

СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МЕЧЕННЫХ ТЕХНЕЦИЕМ-99М ТАРГЕТНЫХ МОЛЕКУЛ DARPING3 В ДОЗИРОВКАХ 1000, 2000 И 3000 МКГ ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Брагина О.Д.^{1,2}, Чернов В.И.^{1,2}, Деев С.М.³, Зельчан Р.В.^{1,2}, Медведева А.А.¹,
Лукина Н.М.¹, Гольдберг В.Е.¹, Толмачев В.М.^{2,4}

1 – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». г. Томск, Россия.

2 – ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет». г. Томск, Россия.

3 – ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А.

Овчинникова Российской академии наук». г. Москва, Россия.

4 - Упсальский университет. г. Упсала, Швеция.

Цель исследования. Сравнение диагностической эффективности радиофармпрепарата «^{99m}Tc – DARPing3» в дозировках 1000, 2000 и 3000 мкг для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu у человека.

Материалы и методы. В исследование были включены 28 больных раком молочной железы (T1-4N0-2M0-1) до проведения системного лечения: 13 – с гиперэкспрессией HER2/neu; 15 – с отрицательной экспрессией маркера. Во всех случаях были выполнены морфологическое и иммуногистохимическое исследования, а также FISH анализ ткани первичной опухоли. Всем больным были проведены радионуклидные исследования в объеме планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ ОГК через 2, 4, 6 и 24 часов после введения препарата «^{99m}Tc – DARPing3» в дозировках 1000, 2000 и 3000 мкг.

Результаты. Период полувыведения меченого протеина из организма больного составил 3.5 часа для дозировки 1000 мкг; 3.8 ч – для 2000 мкг и 3.4 для 3000 мкг соответственно. Эффективная доза для 1000 мкг составила 0.011±0.001 мГр; для 2000 мкг – 0.012±0.006 и для 3000 мкг – 0.012±0.003. Абсорбционная доза в печени была значительно выше при использовании 1000 мкг протеина по сравнению с 2000 и 3000 мкг (p<0.005, Mann-Whitney U test). Более высокое соотношение опухоль/фон было статистически значимо выше на отметках 2, 4 и 6 часов при использовании дозировки 3000 мкг «^{99m}Tc – DARPing3» у больных с HER2-позитивными опухолями (p<0.005, Mann-Whitney U test).

Заключение. Клинические исследования препарата «^{99m}Tc – DARPing3» в дозировках 1000, 2000 и 3000 мкг продемонстрировали быструю элиминацию соединения из кровотока и его специфичность к опухолям молочной железы и гиперэкспрессией HER2/neu. Наиболее важным моментом работы является выявление положительной корреляции дозы протеина с аккумуляцией соединения в печени, что наглядно продемонстрировано при сравнении доз протеина 1000 и 3000 мкг. и ведению пациентов с депрессией после ОКС, методам визуализации патологического состояния.

Ключевые слова: рак молочной железы, радионуклидная диагностика, альтернативные каркасные белки, DARPing3, HER2/neu.

Контактный автор: Брагина О.Д., e-mail: bragina_od@mail.ru

Для цитирования: Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Лукина Н.М., Гольдберг В.Е., Толмачев В.М. Сравнение диагностической эффективности препарата на основе меченных технецием-99т таргетных молекул darping3 в дозировках 1000, 2000 и 3000 мкг для радионуклидной диагностики her2-позитивного рака молочной железы. REJR 2022; 12(2):104-112. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-104-112.

Статья получена: 05.09.21

Статья принята: 25.03.22

COMPARISON OF DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF THE RADIOPHARMACEUTICAL BASED ON TECHNETIUM-99M-LABELED TARGET MOLECULES DARPING3 IN DOSES OF 1000, 2000 AND 3000 MG FOR DIAGNOSIS OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER

Bragina O.D.^{1,2}, Chernov V.I.^{1,2}, Deyev S.M.³, Zelchan R.V.^{1,2}, Medvedeva A.A.¹,
Lukina N.M.¹, Goldberg V.E.¹, Tolmachev V.M.^{2,4}

1 - Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences Cancer Research institute. Tomsk, Russia.

2 - National Research Tomsk Polytechnic University. Tomsk, Russia.

3 - Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences. Moscow, Russia.

4 - Uppsala University. Uppsala, Sweden.

Purpose. Comparative analysis of the diagnostic efficacy of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc - DARPing3" in dosages of 1000, 2000 and 3000 µg for the diagnosis of breast cancer with HER2/neu overexpression in humans.

Material and methods. The study included 28 patients with breast cancer (T1-4N0-2M0) before systemic treatment: 13 – with HER2/neu overexpression; 15 – with negative expression. In all cases, morphological, immunohistochemical studies, as well as FISH analysis of the primary tumor were performed. All patients underwent radionuclide studies (planar scintigraphy and SPECT of chest) at 2, 4, 6 and 24 hours after injection of the ^{99m}Tc - DARPing3" in dosages of 1000, 2000 and 3000 µg.

Results. The half-life of the labeled protein from the blood was 3.5 hours for a dosage of 1000 µg; 3.8 h - for 2000 µg and 3.4 h – for 3000 µg. The effective dose for 1000 µg was 0.011 ± 0.001 mGy; for 2000 µg - 0.012 ± 0.006 mGy and for 3000 µg – 0.012±0.003 mGy. The liver absorption dose was significantly higher with 1000 µg of protein compared to 2000 and 3000 µg (p <0.005, Mann-Whitney U test). The tumor/background ratio was significantly higher at 2, 4 and 6 hours after injection of the 3000 µg «^{99m}Tc-DARPing3» in patients with HER2-positive tumors (p <0.005, Mann-Whitney U test).

Conclusion. Clinical studies of the drug ^{99m}Tc - DARPing3" at dosages of 1000, 2000 and 3000 µg demonstrated the rapid elimination from the bloodstream and its specificity for breast tumors with HER2/neu overexpression. The most important point of the work is the identification of a positive correlation of the protein dose with its accumulation in the liver, which was clearly demonstrated in comparison with 1000 and 3000 µg dose protein.

Keywords: breast cancer, radionuclide diagnostics, alternative scaffold proteins, DARPing3, HER2 / neu.

Corresponding author: Bragina O.D., e-mail: bragina_od@mail.ru

For citation: Bragina O.D., Chernov V.I., Deyev S.M., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lukina N.M., Goldberg V.E., Tolmachev V.M. Comparison of diagnostic efficiency of the radiopharmaceutical based on technetium-99m-labeled target molecules darping3 in doses of 1000, 2000 and 3000 µg for diagnosis of her2-positive breast cancer. REJR 2022; 12(2):104-112. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-104-112.

Received: 05.09.21

Accepted: 25.03.22

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu встречается у 15-20% больных раком молочной железы и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания [1]. Помимо этого, положительный статус HER2/neu в опухолевой ткани больных раком молочной железы является показанием для назначения специфической таргетной терапии, что требует назначения направленного (таргетного) лечения с использованием препаратов, применяемых как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапией [2, 3]. Избирательность таргетной терапии диктует необходимость тщательного отбора кандидатов. В настоящее время для определения статуса HER2/neu были разработаны несколько методик, оценивающих экспрессию маркера на уровне белка, ДНК и РНК. Наибольшее распространение среди них получили одобренные FDA иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и флуорисцентная гибридизация in situ (FISH). В связи с тем, что у каждой методики есть свои очевидные преимущества и недостатки, до сих пор нет единого мнения о том, какой метод лучше для оценки статуса HER2 при раке молочной железы [4].

В настоящее время для диагностики злокачественных образований изучаются таргетные радионуклидные методы, где в качестве «нацеливающего» модуля используется новый класс белковых молекул – альтернативные каркасные белки (АКБ) [5, 6]. Данная группа протеинов обладает оптимальными характеристиками для доставки радиоизотопа к опухолевой клетке и взаимодействия с «целевым» рецептором. Одним из представителей АКБ является синтетический протеин DARPInG3, к основным преимуществам которого относятся небольшой размер (14–20 кДа), стабильная структура, высокая специфичность и аффинность к антигену, а также значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экспрессией в бактериальных средах [7, 8].

Поскольку клинические данные для других альтернативных каркасных белков продемонстрировали, что масса введенного белка имеет сильное влияние на его биораспределение и специфичность, в настоящем исследовании использовались три дозировки протеина – 1000, 2000 и 3000 мкг [9, 10].

Цель исследования.

Проведение сравнительного анализа диагностической эффективности радиофармпрепарата «99mTc – DARPInG3» в дозировках 1000, 2000 и 3000 мкг для диагно-

стики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu у человека.

Материалы и методы.

Кодирующая последовательность DARPInG3 была синтезирована в лаборатории молекулярной онкологии Института биорганической химии им. Академика М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. Доза протеина DARPInG3 для клинического исследования у человека составила 1000, 2000 и 3000 мкг.

Клиническое исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04277338 и одобрено биоэтическим комитетом НИИ Онкологии Томского НИМЦ. В исследование были включены 28 больных раком молочной железы (T1-4N0-2M0) до проведения системного лечения: 13 – с гиперэкспрессией HER2/neu; 15 – с отрицательной экспрессией рецептора. 9 пациенткам проводилась инъекция препарата в дозировке 1000 мкг; 9 – 2000 мкг и 10 – 3000 мкг. Всеми пациентами до начала исследования было подписано добровольное информированное согласие с информацией о разглашении полученных сведений (п.3, статья 13 Федерального закона Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.).

Критериями включения в анализ являлись впервые диагностированный и морфологически верифицированный рак молочной железы (T1-4N0-3M0-1); общее состояние больных с оценкой по системе ECOG-ВОЗ 0-2 балла; подписанное информированное согласие пациента на участие в научном исследовании. Критерии исключения были представлены наличием выраженной анемии, лейкопении, тромбоцитопении, сепсиса, кахексии, тяжелой сопутствующей патологии, клаустрофобии; отказ от лечения.

На доклиническом этапе всем пациенткам с раком молочной железы был проведен стандартный алгоритм диагностических мероприятий, включающий общеклинические анализы, ЭКГ, ультразвуковое исследование молочных желез, регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости, маммографию, остеосцинтиграфию, компьютерную томографию органов грудной клетки и магнитно-резонансную томографию головного мозга по показаниям.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала первичной опухоли молочной железы проводилось по стандартным методикам, изучение материала выполнялось в отделении общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ТНИМЦ. Диагноз РМЖ устанавливался согласно «Гистологической класси-

Таблица №1. Оценка экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu по данным ИГХ-исследования согласно рекомендациям ASCO/CAP от 2018 года.

Характер окрашивания	Оценка в баллах	Оценка статуса HER2/neu
Отсутствие мембранного окрашивания или неполное, слабое/едва заметное мембранное окрашивание 10% или менее опухолевых клеток	0	Негативный
Неполное, слабое/едва заметное мембранное окрашивание более 10% опухолевых клеток	1	Негативный
Полное мембранное окрашивание более 10% опухолевых клеток от слабой до умеренной интенсивности	2	Неопределенный
Периферическое мембранное полное интенсивное окрашивание более 10% опухолевых клеток	3	Позитивный

кации опухолей молочной железы» (ВОЗ, 2019). Оценка экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu по данным ИГХ-исследования выполнялась согласно рекомендациям ASCO/CAP от 2018 года (табл. №1).

Всем пациенткам проводился FISH-анализ ткани первичной опухоли с использованием ДНК-зонда ERBB2 (17q12)/SE17 (Kreatech, США), оценка результата реакции выполнялась с помощью люминесцентного микроскопа Axiostar PLUS, Carl Zeiss (Герма-

ния). Положительными считались результаты теста при соотношении среднего количества копий гена ERBB2 и среднего числа центромер хромосомы 17 в клетке более 2,2.

Радионуклидные методы исследования. Приготовление препарата осуществлялось на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ [11, 12] в асептических условиях непосредственно перед введением по трикарбонильной методике с использованием набора «CRS Isolink» (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария) [13]. Очистка полученного соединения выполнялась с использованием очистительных колонок Sephadex G-25 M (GE Healthcare, Швеция). Радиохимические выход и чистота (РХВ и РХЧ) определялись с помощью тонкослойной радиохроматографии (ТСРХ); анализ хроматограмм проводился с использованием хроматографа Hitachi Chromaster HPLC systems с радиоактивным детектором. После очищения препарат разбавлялся до 10 мл стерильного 0,9% раствора NaCl, забирался через стерилизующий фильтр и медленно вводился пациенту внутривенно после измерения активности.

Сцинтиграфические исследования выполнялись на гамма-камере E.CAM 180 фирмы «Siemens» (Германия). Планарная сцинтиграфия в режиме «WholeBody» проводилась с использованием параллельных высокоразрешающих коллиматоров для энергии 140 КэВ в положении «лежа на спине» через 2, 4, 6 и 24 часа после введения со скоростью сканирования 12 см/мин. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) органов грудной клетки (ОГК) и верхнего этажа брюшной полости также выполнялась в положении «лежа на спине» че-

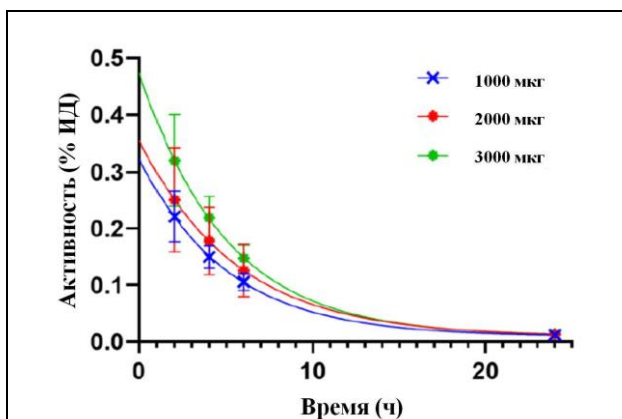


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. График.

Элиминация препарата «99mTc – DARPInG3» из кровотока у больных раком молочной железы при использовании дозировок 1000, 2000 и 3000 мкг.

Fig. 1. Graph.

Elimination of the «99mTc – DARPInG3» from the blood in patients with breast cancer using dosages of 1000, 2000 and 3000 µg.

рез 2, 4, 6 и 24 часа после введения препарата с записью 32 проекций (каждая проекция по 30 с) в матрицу 64x64 пикселя без аппаратного увеличения. В область исследования входили шея, аксиллярная область, грудная клетка и печень.

Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с использованием специализированного пакета программ E. Soft фирмы Siemens (Германия) с оценкой уровня аккумуляции препарата в основных органах и тканях путем обведения «зоны интереса» (ROI) на изображениях «Wholebody» в передней и задней проекциях. Биораспределение РФП было представлено в виде процента аккумуляции РФП в «зонах интереса» к показателю общего счета в обеих проекциях. Аккумуляции РФП изучалась в первичной опухоли молочной железы и симметричном участке противоположной молочной железы путем обведения «зоны интереса» (region of interesting — ROI) на аксиальных срезах с наилучшей визуализацией ($v=3,53 \text{ см}^3$). Выполнялся расчёт количественных показателей опухоль/фон.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета

программ STATISTICA 10.0 for Windows с использованием непараметрического метода Манна-Уитни. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным в том случае, если вероятность их тождества была меньше 5% ($p<0,05$). Для подсчета дозы абсорбции РФП использовалась программа OLINDA/EXM. 1.1 с применением фантома «взрослой женщины».

Результаты исследования и их обсуждение.

Радиохимический выход и радиохимическая чистота соединения составили $83\pm 9\%$ и 98% соответственно. Средняя активность соединения перед введением пациентом составила $287\pm 170 \text{ МБк}$.

Период полувыведения меченого протеина из организма больного составил 3.5 часа для дозировки 1000 мкг; 3.8 ч – для 2000 мкг и 3.4 для 3000 мкг соответственно (рис. 1).

Наибольший захват нормальными органами отмечался печенью и почками на всех временных отрезках. Умеренная активность соединения была выявлена в молочной железе, тонком кишечнике и легких. Обращает на себя внимание практически двух

Таблица №2. Наибольший захват ^{99m}Tc нормальными органами на планарной сцинтиграфии после введения препарата « $^{99m}\text{Tc} - \text{DARPinG3}$ » в дозировках 1000, 2000 и 3000 мкг (результаты представлены как %/ИД/орган).

Органы	Молочная железа	Тонкий кишечник	Почки	Печень	Легкие
2 часа после введения					
1000 мкг	$2,1 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,6$	24 ± 5	11 ± 2	$2,4 \pm 0,6$
2000 мкг	$2,4 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,5$	28 ± 6	6 ± 2	$2,4 \pm 0,7$
3000 мкг	$2,4 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,6$	29 ± 11	5 ± 2	$2,7 \pm 0,9$
4 часа после введения					
1000 мкг	$2,1 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,4$	22 ± 5	12 ± 4	$2,2 \pm 0,5$
2000 мкг	$2,0 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,4$	28 ± 6	6 ± 2	$2,2 \pm 0,7$
3000 мкг	$2,1 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,6$	29 ± 11	5 ± 2	$2,2 \pm 0,6$
6 часов после введения					
1000 мкг	$2,3 \pm 1,1$	$2,1 \pm 0,8$	24 ± 5	10 ± 3	$1,9 \pm 0,6$
2000 мкг	$1,8 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,6$	28 ± 6	6 ± 2	$2,0 \pm 0,6$
3000 мкг	$1,9 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,4$	29 ± 11	4 ± 1	$2,0 \pm 0,4$
24 часа после введения					
1000 мкг	$1,7 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,4$	21 ± 5	9 ± 3	$1,9 \pm 0,5$
2000 мкг	$1,7 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,5$	21 ± 5	5 ± 2	$1,8 \pm 0,6$
3000 мкг	$1,6 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,6$	26 ± 12	4 ± 2	$1,6 \pm 0,4$

Таблица №3. Распределение препарата «^{99m}Tc – DАRPinG3» при использовании дозировок 1000, 2000 и 3000 мкг в органах и тканях у больных раком молочной железы.

Референсные органы	Абсорбционная доза (мГр)		
	1000 мкг	2000 мкг	3000 мкг
Надпочечники	0.031±0.007	0.031±0.007	0.032±0.002
Головной мозг	0.0010±0.0004	0.0011±0.0002	0.0012±0.0001
Молочная железа	0.008±0.002	0.007±0.001	0.008±0.001
Желчный пузырь	0.017±0.003	0.015±0.004	0.014±0.002
Нижняя стенка толстой кишки	0.005±0.001	0.006±0.003	0.006±0.001
Тонкая кишка	0.0076±0.0010	0.009±0.004	0.009±0.002
Желудок	0.006±0.0008	0.006±0.001	0.007±0.002
Верхняя стенка толстой кишки	0.007±0.001	0.008±0.003	0.009±0.002
Сердце	0.004±0.001	0.004±0.001	0.0042±0.0007
Почки	0.10±0.02	0.10±0.03	0.13±0.05
Печень	0.016±0.003	0.011±0.003	0.010±0.0008
Легкие	0.005±0.001	0.005±0.001	0.006±0.001
Яичники	0.014±0.005	0.014±0.008	0.013±0.003
Поджелудочная железа	0.012±0.001	0.013±0.003	0.016±0.004
Мышцы	0.0024±0.0005	0.003±0.001	0.0028±0.0007
Красный костный мозг	0.0033±0.0007	0.004±0.001	0.004±0.001
Остеогенные клетки	0.006±0.002	0.006±0.002	0.007±0.001
Кожа	0.0014±0.0004	0.0015±0.0003	0.0017±0.0003
Селезенка	0.010±0.001	0.010±0.003	0.012±0.004
Тимус	0.006±0.001	0.007±0.003	0.0068±0.0002
Щитовидная железа	0.017±0.003	0.018±0.005	0.022±0.005
Мочевой пузырь	0.013±0.007	0.014±0.009	0.019±0.007
Матка	0.008±0.002	0.055±0.01	0.009±0.003
Все тело	0.004±0.001	0.004±0.001	0.004±0.001
Эквивалентная эффективная доза (мЗв/МБк)	0.017±0.002	0.020±0.012	0.019±0.005
Эффективная доза (мЗв/МБк)	0.011±0.001	0.012±0.006	0.012±0.003

кратное снижение аккумуляции препарата в печени при увеличении дозы протеина DARPinG3 до 3000 мкг, особенно на отметках 2, 4 и 6 часов после введения ($p < 0.005$, Mann-Whitney U test). Результаты представлены в таблице №2.

Органом с наибольшей абсорбцией препарата «99mTc – DARPinG3» являлись почки независимо от дозы протеина (0.10 ± 0.02 , 0.10 ± 0.03 и 0.13 ± 0.05 мГр соответственно). Умеренная аккумуляция определялась в надпочечниках (0.031 ± 0.007 , 0.031 ± 0.007 и 0.032 ± 0.002 мГр), желчном пузыре (0.017 ± 0.003 , 0.015 ± 0.004 и 0.014 ± 0.002 мГр), печени (0.016 ± 0.003 , 0.011 ± 0.003 и 0.010 ± 0.0008 мГр) и щитовидной железе (0.017 ± 0.003 , 0.018 ± 0.005 и 0.022 ± 0.005 мГр). Наименьшее накопление изучаемого препарата отмечалось в головном мозге (0.0010 ± 0.0004 , 0.0011 ± 0.0002 и 0.0012 ± 0.0001 мГр) и мышцах (0.0024 ± 0.0005 , 0.003 ± 0.001 и 0.0028 ± 0.0007 мГр). Эффективная доза для дозы 1000 мкг составила 0.011 ± 0.001 ; для 2000 мкг – 0.012 ± 0.006 и для 3000 мкг – 0.012 ± 0.003 мГр (табл. №3). Абсорбционная доза в печени была значительно выше при использовании 1000 мкг протеина по сравнению с 2000 мкг и 3000 мкг протеина ($p < 0.005$, Mann-Whitney U test).

При использовании всех дозировок опухоли молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu визуализировались на всех точках, опухоли с отрицательной экспрессией маркера не обнаруживались на 24-часовой временной отметке. Соотношение опухоль/фон было значительно выше на отметке 2 и 4 часа после введения препарата «99mTc – DARPinG3» у больных с HER2-позитивными опухолями по сравнению с контрольной группой при использовании дозировок 1000 и 2000 мкг протеина ($p < 0.005$, Mann-Whitney U test). Применение дозы препарата 3000 мкг статистически достоверно позволяло дифференцировать опухоли молочной железы по статусу HER2/neu на отрезках 2, 4 и 6 часов ($p < 0.005$, Mann-Whitney U test).

Заключение.

Клинические исследования препарата «99mTc – DARPinG3» в дозировках 1000, 2000 и 3000 мкг продемонстрировали быструю элиминацию соединения из кровотока и эффективные дозы (0.011 ± 0.001 , 0.012 ± 0.006 и 0.012 ± 0.003 мЗв/МБк соответственно), сопоставимые с показателями, полученными при исследовании меченных различными изотопами других представителей альтернативных каркасных белков. Настоящий анализ также продемонстрировал статистически значимые

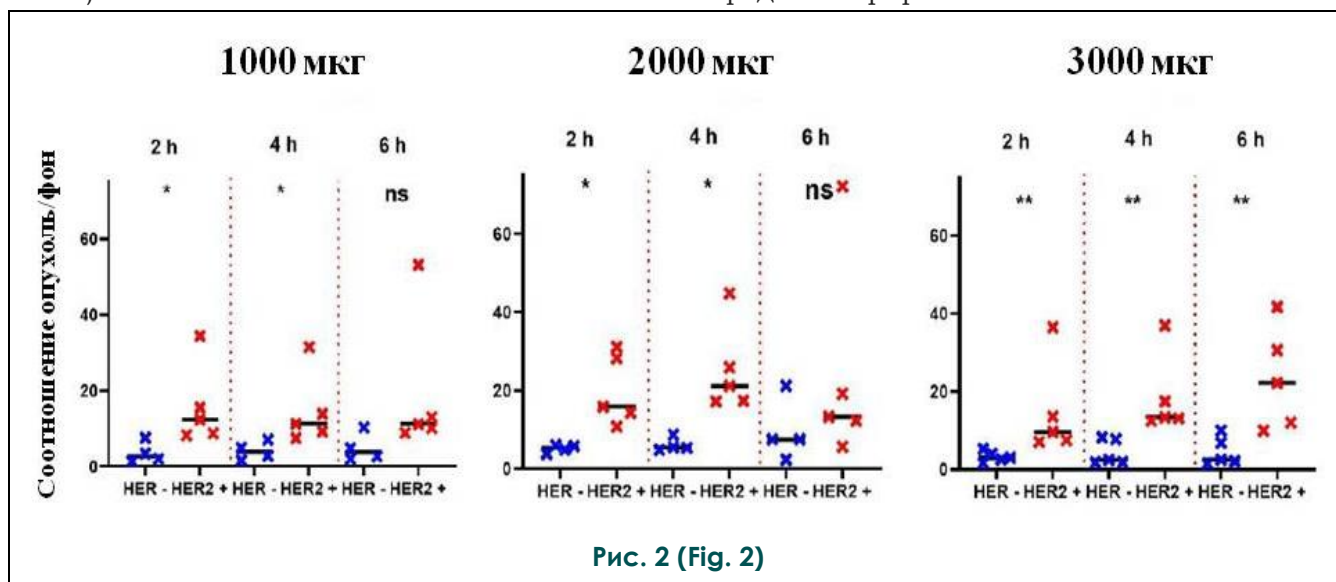


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Графики.

Накопление препарата «99mTc – DARPinG3» в дозировках 1000, 2000 и 3000 мкг в первичной опухоли больных HER2-позитивным и HER2-негативным раком молочных желез через 2, 4 и 6 часов после введения.

Fig. 2. Graphs.

Accumulation of the «99mTc – DARPinG3» in dosages of 1000, 2000 and 3000 µg in the primary tumor of patients with HER2-positive and HER2-negative breast cancer 2, 4 and 6 hours after injection.

различия в аккумуляции меченого протеина в опухолях молочной железы с различной экспрессией рецептора эпидермального роста HER2/neu. Так наибольшее накопление отмечалось у больных с HER2-позитивными опухолями по сравнению с группой контроля, имеющей отрицательные значения данного маркера ($p < 0.05$, Mann-Whitney test). Существенным моментом данной работы является положительная корреляция дозы протеина с аккумуляцией « $^{99m}\text{Tc} - \text{DARPinG3}$ » в печени, что может являться существенным дополнением в диагностический алгоритм доклинического этапа и позволит расширить возможности выявления опухолевых очагов в данной анатомической области. Аналогично с работой по изучению препарата « $^{99m}\text{Tc} - \text{ADAPT6}$ » [14, 15], проведенной ранее на базе отделения радионуклидной диагностики

НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с Томским политехническим и Упсальским университетом, выполненное исследование показывает зависимость результатов от дозы белка и необходимость ее подбора для адекватного клинического использования у больных раком молочной железы.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования соглашение № 075-15-2019-1925 по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход». Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

- Zavyalova M., Vtorushin S., Telegina N., Krakhmal N., Savelieva O., Tashireva L. et al. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. *Experimental Oncology*. 2016; 38 (2): 122-127.
- Wolff A. C., Hammond M. E. H., Hicks D. G., Dowsett M., McShane L. M. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3997-4013. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984
- Bartley A.N., Washington M.K., Ventura C.B., Ismaila N., Colasacco C. et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017; 35:446-464. DOI: 10.5858/arpa.2016-0331-CP
- Furrer D., Sanschagrin F., Jabod S., Diorio C. Advantages and disadvantages of technologies for HER2 testing in breast cancer specimens. *Am J Clin Pathol*. 2015; 144. (5): 686-703. doi: 10.1309/AJCP41TCBUEVDQC.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Ларькина М.С. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 125-133. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-125-133>.
- Krasniqi A., D'Huyvetter M., Devoogdt N., Frejd F. Y., Sorensen J. et al. Same-Day Imaging Using Small Proteins: Clinical Experience and Translational Prospects in Oncology. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018; 59: 885-891. DOI: 10.2967/jnumed.117.199901.
- Shilova O.N., Deyev S.M. DARPins: Promising Scaffolds for Theranostics. *Acta Nature*. 2019; 11 (1): 42-53. doi: 10.32607/20758251-2019-11-4-42-53.
- Skuridin V., Stasyuk E., Bragina O., Usubov M., Chernov V., Larkina M. et al Development of radiopharmaceutical based on mini-antibody for early cancer detection. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016; 43 (Supl. 1): P. 465-465.
- Sandström M., Lindskog K., Velikyán I., Wennborg A., Feldwisch J. et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 Affibody molecule $^{68}\text{Ga} - \text{ABY-025}$ in breast cancer patients. *J Nucl Med*. 2016; 57: 867-871. DOI: 10.2967/jnumed.115.169342
- Bragina O., von Witting E., Garousi J., Zelchan R., Sandström M. et al. Phase I study of $^{99m}\text{Tc} - \text{ADAPT6}$, a scaffold protein-based probe for visualization of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021; 42 (4): 493-499. doi: 10.2967/jnumed.120.248799
- Chernov V., Sinilkin I., Choynzonov E., Chijevskaya S., Titskaya A., Zelchan R et al. Comparative evaluation on ^{99m}Tc -fitan nanocolloids for sentinel lymph nodes visualisation in patients with cancer of larynx and hypopharynx. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015; 42 (S1): 704-704.
- Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Чернов В.И., Юсубов М.С. и др. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченных ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her2/neu. *Бюллетень Сибирской Медицины*. 2017; 16 (3): 25-33. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-25-33>
- Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Garbukov E., Vorobyeva A. et al. Phase I trial of $^{99m}\text{Tc} - (\text{HE})3 - \text{G3}$, a DARPin-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021; 12, 2021. jnumed.121.262542; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542>.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М. и пр. Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием- ^{99m}Tc таргетных молекул: первый опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1); 23-30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>

15. Брагина О.Д., Чернов В.И., Таширева Л.А., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Лукина Н.М., Гольдберг В.Е., Толмачев В.М. Определение наиболее информативных прогностических параметров для оценки статуса рецептора

эпидермального фактора роста HER2/neu у больных раком молочной железы при использовании таргетного радионуклидного препарата «99mTc-ADAPT6». *Вопросы онкологии.* 2021; 67 (3): 368-373. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-368-373>.

References:

1. Zavyalova M., Vtorushin S., Telegina N., Krakhmal N., Savelieva O., Tashireva L. et al. *Experimental Oncology.* 2016; 38 (2): 122-127.
2. Wolff A. C., Hammond M. E. H., Hicks D. G., Dowsett M., McShane L. M. et.al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3997-4013. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984
3. Bartley A.N., Washington M.K., Ventura C.B., Ismaila N., Colasacco C. et.al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017; 35:446-464. DOI: 10.5858/arpa.2016-0331-CP
4. Furrer D., Sanschagrin F., Jabod S., Diorio C. Advantages and disadvantages of technologies for HER2 testing in breast cancer specimens. *Am J Clin Pathol.* 2015; 144. (5): 686-703. doi: 10.1309/AJCPT41TCBUEVDQC.
5. Bragina O.D., Chernov V.I., Zeltchan R.V., Sinilkin I. G., Medvedeva A.A., Larkina M.S. Alternative scaffolds in radio-nuclide diagnosis of malignancies. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019; 18 (3): 125-133 <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-125-133> (in Russian).
6. Krasniqi A., D'Huyvetter M., Devoogdt N., Frejd F. Y., Sorensen J. et.al. Same-Day Imaging Using Small Proteins: Clinical Experience and Translational Prospects in Oncology. *Journal of Nuclear Medicine.* 2018; 59: 885-891. DOI: 10.2967/jnumed.117.199901.
7. Shilova O.N., Deyev S.M. DARPins: Promising Scaffolds for Theranostics. *Acta Nature.* 2019; 11 (1): 42-53. doi: 10.32607/20758251-2019-11-4-42-53.
8. Skuridin V., Stasyuk E., Bragina O., Usubov M., Chernov V., Larkina M. et al Development of radiopharmaceutical based on mini-antibody for early cancer detection. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2016; 43 (Supl. 1): P. 465-465.
9. Sandström M., Lindskog K., Velikyan I., Wennborg A., Feldwisch J. et.al. Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 Affibody molecule 68Ga-ABY-025 in breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2016; 57: 867 -871. DOI:

- 10.2967/jnumed.115.169342
10. Bragina O., von Witting E., Garousi J., Zelchan R., Sandström M. et.al. Phase I study of 99mTc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2021; 42 (4): 493-499. doi: 10.2967/jnumed.120.248799
11. Chernov V., Sinilkin I., Choynzonov E., Chijevskaya S., Titskaya A., Zelchan R et.al. Comparative evaluation on 99mTc-fitat nanocolloids for sentinel lymph nodes visualisation in patients with cancer of larynx and hypopharynx. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2015; 42 (S1): 704-704.
12. Bragina O.D., Larkina M.S., Stasyuk E.S., Chernov V.I., Yusubov M.S. et al. Development of highly specific radiochemical compounds based on 99m Tc-labeled recombinant molecules for targeted imaging of cells overexpressing Her-2/neu. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (3): 22-33 <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-1-220-231> (in Russian).
13. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Garbukov E., Vorobyeva A. et al. Phase I trial of 99mTc-(HE)3-G3, a DARPIn-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2021; 12, 2021. [jnumed.121.262542](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542); DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542>.
14. Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukhov E.Yu., Doroshenko A.V., Vorobyeva A.G., Orlova A.M. et al. Possibilities of radio-nuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer using technetium-99m-labeled target molecules: the first experience of clinical use. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021; 20 (1): 23-30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30> (in Russian).
15. Bragina O.D., Chernov V.I., Tashireva L.A., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lukina N.M., Goldberg V.E., Tolmachev V.M. Determination of the most informative prognostic parameters for assessing the status of the epidermal growth factor receptor Her2/neu in the primary tumor in breast cancer patients using the targeted radiopharmaceutical «99mTc-ADAPT6». *Problems of oncology.* 2021; 67 (3): 368-373. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-368-373> (in Russian).