТ (С) та ПЕТ / МРТ (D) [42].

значити, що у трьох пацієнтів за даними ПЕТ/КТ візуалізовано двобічні вогнищеві ураження молочної залози. За допомогою ПЕТ/КТ з $^{68}\text{Ga-RM2}$ виявлено 13 із 18 гістологічно верифікованих вогнищевих уражень. П'ять хибнонегативних вогнищ, за даними ПЕТ візуалізації, були пухлинними, з рівнем поглинання РФП, що не відрізнявся від нормального фізіологічного розподілу радіологічного індикатора в тканині молочної залози. Однак, у цих випадках було діагностовано метастази в пахові лімфатичні вузли. Слід підкреслити, що серед п'яти видів раку, не виявлених за допомогою ПЕТ, лише один був ER-позитивним.

Інша група науковців досліджувала хворих на рак молочної залози за допомогою ПЕТ/КТ з $^{68}\text{Ga-RM26}$ [84]. Було діагностовано 29 пухлин із 34, підтверджених гістологічно. Позитивність ПЕТ-візуалізації корелювала зі статусом ER: 26 із 28 ER-позитивних первинних пухлинних уражень були ПЕТ-позитивними. Гістологічно підтверджено наявність мета-

стазів у лімфатичні вузли у 18 пацієнтів, при цьому при ПЕТ-дослідженні лімфатичні вузли візуалізувались у 15 з них. Слід зазначити, що за допомогою ПЕТ/КТ з $^{68}\text{Ga-RM26}$ не вдалося візуалізувати метастази в трьох лімфатичних вузлах розміром 1 мм. SUV_{max} був значно вищим у ER-позитивних пухлинах, ніж у ER-негативних, і позитивно корелював із рівнем експресії GRPR. Рівень поглинання був пов'язаний з менструальним циклом, як у нормальній тканині молочної залози, так і в пухлинній (SUV_{max} був значно вищим під час секреторної фази, ніж у несекреторній фазі або фазі постменопаузи). Чотири з п'яти ПЕТ-негативних сканувань було виявлено у жінок під час секреторної фази. Чутливість, специфічність та точність ПЕТ / КТ візуалізації з $^{68}\text{Ga-RM26}$ зростали у випадку, коли не враховувалась наявність ER-негативних пухлин, або у випадку коли пацієнтів, що проходили ПЕТ/КТ-сканування під час секреторної фази, вилучали з аналізу (рис. 4).

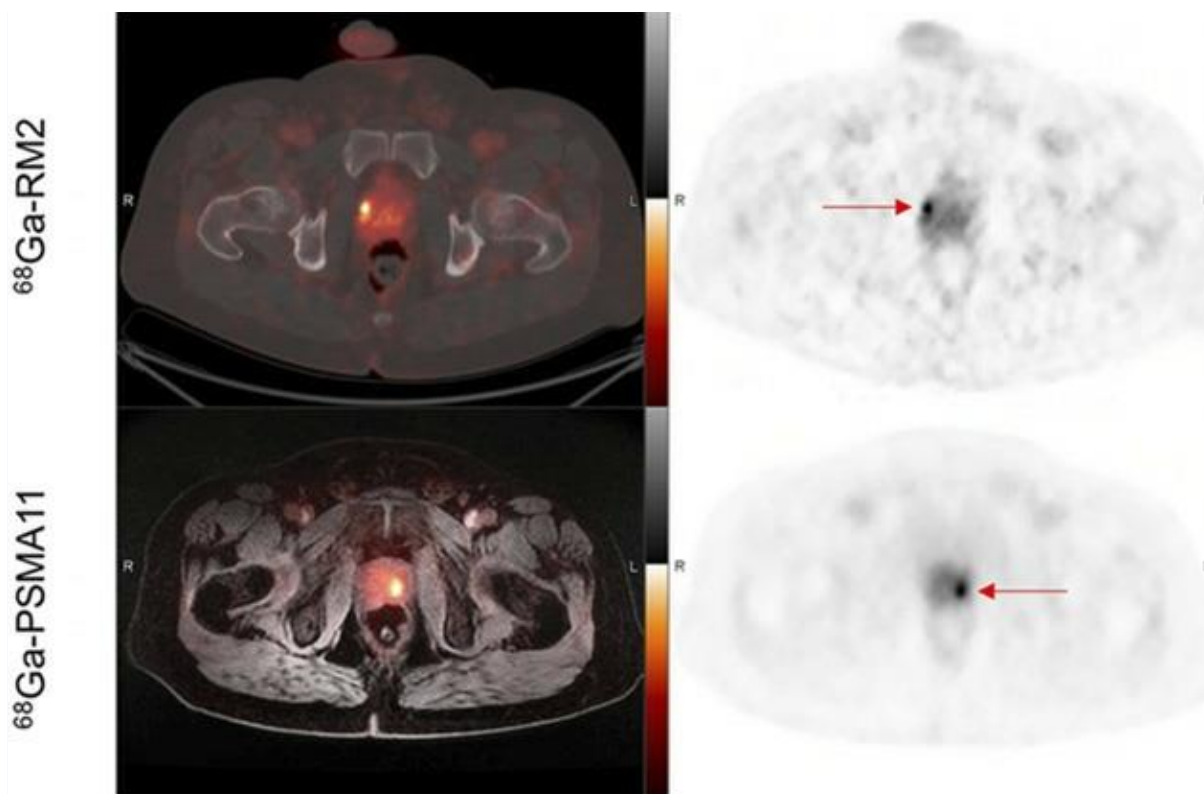


Рис. 4. Пацієнт С., 54 р., на рак передміхурової залози середнього ступеню ризику (ПСА: 5,09 нг / мл). Візуалізується фокальне поглинання $^{68}\text{Ga-RM2}$ у правій долі передміхурової залози (стрілка) на аксіальному зрізі ПЕТ / КТ та аксіальному зображенні ПЕТ (верхній ряд). Також спостерігається фокальне поглинання $^{68}\text{Ga-PSMA11}$ в лівій долі передміхурової залози (стрілка) на аксіальних зображеннях ПЕТ / МРТ та ПЕТ (нижній ряд) [84].

Перспективні напрямки застосування GRPR

Одним із напрямків перспективного застосування GRPR є вивчення та розуміння мінливості експресії GRPR при пухлинах раку передміхурової залози, при яких є вибір оптимальної стратегії діагностичної візуалізації та терапії для кожного пацієнта. Для пухлин, що експресують GRPR, показники діагностичної інформативності виявлення первинних пухлинних вогнищ та метастазів є високими. Загальновідома концепція пухлинної неоднорідності призвела до розвитку бівалентного раку передміхурової залози – таргетних пептидів зі здатністю націлюватись на два рецептори. Зокрема, було оцінено гетеродимери, що націлені як на PSMA, так і на GRPR [47, 71]. Іншими показаннями для подальшого застосування антагоністів GRPR є рак передміхурової залози, шлунково-кишковий та гінекологічний злоякісний захворювання. Незважаючи на те, що діагностична візуалізація та терапія PSMA набуває актуальності при різних стадіях раку передміхурової залози, антагоністи GRPR, швидше за все, відіграють допоміжну діагностичну роль. Нарешті, очевидно, що експресія GRPR в клітинах раку молочної залози корелює з ER-позитивними пухлинами. Зазначена кореляція відкриває можливість для розширення використання антагоністів GRPR не тільки для діагностичних, але і для терапевтичних цілей у даній популяції пацієнтів.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, пов'язаних з публікацією цієї статті.

Висновки

Діагностична візуалізація та терапія злоякісних захворювань за допомогою РФП на основі пептидів відкрили нову еру ядерної медицини. Радіомарковані аналоги бомбезину є перспективними тераностичними агентами для пухлин, які експресують GRPR, що відкриває можливість раннього виявлення первинних пухлин та метастатичних уражень з високими показниками чутливості та специфічності. В той же час необхідні подальші перспективні клінічні випробування

для поліпшення розуміння зв'язку між експресією GRPR та біологічною поведінкою різних ракових клітин.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, пов'язаних з публікацією цієї статті.

Література

1. A gastrinreleasing peptide from the porcine nonantral gastric tissue / T. J. McDonald, G. Nilsson, M. Vagne [et al.] // *Gut*. – 1978. – Vol. 19. – P. 767–774. <https://doi.org/10.1136/gut.19.9.767>.
2. Aberrant expression of gastrin-releasing peptide and its receptor by well-differentiated colon cancers in humans / R. E. Carroll, K. A. Matkowskyj, S. Chakrabarti [et al.] // *Am J Physiol*. – 1999. – Vol. 276. – P. 655–665. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1999.276.3.G655>.
3. Accuracy of [68Ga]Ga-RM2-PET/CT for diagnosis of primary prostate cancer compared to histopathology / T. F. Fassbender, F. Schiller, M. Mix [et al.] // *Nucl Med Biol*. – 2019. – Vol. 70. – P. 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2019.01.009>.
4. Anastasi A. Isolation and structure of bombesin and alytesin, 2 analogous active peptides from the skin of the European amphibians *Bombina* and *Alytes* / A. Anastasi, V. Erspamer, M. Bucci // *Experientia*. – 1971. – Vol. 27. – P. 166–167. <https://doi.org/10.1007/BF02145873>.
5. Aversive and appetitive events evoke the release of corticotropin-releasing hormone and bombesin-like peptides at the central nucleus of the amygdala / Z. Merali, J. McIntosh, P. Kent [et al.] // *J Neurosci*. – 1998. – Vol. 18. – P. 4758–4766. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-12-04758.1998>.
6. Bailey J. Performance of 68Ga-PSMA PET/CT for prostate cancer management at initial staging and time of biochemical recurrence / J. Bailey, M. Pierr // *Curr Urol Rep*. – 2017. – Vol. 18. – P. 84. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0736-1>.
7. Baratto L. Prostate cancer theranostics targeting gastrin-releasing peptide receptors / L. Baratto, H. Jadvar, A. Iagaru // *Mol Imaging Biol*. – 2018. – Vol. 20. – P. 501–509. <https://doi.org/10.1007/s11307-017-1151-1>.

8. Blockade of GRP receptors inhibits gastric emptying and gallbladder contraction but accelerates small intestinal transit / L.P. Degen, F. Peng, A. Collet [et al.] // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120. – P. 361–368. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21174>.
9. Bombesin receptor antagonists may be preferable to agonists for tumor targeting / R. Cescato, T. Maina, B. Nock [et al.] // *J Nucl Med*. – 2008. – Vol. 49. – P. 318–326. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045054>.
10. Bombesin receptor subtypes in human cancers: detection with the universal radioligand¹²⁵I-[D-TYR⁶, beta-ALA¹¹, PHE¹³, NLE¹⁴] bombesin⁶⁻¹⁴ / J.C. Reubi, S. Wenger, J. Schmuckli-Maurer [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2002. – Vol. 8. – P. 1139–1146.
11. Bombesin: specific binding to rat brain membranes / T. W. Moody, C. B. Pert, J. Rivier [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1978. – Vol. 75. – P. 5372–5376. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.11.5372>
12. Bombesin stimulates in vitro growth of human breast cancer independent of estrogen receptors status / R. J. Bold, J. Ishizuka, C. Z. Yao [et al.] // *Anticancer Res*. – 1998. – Vol. 18. – P. 4051–4056.
13. Bombesin stimulates proliferation of human breast cancer cells in culture / J. Nelson, M. Donnelly, B. Walker [et al.] // *Br J Cancer*. – 1991. – Vol. 63. – P. 933–936. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.204>.
14. Brown M. R. Peptide injections into the amygdala of conscious rats: effects on blood pressure, heart rate and plasma catecholamines / M. R. Brown, T. S. Gray // *Regul Pept*. – 1988. – Vol. 21. – P. 95–106. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(88\)90094-8](https://doi.org/10.1016/0167-0115(88)90094-8)
15. Characterization of the bombesin-like peptide receptor family in primates / H. Sano, S. D. Feighner, D. L. Hreniuk [et al.] // *Genomics*. – 2004. – Vol. 84. – P. 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.01.008>
16. Comparison of PET imaging with a⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer / A. Afshar-Oromieh, C. M. Zechmann, A. Malcher [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2014. – Vol. 41. – P. 11–20. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2525-5>
17. Clinical relevance of targeting the gastrin-releasing peptide receptor, somatostatin receptor 2, or chemokine C-X-C motif receptor 4 in breast cancer for imaging and therapy / S. U. Dalm, A. M. Sieuwerts, M. P. Look [et al.] // *J Nucl Med*. – 2015. – Vol. 56. – P. 1487–1493. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.160739>.
18. Comparison of the binding of the gastrin-releasing peptide receptor (GRP-R) antagonist⁶⁸Ga-RM2 and¹⁸F-FDG in breast cancer samples / C. Morgat, R. Schollhammer, G. Macgrogan [et al.] // *PloS One*. – 2019. – Vol. 14. – P. 0210905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210905>.
19. Comparison of the radiolabeled PSMA-inhibitor¹¹¹In-PSMA-617 and the radiolabeled GRP-R antagonist¹¹¹In-RM2 in primary prostate cancer samples / R. Schollhammer, H. De Clermont Gallerande, M. Yacoub [et al.] // *EJNMMI Res*. – 2019. – Vol. 9. – P. 52. <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0517-6>.
20. Del Rio M. Chemoattractant capacity of bombesin, gastrin-releasing peptide and neuro-medin C is mediated through PKC activation in murine peritoneal leukocytes / M. Del Rio, M. De la Fuente // *Regul Pept*. – 1994. – Vol. 49. – P. 185–193. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(94\)90140-6](https://doi.org/10.1016/0167-0115(94)90140-6).
21. Diagnostic accuracy of Ga-⁶⁸-HBED-CC-PSMA-ligand-PET/CT before salvage lymph node dissection for recurrent prostate cancer / C. A. Jilg, V. Drendel, H. C. Rischke [et al.] // *Theranostics*. – 2017. – Vol. 7. – P. 1770–1780. <https://doi.org/10.7150/thno.18421>.
22. Diagnosis of recurrent prostate cancer with PET/CT imaging using the gastrin-releasing peptide receptor antagonist⁶⁸Ga-RM2: preliminary results in patients with negative or inconclusive [¹⁸F]fluoroethylcholine-PET/CT / G. Wieser, I. Popp, H. Christian Rischke [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 1463–1472. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3702-8>.
23. Diagnostic performance of ⁶⁸Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients / A. Afshar-Oromieh, T. Holland-Letz, F. L. Giesel [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 1258–1268. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3711-7>.
24. Dose to organs at risk in the upper abdomen in patients treated with extended fields by helical tomotherapy: a dosimetric and clinical

- preliminary study / S. Bresciani, E. Garibaldi, G. Cattari [et al.] // *Radiat Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 247. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-247>.
25. Dosimetry and first clinical evaluation of the new ^{18}F -radiolabeled bombesin analogue BAY 864367 in patients with prostate cancer / B. R. Sah, I. A. Burger, R. Schibli [et al.] // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 372–378. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147116>.
26. Dosimetry for ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer / A. Delker, W. P. Fendler, C. Kratochwil [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 42–51. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3174-7>.
27. Erspamer V. Some pharmacological actions of alytesin and bombesin / V. Erspamer, G. F. Erpamer, M. Inselvini // *J Pharm Pharmacol.* – P. 1970. – Vol. 22. – P. 875–876. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1970.tb08465.x>.
28. 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. – Vol. 58. – P. 1401–1407. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.188011>.
29. Expression of progastrin-releasing peptide and gastrin-releasing peptide receptor Mrna transcripts in tumor cells of patients with small cell lung cancer / K. Uchida, A. Kojima, N. Morokawa [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2002. – Vol. 128. – P. 633–640. <https://doi.org/10.1007/s00432-002-0392-8>.
30. First-in-human dosimetry of gastrin-releasing peptide receptor antagonist [^{177}Lu]Lu-RM2: a radiopharmaceutical for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer / J. Kurth, B. J. Krause, S. M. Schwarzenbock [et al.]. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2020. – Vol. 47. – P. 123–135. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04504-3>.
31. First in-human radiation dosimetry of the gastrin-releasing peptide (GRP) receptor antagonist ^{68}Ga -NODAGA-MJ9 / S. Gnesin, F. Cicone, P. Mitsakis [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2018. – Vol. 8. – P. 108. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0462-9>.
32. Fleischmann A. Overexpression of gastrin-releasing peptide receptors in tumor-associated blood vessels of human ovarian neoplasms / A. Fleischmann, J. C. Reubi // *Cell Oncol.* – 2007. – Vol. 29. – P. 421–433. <https://doi.org/10.1155/2007/798790>.
33. GaInteraction of bombesin and litorin with specific membrane receptors on pancreatic acinar cells / R. T. Jensen, T. Moody, C. Pert [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1978. – Vol. 75. – P. 6139–6143. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.12.6139>.
34. Gallium 68 PSMA-11 PET/MR imaging in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer / S. Y. Park, C. Zacharias, C. Harrison [et al.] // *Radiology.* – 2018. – Vol. 288. – P. 495–505. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172232>.
35. Gastrin-releasing peptide is a mitogen and a morphogen in murine colon cancer / R. E. Carroll, K. A. Matkowskyj, M. S. Tretiakova [et al.] // *Cell Growth Differ.* – 2000. – Vol. 11. – P. 385–393.
36. Gastrin-releasing peptide receptor expression in lung cancer / J. Mattei, R.D. Achcar, C.H. Cano et al. // *Arch Pathol Lab Med.* – 2014. – Vol. 138. – P. 98–104. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0679-OA>.
37. Gastrin-releasing peptide receptor imaging in breast cancer using the receptor antagonist ^{68}Ga -RM2 and PET / C. Stoykow, T. Erbes, H. R. Maecke [et al.] // *Theranostics.* – 2016. – Vol. 6. – Vol. 1641–1650. <https://doi.org/10.7150/thno.14958>.
38. Gastrin-releasing peptide receptor-mediated autocrine growth in squamous cell carcinoma of the head and neck / M. N. Lango, K. F. Dyer, V. W. Lui [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94. – P. 375–383. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.5.375>.
39. González N. Bombesin receptor subtype 3 as a potential target for obesity and diabetes / N. González, P. Moreno, R. T. Jensen // *Expert Opin Ther Targets.* – 2015. – Vol. 19. – P. 1153–1170. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015>.
40. Gugger M. Gastrin-releasing peptide receptors in non-neoplastic and neoplastic human breast / M. Gugger, J. C. Reubi // *Am J Pathol.* – 1999. – Vol. 155. – P. 2067–2076. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65525-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65525-3).
41. Gut peptide receptor expression in human pancreatic cancers / R. A. Ehlers, S. Kim, Y. Zhang [et al.] // *Ann Surg.* – 2000. – Vol. 231. – P. 838–848. <https://doi.org/10.1097/00000658-200006000-00008>.

42. ⁶⁸Ga-NOTA-RM26 PET/CT in the evaluation of breast cancer: a pilot prospective study / J. Zang, F. Mao, H. Wang [et al.] // *Clin Nucl Med.* – 2018. – Vol. 43. – P. 663–669. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002209>.
43. ⁶⁸Ga-PSMA positron emission tomography/computed tomography provides accurate staging of lymph node regions prior to lymph node dissection in patients with prostate cancer / A. Herlemann, V. Wenter, A. Kretschmer [et al.] // *Eur Urol.* – 2016. – Vol. 70. – P. 553–557. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.051>.
44. [⁶⁸Ga] gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ¹⁸F-FECH / A. Afshar-Oromieh, U. Haberkorn, M. Eder [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1085–1086. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2069-0>.
45. High-affinity binding sites for gastrin-releasing peptide on human colorectal cancer tissue but not uninvolved mucosa / S. R. Preston, L. F. Woodhouse, S. Jones-Blackett [et al.] // *Br J Cancer.* – 1995. – Vol. 71. – P. 1087–1089. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.210>.
46. Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear / G. P. Shumyatsky, E. Tsvetkov, G. Malleret [et al.] // *Cell.* – 2002. – Vol. 111. – P. 905–918. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)01116-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)01116-9).
47. Imaging the Distribution of Gastrin-Releasing Peptide Receptors in Cancer / L. Baratto, H. Duan, H. Mäcke [et al.] // *J Nucl Med.* – 2020. – Vol. 61. – # 6. – P. 792–798. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234971>.
48. Immunohistochemical analysis of gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) and possible regulation by estrogen receptor betax in human prostate carcinoma / S. Nagasaki, Y. Nakamura, T. Maekawa [et al.] // *Neoplasma.* – 2012. – Vol. 59. – P. 224–232. https://doi.org/10.4149/neo_2012_029.
49. Immunohistochemical detection of gastrin releasing peptide in patients with prostate cancer / C. Constantinides, A. C. Lazaris, K. N. Haritopoulos [et al.] // *World J Urol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 183–187. <https://doi.org/10.1007/s00345-003-0339-y>.
50. In vitro and in vivo application of radiolabeled gastrin-releasing peptide receptor ligands in breast cancer / S. U. Dalm, J. W. Martens, A. M. Sieuwerts [et al.] // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 752–757. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.153023>.
51. In vivo imaging of prostate cancer using [⁶⁸Ga]-labeled bombesin analog BAY86-7548 / E. Kahkönen, I. Jambor, J. Kemppainen [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 5434–5443. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3490>.
52. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate treatment / M. Sandström, U. Garske-Roman, D. Granberg [et al.] // *J Nucl Med.* – 2013. – Vol. 54. – P. 33–41. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107524>.
53. Inhibition of growth of MDA-MB-231 human breast cancer xenografts in nude mice by bombesin/gastrin-releasing peptide (GRP) antagonists RC-3940-II and RC-3095 / M. Miyazaki, N. Lamharzi, A. V. Schally [et al.] // *Eur J Cancer.* – 1998. – Vol. 34. – P. 710–717. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)10123-x](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)10123-x).
54. Insights into bombesin receptors and ligands: highlighting recent advances / I. Ramos-Alvarez, P. Moreno, S. A. Mantey [et al.] // *Peptides.* – 2015. – Vol. 72. – P. 128–144. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.04.026>.
55. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states / R. T. Jensen, J. F. Battey, E. R. Spindel [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 2008. – Vol. 60. – P. 1–42. <https://doi.org/10.1124/pr.107.07108>.
56. Jensen R. T. Identification and characterization of receptors for secretagogues on pancreatic acinar cells / R. T. Jensen, J. D. Gardner // *Fed Proc.* – 1981. – Vol. 40. – P. 2486–2496.
57. Kraly F. S. Diurnal variation for inhibition of eating by bombesin in the rat / F. S. Kraly, L. A. Miller, J. Gibbs // *Physiol Behav.* – 1983. – Vol. 31. – P. 395–399. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(83\)90208-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(83)90208-1).
58. Levine A. S. Stress-induced eating in rats / A. S. Levine, J. E. Morley // *Am J Physiol.* – 1981. – Vol. 241. – P. 72–76. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1981.241.1.R72>.
59. Markwalder R. Gastrin-releasing peptide receptors in the human prostate: relation to

- neoplastic transformation / R. Markwalder, J. C. Reubi // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 1152–1159.
60. Modulation of phagocytic function in murine peritoneal macrophages by bombesin, gastrin-releasing peptide and neuromedin C / M. De la Fuente, M. Del Rio, M. D. Ferrandez [et al.] // *Immunology.* – 1991. – Vol. 73. – P. 205–211.
61. Molecular mechanisms mediating gastrin-releasing peptide receptor modulation of memory consolidation in the hippocampus / R. Roesler, T. Luft, S. H. Oliveira [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2006. – Vol. 51. – P. 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.03.033>.
62. Nakajima T. T. Isolation and structure of a new vasoactive polypeptide / T. T. Nakajima, J.J. Pisano // *Fed Proc.* – 1970. – Vol. 29. – P. 282.
63. Neuromedin B: a novel bombesin-like peptide identified in porcine spinal cord / N. Minamino, K. Kangawa, H. Matsuo // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1983. – Vol. 114. – P. 541–548. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(83\)90814-8](https://doi.org/10.1016/0006-291X(83)90814-8).
64. PET Using a GRPR antagonist ^{68}Ga -RM26 in healthy volunteers and prostate cancer patients / J. Zhang, G. Niu, X. Fan [et al.] // *J Nucl Med.* – 2018. – Vol. 59. – P. 922–928. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.198929>.
65. Pettersson M. Gastrin releasing peptide (GRP): effects on basal and stimulated insulin and glucagon secretion in the mouse / M. Pettersson, B. Ahren // *Peptides.* – 1987. – Vol. 8. – P. 55–60. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(87\)90165-3](https://doi.org/10.1016/0196-9781(87)90165-3).
66. Physiological ^{68}Ga -RM2 uptake in patients with biochemically recurrent prostate cancer: an atlas of semi-quantitative measurements / L. Baratto, H. Duan, R. Laudicella [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2020. – Vol. 47. – P. 115–122. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04503-4>.
67. Plasma pharmacokinetics, whole-body distribution, metabolism, and radiation dosimetry of ^{68}Ga bombesin antagonist BAY 86-7548 in healthy men / A. Roivainen, E. Kahkonen, P. Luoto [et al.] // *J Nucl Med.* – 2013. – Vol. 54. – P. 867–872. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.114082>.
68. Positron emission tomography (PET) imaging of prostate cancer with a gastrin releasing peptide receptor antagonist: from mice to men / *Theranostics.* – 2014. – Vol. 4. – P. 412–419. <https://doi.org/10.7150/thno.7324>.
69. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of ^{177}Lu -PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer / L. Kabasakal, M. AbuQbeitah, A. Aygun [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Vol. 42. – P. 1976–1983. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3125-3>.
70. Preclinical and first clinical experience with the gastrin-releasing peptide receptor-antagonist [^{68}Ga]SB3 and PET/CT / T. Maina, H. Bergsma, H. R. Kulkarni [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 964–973. Doi: 10.1007/s00259-015-3232-1.
71. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer / M. Eder, M. Schafer, U. Bauder-Wust [et al.] // *Prostate.* – 2014. – Vol. 74. – P.659–668. <https://doi.org/10.1002/pros.22784>.
72. Preliminary results of a prospective study of ^{68}Ga -RM2 PET/MRI for detection of recurrent prostate cancer in patients with negative conventional imaging [abstract] / L. Baratto, H. Duan, C. Harrison [et al.] // *J Nucl Med.* – 2019. – Vol. 60 (suppl). – P. 650. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197624>.
73. Presence of receptors for bombesin/gastrin-releasing peptide and Mrna for three receptor subtypes in human prostate cancers / B. Sun, G. Halmos, A.V. Schally [et al.] // *Prostate.* – 2000. – Vol. 42. – P. 295–303. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0045\(20000301\)42:4](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0045(20000301)42:4).
74. Profiling gastrin-releasing peptide receptor in prostate tissues: clinical implications and molecular correlates / M. Beer, M. Montani, J. Gerhardt [et al.] // *Prostate.* – 2012. – Vol. 72. – P. 318–325. <https://doi.org/10.1002/pros.21434>.
75. Prospective Evaluation of ^{68}Ga -RM2 PET/MRI in patients with biochemical recurrence of prostate cancer and negative findings on conventional imaging / R. Minamimoto, I. Sonni, S. Hancock [et al.] // *J Nucl Med.* – 2018. – Vol. 59. – P. 803–808. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197624>.

76. Prospective study of the radiolabeled GRPR antagonist BAY86-7548 for positron emission tomography/computed tomography imaging of newly diagnosed prostate cancer / K. A. Touijer, L. Michaud, H. A. V. Alvarez [et al.] // *Eur Urol Oncol.* – 2019. – Vol. 2. – P. 166–173.
77. Receptor heterogeneity for bombesin-like peptides in the rat central nervous system / E. E. Ladenheim, R. T. Jensen, S. A. Mantey [et al.] // *Brain Res.* – 1990. – Vol. 537. – P. 233–240. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90363-g](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90363-g).
78. Regulation of acid secretion by bombesin/GRP neurons of the gastric fundus / M. L. Schubert, J. Hightower, D. H. Coy [et al.] // *Am J Physiol.* – 1991. – Vol. 260. – P. 156 – 160. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1991.260.1.G156>.
79. Regulation of gastric function by endogenous gastrin releasing peptide in humans: studies with a specific gastrin releasing peptide receptor antagonist / P. Hildebrand, F. S. Lehmann, S. Ketterer [et al.] // *Gut.* – 2001. – Vol. 49. – P. 23–28. <https://doi.org/10.1136/gut.49.1.23>.
80. Reubi C. Co-expressed peptide receptors in breast cancer as a molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting / C. Reubi, M. Gugger, B. Waser // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2002. – Vol. 29. – P. 855–862. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0794-5>.
81. Siegel R.L. Cancer statistics 2020 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *Cancer J Clin.* – 2020. – Vol. 70. – P. 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
82. Stimulation by bombesin and inhibition by bombesin/gastrin-releasing peptide antagonist RC-3095 of growth of human breast cancer cell lines / T. Yano, J. Pinski, K. Groot [et al.] // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 4545–4547.
83. Sun B. The presence of receptors for bombesin/GRP and Mrna for three receptor subtypes in human ovarian epithelial cancers / B. Sun, A. V. Schally, G. Halmos // *Regul Pept.* – 2000. – Vol. 90. – P. 77–84. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(00\)00114-2](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(00)00114-2).
84. Synthesis and preclinical evaluation of radiolabeled GRPR/PSMA bispecific heterodimers for the theranostics application in prostate cancer / A. Abouzayed, C. B. Yim, B. Mitran [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11. – P. 358. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070358>.
85. The impact of 68Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study / P. J. Roach, R. Francis, L. Emmett [et al.] // *J Nucl Med.* – 2018. – Vol. 59. – P. 82–88. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197160>.
86. The human gastrin-releasing peptide receptor gene structure, its tissue expression and promoter / D. Xiao, J. Wang, L. L. Hampton [et al.] // *Gene.* – 2001. – Vol. 264. – P. 95–103. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(00\)00596-5](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(00)00596-5).
87. Theranostic perspectives in prostate cancer with the gastrin-releasing peptide receptor antagonist NeobOMB1: preclinical and first clinical results / B. A. Nock, A. Kaloudi, E. Lymperis E. [et al.] // *J Nucl Med.* – 2017. – Vol. 58. – P. 75–80. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178889>.
88. Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy / I. Rauscher, T. Maurer, A. J. Beer [et al.] // *J Nucl Med.* – 2016. – Vol. 57. – P. 1713–1719. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173492>.

ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ РЕЦЕПТОРІВ ГАСТРИН-ЗВІЛЬНЯЮЧОГО ПЕПТИДУ В ОНКОЛОГІЇ

*П.О. Король,
О.В. Щербіна*

В огляді літератури розглянуто діагностичну роль сімейства рецепторів бомбезину, що зосереджуються на рецепторах гастрин-звільняючого пептиду (GRPR), які надмірно експресуються при різних видах раку. Радіомарковані аналоги бомбезину є перспективними тераностичними агентами для пухлин, які експресують GRPR, що відкриває можливості раннього виявлення первинних пухлин та метастатичних уражень з високими показниками чутливості та специфічності. В той же час необхідні подальші перспективні клінічні випробу-

вання для поліпшення розуміння зв'язку між експресією GRPR та біологічною поведінкою різних ракових клітин.

Ключові слова: рецептори гастрин-звільняючого пептиду, бомбезин, тераностика, онкологія.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ ГАСТРИН- ОСВОБОЖДАЮЩЕГО ПЕПТИДА В ОНКОЛОГИИ

*П.А. Король,
О.В. Щербина*

В обзоре литературы рассмотрена диагностическая роль семейства рецепторов бомбезина, которые сосредоточены на рецепторах гастрин-освобождающего пептида (GRPR), обладая чрезмерной экспрессией к различным видам рака. Радиомаркированные аналоги бомбезина являются перспективными тераностическими агентами для опухолей, экспрессирующих GRPR, что открывает возможности раннего выявления первичных опухолей и метастатических поражений с высокими показателями чувствительности и специфичности. В то же время необходимы дальнейшие перспективные клинические испытания для улучшения понимания связи между экспрессией GRPR и биологическим поведением различных раковых клеток.

Ключевые слова: гастрин-освобождающий пептид, бомбезин, тераностика, онкология.

DIAGNOSTIC ROLE OF GASTRIN-RELEASING PEPTIDE RECEPTORS IN ONCOLOGY

P. Korol, O. Shcherbina

Tumor receptor-targeted diagnostic imaging is an area of research that identifies a biomarker that is overexpressed on the surface of cancer cells and binds its ligand to carriers, allowing imaging of the tumor process. The success of this approach depends on the selectivity of the receptor for certain malignant cells, as well as on its ability to specifically bind to the target ligand. This review examines the diagnostic role of the bombesin family of receptors, which focus on gastrin-releasing peptide receptors (GRPR), which are overexpressed in various cancers.

For tumors expressing GRPR, the diagnostic informativeness of the detection of both primary tumor foci and metastases is high. The well-known concept of tumor heterogeneity has led to the development of bivalent prostate cancer - target peptides with the ability to target two receptors.

Radiolabeled bombesin analogues are promising theranostic agents for tumors that express GRPR, which opens the possibility of early detection of primary tumors and metastatic lesions with high sensitivity and specificity. At the same time, further forward-looking clinical trials are needed to improve understanding of the relationship between GRPR expression and the biological behavior of different cancer cells.

Key words: gastrin-releasing peptide receptors, bombesin, theranostic, oncology.