

О.Д. Брагина<sup>1,2</sup>, В.И. Чернов<sup>1,2</sup>, С.М. Деев<sup>3</sup>, Р.В. Зельчан<sup>1,2</sup>, А.А. Медведева<sup>1</sup>,  
Н.М. Лукина<sup>1</sup>, В.Е. Гольдберг<sup>1</sup>, В.М. Толмачев<sup>2,4</sup>

## Сравнительный анализ использования меченных технецием-99м рекомбинантных таргетных молекул в дозировках 1000 и 2000 мкг для радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы

<sup>1</sup> ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

<sup>3</sup> ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва

<sup>4</sup> Уппсальский университет, Швеция

Целью исследования является проведение сравнительного анализа диагностической эффективности радиофармпрепарата «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu у человека.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 18 больных раком молочной железы (T1–4N0–2M0) до проведения системного лечения: 10 — с гиперэкспрессией HER2/neu; 8 — с отрицательной экспрессией маркера. Во всех случаях выполнены морфологическое, иммуногистохимическое исследования, а также FISH анализ первичной опухоли. Всем больным были проведены радионуклидные исследования в объеме планарной сцинтиграфии и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) органов грудной клетки через 2, 4, 6 и 24 ч после введения препарата «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг.

**Результаты.** Период полувыведения меченого протеина из организма больного составил 3,5 ч для дозировки 1000 мкг; 3,8 ч — для 2000 мкг. Органом с наибольшей абсорбцией препарата «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» являлись почки независимо от дозы протеина (0,10±0,02 и 0,10±0,03 мГр соответственно). Эффективная доза для 1000 мкг составила 0,011±0,001 мЗв/МБк; для 2000 мкг — 0,012±0,006 мЗв/МБк. Абсорбционная доза в печени была значительно выше при использовании 1000 мкг протеина по сравнению с 2000 мкг ( $p<0,005$ , Mann–Whitney U test). Соотношение опухоль/фон было значительно выше на отметке 2 и 4 ч после введения препарата «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» у больных с HER2-позитивными опухолями при использовании обеих дозировок меченого протеина ( $p<0,005$ , Mann–Whitney U test).

**Заключение.** Клинические исследования препарата «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг продемонстрировали быструю элиминацию соединения из кровотока и эффективные дозы, сопоставимые с показателями, полученными при исследовании меченных различными изотопами других представителей альтернативных каркасных белков. К существенному моменту данной работы несомненно относится положительная корреляция дозы протеина с аккумуляцией соединения в печени, что может являться существенным дополнением диагностического алгоритма доклинического этапа и позволит расширить возможности выявления опухолевых очагов в данной анатомической области.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, радионуклидная диагностика, альтернативные каркасные белки, DARPinG3, HER2/neu

O.D. Bragina<sup>1,2</sup>, V.I. Chernov<sup>1,2</sup>, S.M. Deyev<sup>3</sup>, R.V. Zelchan<sup>1,2</sup>, A.A. Medvedeva<sup>1</sup>, N.M. Lukina<sup>1</sup>,  
V.E. Goldberg<sup>1</sup>, V.M. Tolmachev<sup>2,4</sup>

## Comparative analysis of the use of technetium-99m labeled recombinant target molecules at doses of 1000 and 2000 µg for radionuclide diagnostics of HER2-positive breast cancer

<sup>1</sup> Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences Cancer Research institute

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Russia

<sup>3</sup> Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>4</sup> Uppsala University, Sweden

The aim of the study was comparative analysis of the diagnostic efficacy of the radiopharmaceutical «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» in dosages of 1000 and 2000 µg for the diagnosis of breast cancer with overexpression of HER2/neu in humans.

**Materials and methods.** The study included 18 patients with breast cancer (T1–4N0–2M0) before systemic treatment: 10 — with HER2/neu overexpression; 8 — HER2/neu negative. 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 the chest) at 2, 4, 6 and 24 hours after injection of the «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» in dosages of 1000 and 2000 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 mcg. The organ with the highest absorption of «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» was the kidneys, regardless of the protein dose (0.10±0.02 and 0.10±0.03 mGy, respectively). The effective dose for 1000 µg was 0.011±0.001 mGy; for 2000 µg — 0.012±0.006. The liver absorption dose was significantly higher with 1000 µg of protein compared to 2000 µg ( $p<0,005$ , Mann–Whitney U test). The tumor/background ratio was significantly higher at 2 and 4 hours after administration of the «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» in patients with HER2-positive tumors in 1000 and 2000 µg doses of protein ( $p<0,005$ , Mann–Whitney U test).

**Conclusion.** Clinical studies of the «<sup>99m</sup>Tc-DARPinG3» in dosages of 1000 and 2000 µg demonstrated rapid elimination from the bloodstream and effective doses comparable to those obtained in the study with others alternative scaffold proteins labeled with various isotopes. An essential point of this work is the positive correlation of the protein dose with the accumulation of the compound in the liver, which is important component in diagnostic and allows to detect tumor sites in liver.

**Key words:** breast cancer, radionuclide diagnostics, alternative scaffold proteins, DARPinG3, HER2/neu