

Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения

Брагина О.Д.^{1,2}, Чернов В.И.^{1,2}, Гарбуков Е.Ю.¹, Дорошенко А.В.¹, Воробьева А.Г.^{2,3}, Орлова А.М.^{2,3}, Толмачев В.М.^{2,3}

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

² Научно-исследовательский центр (НИЦ) «Онкотерапевтика»,
Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

³ Уппсальский университет
Швеция, 75237, г. Уппсала, Segerstedthuset, Dag Hammarskjölds väg 7

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Главной целью определения статуса Her2/neu в клинической практике прежде всего является измерение показаний для назначения таргетной терапии. Основными методами выявления статуса Her2/neu являются иммуногистохимический метод и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Несмотря на распространенность, они имеют ряд существенных недостатков. В течение последних нескольких лет большое распространение приобретает радионуклидная диагностика с использованием нового класса альтернативных каркасных белков, отвечающих всем требованиям для оптимальной доставки радионуклида к опухолевым клеткам.

Цель. Изучение возможности клинического использования радиофармацевтического препарата на основе меченных технецием-99m адресных молекул для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu у человека.

Материалы и методы. В исследование включены 11 больных раком молочной железы ($T_{1-4}N_{0-2}M_0$) до проведения системной терапии: пять человек с гиперэкспрессией Her2/neu; у шестерых экспрессия маркера выявлена не была. Во всех случаях выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование. При наличии значения Her2/neu 2+ проводился FISH-анализ. Препарат готовился непосредственно перед манипуляцией, после чего медленно внутривенно вводился пациенту. Сцинтиграфические исследования в режиме WholeBody и однофотонная эмиссионная компьютерная томография органов грудной клетки выполнялись через 2, 4, 6 и 24 ч после введения.

Результаты. Показатели радиохимического выхода, радиохимической чистоты и активности препарата непосредственно перед введением составили $(80 \pm 4)\%$, $(98 \pm 1)\%$ и $(434 \pm 19,5)$ МБк соответственно. Наибольший захват нормальными органами отмечался на временном отрезке в 6 ч в почках; умеренная активность – в печени и легких на том же временном промежутке. Изучение доз абсорбции препарата показало, что органом с наибольшей абсорбцией изучаемого соединения являлись почки; значительная аккумуляция определялась также в надпочечниках, желчном пузыре, печени, поджелудочной железе и селезенке. Наименьшее накопление изучаемого препарата отмечалось в головном мозге $(0,001 \pm 0,000)$ мГр и коже $(0,001 \pm 0,000)$ мГр. Эффективная доза при этом составила $(0,009 \pm 0,002)$ мГр. Различия между опухолями с положительной и отрицательной экспрессией Her2-neu было выявлено на всех временных точках. Наилучший показатель при этом определялся через 2 ч инъекции препарата ($p < 0,05$).

✉ Брагина Ольга Дмитриевна, e-mail: bragina_od@mail.ru.

Заключение. На основании полученных результатов можно свидетельствовать о том, что исследуемый радиофармацевтический препарат возможно рассматривать в качестве нового дополнительного метода диагностики Her2-позитивных опухолей молочной железы.

Ключевые слова: альтернативные каркасные белки, радионуклидная диагностика, Her2/neu, рак молочной железы, таргетная терапия.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход» (соглашение № 075-15-2019-1925).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 9 от 01.09.2020).

Для цитирования: Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М., Толмачев В.М. Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 23–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>.

Possibilities of radionuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer using technetium-99m-labeled target molecules: the first experience of clinical use

Bragina O.D.^{1,2}, Chernov V.I.^{1,2}, Garbukov E.Yu.¹, Doroshenko A.V.¹, Vorobyeva A.G.^{2,3}, Orlova A.M.^{2,3}, Tolmachev V.M.^{2,3}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of the Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

² “Oncoteranostika” Research Center, National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU) 30, Lenina Av., 634050, Tomsk, Russian Federation

³ Uppsala University 7, Dag Hammarskjölds väg, Segerstedthuset, Uppsala, 75237, Sweden

ABSTRACT

Background. The main purpose of the Her2/neu status determination in clinical practice is to determine the indications for the appointment of targeted therapy. The main methods for detecting the Her2/neu status are the immunohistochemical method (IHC) and the fluorescence *in situ* hybridization (FISH); however, despite their widespread use, they have a number of significant disadvantages. Over the past few years, radionuclide diagnostics using a new class of alternative scaffold proteins that meet all the requirements for optimal delivery of radionuclides to tumor cells has become widespread.

Aim. To study the possibility of clinical use of a radiopharmaceutical based on technetium-99m-labeled target molecules for the diagnosis of breast cancer with the Her2/neu overexpression in humans.

Materials and methods. The study included 11 patients with breast cancer ($T_{1-4}N_{0-2}M_0$) before systemic therapy: 5 with Her2/neu overexpression; expression of the marker was not detected in 6. In all cases, morphological and immunohistochemical studies were performed. In case of Her2/neu 2+, FISH analysis was performed. The radiopharmaceutical was prepared immediately before administration, after which it was slowly injected intravenously into the patient. Scintigraphic studies in the “WholeBody” mode and SPECT of the chest organs were performed 2, 4, 6 and 24 hours after injection.

Results. Radiochemical yield, radiochemical purity and activity before administration were $(80 \pm 4)\%$, $(98 \pm 1)\%$ and (434 ± 19.5) MBq, respectively. The greatest uptake by normal organs was observed at a time interval of 6 hours in the kidneys and at a moderate activity in the liver and lungs at the same time interval. The organ with the highest absorbed dose was the kidneys; significant accumulation was also detected in the adrenal glands, gallbladder, liver, pancreas and spleen. The smallest accu-

mulation of the studied drug was observed in the brain (0.001 ± 0.000) mGy and skin (0.001 ± 0.000) mGy. The effective dose was (0.009 ± 0.002) mGy. The difference between tumors with positive and negative Her2-neu expression was found at all time points. In this case, the best indicator was determined after 2 hours of drug injection ($p < 0.05$).

Conclusion. Based on the results obtained, it can be indicated that the investigated radiopharmaceutical can be considered as a new additional method for the diagnosis of Her2-positive breast tumors.

Key words: alternative scaffold proteins, radionuclide diagnostics, Her2/neu, breast cancer, targeted therapy.

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

Source of financing. The work was carried out within the framework of the Ministry of Science and Higher Education grant on the topic of “Development of targeted molecules based on scaffold proteins for the diagnosis and therapy of malignant neoplasms: theranostic approach” (Agreement No. 075-15-2019-1925).

Conformity with the principles of ethics. The patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Bioethical Committee of the Cancer Research Institute of the TNRMС (Protocol No. 9 of 01.09.2020).

For citation: Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukov E.Yu., Doroshenko A.V., Vorobyeva A.G., Orlova A.M., Tolmachev V.M. Possibilities of radionuclide 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>.

ВВЕДЕНИЕ

Рецепторы семейства эпидермального фактора роста EGFR (ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4) играют важную роль в функционировании нормальных и опухолевых клеток, отвечая за процессы клеточного деления, дифференцировки, пролиферации, миграции и апоптоза [1, 2]. Основное внимание исследователей уделяется изучению одного из представителей семейства EGF – рецептора эпидермального фактора роста 2 (Her2/neu), гиперэкспрессия которого выявляется в 15–20% случаев инвазивного рака молочной железы и характеризуется неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением опухолевого процесса [3, 4].

Установление статуса Her2/neu в клинической практике прежде всего необходимо для определения показаний для назначения таргетной терапии с применением таких препаратов, как трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтамзин в сочетании с химиотерапией или в монорежиме, что значительно улучшает показатели выживаемости у больных с гиперэкспрессией данного маркера [5, 6]. К основным методам диагностики статуса Her2/neu относят иммуногистохимический метод и флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH). Существенными недостатками указанных методик являются невозможность выполнения исследования *in vivo* с определением распространенности опухолевого процесса; оценка случаев, связанных с гетерогенностью экспрессии рецептора Her2/neu в опухолевой ткани;

необходимость выполнения инвазивных процедур (биопсия и (или) хирургическое вмешательство), а также возможные различия экспрессии маркера в основном опухолевом и метастатических очагах [7, 8].

Продолжающийся поиск новых эффективных агентов способствовал разработке молекулярных конструкций, альтернативных связывающим доменам антител и обладающих такими характеристиками, как специфическое связывание исключительно с «таргетным» антигеном, отсутствие иммуногенности, стабильность и возможность быстрой химической модификации в ходе проведения исследований [9]. В течение последних нескольких лет большое распространение приобретает новый класс альтернативных каркасных белков (скаффолды), отвечающих всем требованиям для оптимальной доставки радионуклида к опухолевым клеткам [10]. К несомненным преимуществам данных конструкций относятся значительно меньшие размеры по сравнению со стандартным антителом, стабильная структура, дополнительная функционализация и экспрессия в бактериальной системе, высокая термостабильность, а также возможность прямого химического синтеза [11].

В настоящее время для диагностики злокачественных образований все большее распространение получают таргетные радионуклидные методы, обладающие высокой специфичностью к различным молекулярным мишеням, расположенным на поверхности мембран опухолевых клеток и позволяющим визуализировать очаги различных размеров

(основной опухолевой узел и метастатические очаги) [12]. До недавнего времени в качестве основного компонента радиоиммуноконъюгата использовались моноклональные антитела (мкАТ) [13].

Однако результаты исследований с применением мкАТ не оправдали возложенных на них ожиданий и выявили ряд особенностей, существенно ограничивающих их использование в клинической практике. При тщательном изучении оказалось, что мкАТ обладают значительно сниженной эффективностью взаимодействия с антигеном, неоптимальными фармакологическими свойствами, медленным распределением в организме, плохим проникновением в ткани и выведением почками (из-за высокой молекулярной массы 150 кДа) [14]. К наиболее существенному недостатку относится высокая иммуногенность применяемых мышинных мкАТ, что в ответ на их введение приводит к образованию нейтрализующих антител и, соответственно, к возникновению гипериммунных реакций и снижению эффективности лечения [15]. Стало очевидным, что для клинического применения необходимо кардинальное видоизменение мкАТ, включающее коррекцию размеров, аффинности, валентности и пр. [16, 17].

Одним из представителей альтернативных каркасных являются ADAPT6, представляющие собой альбумин-связывающие домены стрептококкового протеина G и имеющие небольшие размеры (46–59 аминокислотных остатков, молекулярная масса 5–7 кДа). На этапе доклинических исследований было продемонстрировано, что меченный различными радионуклидами ADAPT6 показывает высокое контрастное изображение Her2-позитивных опухолей у ксенографтов мышей всего через несколько часов после введения [18, 19].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности клинического использования радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc -ADAPT6 для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu у человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование было зарегистрировано (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03991260) и одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. В него включены 11 больных раком молочной железы ($T_{1-4}N_{0-2}M_0$) до проведения системной химио- или таргетной терапии: у пяти человек выявлена гиперэкспрессия Her2/neu, у шестерых экспрессия маркера выявлена не была. Средний возраст пациенток составил ($50,7 \pm 2,3$) лет. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие с информацией о раз-

глашении полученных сведений (п. 3 ст. 13 Федерального закона Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011).

Критериями включения в исследование являлись следующие параметры: впервые диагностированный и морфологически верифицированный рак молочной железы ($T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$); общее состояние больных с оценкой по системе ЕСОС-ВОЗ 0–2 балла; подписанное информированное согласие пациента на участие в научном исследовании. Критерии исключения представлены наличием выраженной анемии, лейкопении, тромбоцитопении, сепсиса, кахексии, тяжелой сопутствующей патологии, клаустрофобии; отказ от лечения.

Все больные находились под динамическим наблюдением в течение 48 ч после введения радиофармпрепарата (РФП) с оценкой жалоб, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и температуры тела в различные временные интервалы (до введения препарата, через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после инъекции). Также всем больным выполнялись лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови и общий анализ мочи до введения исследуемого соединения, через 48 ч и 7 сут) в условиях лаборатории НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Морфологические методы исследования. Во всех случаях выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала первичной опухоли по стандартным методикам в условиях лаборатории общей и молекулярной патологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Диагноз «рак молочной железы» устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (Всемирная организация здравоохранения, 2019). Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала проводилось с использованием антител фирмы Dako (США) к онкопротеину c-erbB-2 (рабочее разведение 1 : 500, кроличьи). При оценке результатов негативными считались случаи с отсутствием окрашивания или со слабым, прерывистым мембранным окрашиванием (категории 0 и 1+), положительными – случаи с сильным окрашиванием всей цитоплазматической мембраны более 10% опухолевых клеток (категории 3+). При наличии от слабого до умеренного окрашивания всей цитоплазматической мембраны более 10% опухолевых клеток (категории 2+) всем пациенткам выполнялся FISH-анализ.

FISH-анализ выполнялся с использованием ДНК-зонда ERBB2(17q12)/SE17 (Kreatech, США), оценка результата реакции проводилась с помощью люминесцентного микроскопа Axiostar PLUS (Carl

Zeiss, Германия). Положительными считались результаты теста при соотношении среднего количества копий гена *Her2/neu* и среднего числа центромер хромосомы 17 в клетке более 2,2.

Радионуклидные методы исследования. Препарат готовился непосредственно перед введением в отделение радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ по трикарбонильной методике с использованием набора CRS Isolink (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария) [20].

Для достижения целей в асептических условиях в набор CRS Isolink (2,9 мг натрия тетрабората декагидрата, 7,8 мг натрия карбоната, 4,5 мг динатрия боранокarbonата и 9,0 мг калия натрия тартрата тетрагидрата) добавляли 500 мкл (2 ГБк) элюата $^{99m}\text{TcO}^4$ и инкубировали в течение 30 мин при температуре 100 °С. После чего 500 мкл трикарбонильного технеция добавляли к 500 мкг ADAPT6 и инкубировали при температуре 50 °С в течение 60 мин. Очистка полученного соединения от белковых примесей и не связавшихся с технецием молекул ADAPT6 проводилась с использованием очистительных колонок NAP-5 (GE Healthcare, Швеция). Радиохимические выход и чистота определялись с помощью тонкослойной радиохроматографии. Анализ хроматограмм проводился с использованием хроматографа Hitachi Chromaster HPLC systems (Япония) с радиоактивным детектором. Полученный после очищения препарат разбавлялся в 10 мл стерильного 0,9%-го раствора NaCl, забирался через стерилизующий фильтр и после измерения активности медленно вводился пациенту внутривенно.

Сцинтиграфия в режиме WholeBody. Сцинтиграфические исследования выполнялись на гамма-камере e.cam 180 (Siemens, Германия) в режиме WholeBody с использованием параллельных высоко-разрешающих коллиматоров для энергии 140 КэВ в положении «лежа на спине» через 2, 4, 6 и 24 ч после введения со скоростью сканирования 12 см/мин.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография также выполнялась пациентам в положении «лежа на спине» через 2, 4, 6 и 24 ч после введения препарата, поле зрения при котором входили шея, аксиллярная область и грудная клетка до уровня бифуркации трахеи. Проводилась запись 32 проекций (каждая проекция по 30 с) в матрицу 64 × 64 пикселя без аппаратного увеличения.

Обработка данных и используемые показатели. При выполнении исследования полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с использованием специализированного пакета программ E.Soft (Siemens, Германия), при этом изу-

чался уровень 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 его аккумуляции в «зонах интереса» к показателю общего счета в обеих проекциях.

Также выполнялась оценка характера накопления РФП в исследуемой области: симметричность, интенсивность, однородность накопления; наличие и численность очаговых включений индикатора в исследуемом органе, регионарных лимфоузлах (патологическим считались асимметричные участки гиперфиксации РФП); наличие других очагов патологического включения РФП в пределах исследуемой области. Кроме этого, в исследуемых группах рассчитывался количественный показатель опухоль/фон, отражающий степень аккумуляции препарата в патологическом очаге по сравнению с интактными тканями. Оценка показателя производилась путем обведения ROI опухоли на аксиальных срезах с наилучшей визуализацией последней; в качестве «фона» использовались симметричные «зоны интереса» контрлатеральной молочной железы.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows с применением 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 И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного анализа, показатели радиохимического выхода, радиохимической чистоты и активности препарата непосредственно перед введением составили $(80 \pm 4)\%$, $(98 \pm 1)\%$ и $(434 \pm 19,5)$ МБк соответственно. Во время проведения исследования, а также за период наблюдения за пациентами никаких жалоб, изменений ЧСС, АД и температуры выявлено не было. Изменений в показателях крови и мочи также не определялись.

Наибольший захват нормальными органами отмечался на временном отрезке в 6 ч в почках $((32 \pm 9)\%/ИД/орган)$. Умеренная активность соединения отмечалась в печени $((2,6 \pm 0,8) \%/ИД/орган)$ и легких $((2,0 \pm 0,6) \%/ИД/орган)$ на том же временном промежутке; наименьшая – в тонком кишечнике на двух часах после введения $((0,9 \pm 0,3) \%/ИД/орган)$. Полученные результаты представлены на рис. 1 и в табл. 1.

Таблица 1

Наибольший захват ^{99m} Tc нормальными органами на планарной сцинтиграфии после введения ^{99m} Tc-ADAPT6, %ИД/орган				
Орган	Срок после введения			
	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
Почки	27 ± 10	31 ± 12	32 ± 9	29 ± 10
Легкие	3,3 ± 0,8	2,5 ± 0,8	2,0 ± 0,6	1,4 ± 0,8
Печень	3,2 ± 1,1	2,2 ± 1,1	2,6 ± 0,8	2,4 ± 1,0
Тонкий кишечник	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,6 ± 0,2

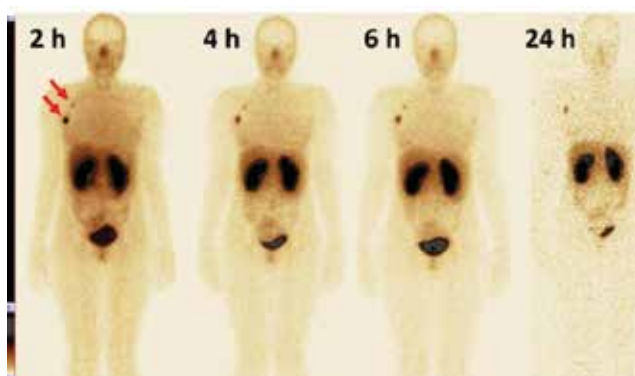


Рис. 1. Распределение препарата ^{99m}Tc-ADAPT6 в органах и тканях у больной раком молочной железы с положительной экспрессией Her2/neu через 2, 4, 6 и 24 ч после введения: передняя и задняя проекции (стрелками показана опухоль)

Изучение доз абсорбции препарата ^{99m}Tc-ADAPT6 показало, что органом с наибольшей абсорбцией изучаемого соединения являлись почки ($0,135 \pm 0,42$ мГр).

Значительная аккумуляция определялась также в надпочечниках ($0,023 \pm 0,005$ мГр, желчном пузыре ($0,013 \pm 0,008$ мГр, печени ($0,011 \pm 0,008$ мГр, поджелудочной железе ($0,011 \pm 0,008$ мГр и селезенке ($0,011 \pm 0,008$ мГр. Наименьшее накопление изучаемого препарата отмечалось в головном мозге ($0,001 \pm 0,000$ мГр и коже ($0,001 \pm 0,000$ мГр. Эффективная доза при этом составила ($0,009 \pm 0,002$) мГр (табл. 2).

Различие между опухолями с положительной и отрицательной экспрессией Her2-neu (сравнение с «фоновым» участком на контралатеральной молочной железе) после внутривенного введения ^{99m}Tc-ADAPT6 было выявлено на всех временных точках. Наилучший показатель при этом определялся через 2 ч после инъекции препарата ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таблица 2

Распределение препарата ^{99m} Tc-ADAPT6 в органах и тканях после введения у больных раком молочной железы	
Показатель	Абсорбционная доза, мГр
Надпочечники	0,023 ± 0,005
Головной мозг	0,001 ± 0,000
Молочная железа	0,007 ± 0,002
Желчный пузырь	0,013 ± 0,008
Нижняя стенка толстой кишки	0,005 ± 0,001
Тонкая кишка	0,006 ± 0,001
Желудок	0,006 ± 0,001
Верхняя стенка толстой кишки	0,007 ± 0,001
Сердце	0,004 ± 0,001
Почки	0,135 ± 0,42
Печень	0,011 ± 0,008
Легкие	0,005 ± 0,001
Яичники	0,008 ± 0,002
Поджелудочная железа	0,011 ± 0,002
Мышцы	0,003 ± 0,000
Красный костный мозг	0,004 ± 0,001
Остеогенные клетки	0,006 ± 0,001
Кожа	0,001 ± 0,000
Селезенка	0,011 ± 0,003
Тимус	0,005 ± 0,002
Щитовидная железа	0,009 ± 0,004
Мочевой пузырь	0,012 ± 0,007
Матка	0,005 ± 0,001
Все тело	0,004 ± 0,001
Эквивалентная эффективная доза, мЗв/МБк	0,017 ± 0,004
Эффективная доза, мЗв/МБк	0,009 ± 0,002

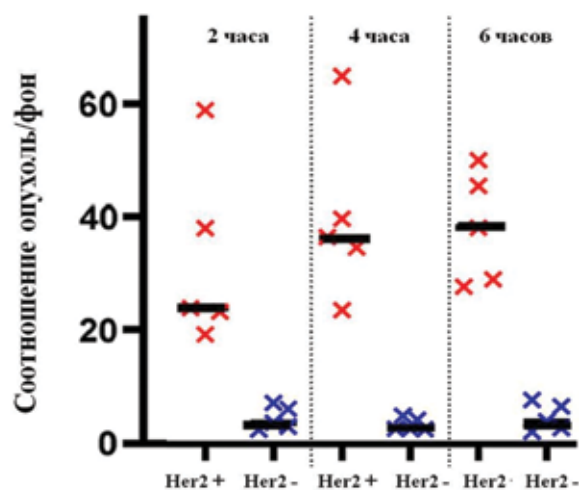


Рис. 2. Соотношение опухоль/фон у больных с положительной и отрицательной экспрессией Her2/neu на различных временных точках после введения препарата

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало безопасность клинического применения, а также хорошую переносимость препарата ^{99m}Tc-ADAPT6 у больных раком молочной железы. Наиболее значи-

мыми оказались результаты по накоплению препарата в опухолевой ткани у больных с различной экспрессией Her2/neu. Так, выявленные различия между Her2-позитивными и Her2-негативными опухолями ($p < 0,001$) в будущем будут способствовать оптимизации подходов к назначению таргетных препаратов в онкологической практике. При этом накопление ^{99m}Tc -ADAPT6 в опухолях с отрицательной экспрессией рецептора Her2/neu объясняется наличием по крайней мере 500 тыс. рецепторов на поверхности опухолевой клетки, в то время как при положительном статусе данного молекулярного параметра его экспрессия составляет до 10 млн рецепторов на клетку. Подобные явления отмечаются и при использовании радиофармацевтических препаратов, нацеливающими модулями которых являются представители других классов адресных молекул [21].

Таким образом, на основании полученных результатов сделан вывод о том, что радиофармацевтический препарат ^{99m}Tc -ADAPT6 можно рассматривать в качестве нового дополнительного метода диагностики Her2-позитивных опухолей молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

- Gebhart G., Lamberts L.E., Wimana Z., Garcia C., Emonts P., Ameys L., Stroobants S., Huizing M., Aftimos P., Tol J., Oyen W.J.G., Vugts D.J., Hoekstra O.S., Schröder C.P., Menke-van der Houven van Oordt C.W., Guiot T., Brouwers A.H., Awada A., de Vries E.G.E., Flamen P. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPHIR trial. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (4): 619–624. DOI: 10.1093/annonc/mdv577.
- Bartley A.N., Washington M.K., Ventura C.B., Ismaila N., Colasacco C., Benson 3rd A.B., Carrato A., Gulley M.L., Jain D., Kakar S., Mackay H.J., Streutker C., Tang L., Troxell M., Ajani J.A. 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 (4): 446–464. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4836.
- Tolmachev V. Imaging of HER-2 overexpression in tumors for guiding therapy. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14 (28): 2999–3019. DOI: 10.2174/138161208786404290.
- Zavyalova M., Vtorushin S.V., Telegina N., Krakhmal N., Savelieva O., Tashireva L., Bragina O., Denisov E.V., Kaigorodova E.V., Slonimskaya E., Choyzonov E.L., Perelmuter V.M. 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., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M.S., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., Hayes D.F. 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 (31): 3997–4013. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
- Zelchan R., Chernov V., Medvedeva A., Sinilkin I., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Skuridin V., Bragina O. Study of a Glucose Derivative Labeled with Technetium-99m as a potential radiopharmaceutical for cancer diagnosis. *European Journal of Nuclear Imaging*. 2016; 43: 466–466. DOI: 10.1063/1.4960291.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Ларкина М.С. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 125–133. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-125-133.
- Azhar A., Ahmad E., Zia Q., Rauf M.A., Owais M., Ashraf G.M. Recent advances in the development of novel protein scaffolds based therapeutics. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017; 102: 630–641. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.04.045.
- Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Чернов В.И., Юсубов М.С.О., Скуридин В.С., Деев С.М., Зельчан Р.В., Булдаков М.А., Подрезова Е.В., Белоусов М.В. Разработка высокоспецифического 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. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-25–33.
- Skuridin V., Stasyuk E., Bragina O., Usubov M., Chernov V., Larkina M., Zelchan R., Rogov A., Sinilkin I., Larionova L. Development of radiopharmaceutical based on mini-antibody for early cancer detection. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016; 43 (1): 465.
- Vorobyeva A., Schulga A., Konvalova E., Güler R., Löfblom J., Sandström M., Garousi J., Chernov V., Bragina O., Orlova A., Tolmachev V., Deyev S. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of ^{99m}Tc -labeled DARPin G3. *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 9405. DOI: 10.1038/s41598-019-45795-8.
- Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойнзонов Е.Ц. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных образований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 220–231. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220-231.
- Tolmachev V., Orlova A., Andersson K. Methods for radiolabelling of monoclonal antibodies. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1060: 309–330. DOI: 10.1007/978-1-62703-586-6_16.
- Krasniqi A., D'Huyvetter M., Devoogdt N., Frejd F.Y., Sorensen J., Orlova A., Keyaerts M., Tolmachev V. Same-day imaging using small proteins: clinical experience and translational prospects in oncology. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018; 59 (6): 885–891. DOI: 10.2967/jnumed.117.199901.
- Simeon R., Chen Z. *In vitro*-engineered non-antibody protein therapeutics. *Protein Cell*. 2018; 9 (1): 3–14. DOI: 10.1007/s13238-017-0386-6.
- Garousi J., Lindbo S., Nilvebrant J., Åstrand M., Buijs J., Sandström M., Honarvar H., Orlova A., Tolmachev V., Hober S. ADAPT, a novel scaffold Protein-based probe for radionuclide imaging of molecular targets that are expressed in dis-

- seminated cancers. *Cancer Res.* 2015; 75 (20): 4364–4371. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3497.
17. Lindbo S., Garousi J., Åstrand M., Honarvar H., Orlova A., Hober S., Tolmachev V. Influence of histidine-containing tags on the biodistribution of ADAPT scaffold proteins. *Bioconjug. Chem.* 2016; 27 (3): 716–726. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00677
18. Bragina O., Witting E., Garousi J., Zelchan R., Sandström M., Medvedeva A., Orlova A., Doroshenko A., Vorobyeva A., Lindbo S., Borin J., Tarabanovskaya N., Sorensen J., Hober S., Chernov V., Tolmachev V. Phase I study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of HER2 expression in breast cancer. *J. Nucl. Med.* 2021; 62 (1). DOI: 10.2967/jnumed.120.248799.
19. Sandström M., Lindskog K., Velikyan I., Wennborg A., Feldwisch J., Sandberg D., Tolmachev V., Orlova A., Sörensen J., Carlsson J., Lindman H., Lubberink M. Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 Affibody molecule 68Ga-ABY-025 in breast cancer patients. *J. Nucl. Med.* 2016; 57 (6): 867–871. DOI: 10.2967/jnumed.115.169342.
20. Sörensen J., Velikyan I., Sandberg D., Wennborg A., Feldwisch J., Tolmachev V., Orlova A., Sandström M., Lubberink M., Olofsson H., Carlsson J., Lindman H. Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [⁶⁸Ga]ABY-025 affibody PET/CT. *Theranostics.* 2016; 6 (2): 262–271. DOI: 10.7150/thno.13502.
21. Keyaerts M., Xavier C., Heemskerk J., Devoogdt N., Everaert H., Ackaert C., Vanhoeij M., Duhoux F.P., Gevaert T., Simon P., Schallier D., Fontaine C., Vaneycken I., Vanhove C., De Greve J., Lamote J., Caveliers V., Lahoutte T. Phase I study of ⁶⁸Ga-HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma. *J. Nucl. Med.* 2016; 57 (1): 27–33. DOI: 10.2967/jnumed.115.162024.
22. Sörensen J., Velikyan I., Sandberg D., Wennborg A., Feldwisch J., Tolmachev V., Orlova A., Sandström M., Lubberink M., Olofsson H., Carlsson J., Lindman H. Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [⁶⁸Ga]ABY-025 Affibody PET/CT. *Theranostics.* 2016; 6:262–271. DOI: 10.7150/thno.13502.
23. Keyaerts M., Xavier C., Heemskerk J., Devoogdt N., Everaert H., Ackaert C., Vanhoeij M., Duhoux F. P., Gevaert T., Simon P., Schallier D., Fontaine C., Vaneycken I., Vanhove C., De Greve J., Lamote J., Caveliers V., Lahoutte T. Phase I study of 68Ga-HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma. *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 27–33. DOI: 10.2967/jnumed.115.162024.

Вклад авторов

Брагина О.Д., Чернов В.И., Толмачев В.М. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В. – набор клинического материала. Воробьева А.Г., Орлова А.М. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Брагина Ольга Дмитриевна, канд. мед. наук, врач-онколог, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5281-7758.

Чернов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5524-9546.

Гарбуков Евгений Юрьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6016-7078.

Дорошенко Артем Васильевич, канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение общей онкологии диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-8846-9636.

Воробьева Анжелика Григорьевна, канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория иммунологии, генетики и патологии, Уппсальский университет, г. Уппсала, Швеция; ст. науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4778-3909.

Орлова Анна Марковна, д-р хим. наук, профессор, руководитель лаборатории медицинской химии, Уппсальский университет, г. Уппсала, Швеция; ст. науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6120-2683.

Толмачев Владимир Максимилианович, д-р биол. наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии, генетики и патологии, Уппсальский университет, г. Уппсала, Швеция; руководитель НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6122-1734.

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

Поступила в редакцию 12.11.2020

Подписана в печать 25.12.2020