

*О.Д. Брагина^{1,2}, В.И. Чернов^{1,2}, С.М. Деев³, Р.В. Зельчан^{1,2}, А.А. Медведева¹,
Н.М. Лукина¹, В.Е. Гольдберг¹, В.М. Толмачев^{2,4}*

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

¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

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

⁴ Уппсальский университет, Швеция

Целью исследования является проведение сравнительного анализа диагностической эффективности радиофармпрепарата «^{99m}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 исследование, 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 «^{99m}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 «^{99m}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 «^{99m}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 «^{99m}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

Введение

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu встречается у 15–20% больных раком молочной железы (РМЖ) и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания [1, 2]. Помимо этого, положительный статус HER2/neu в опухолевой ткани больных РМЖ 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 [3, 4]. 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 РМЖ [5].

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) [6,7]. 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 [8].

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

Целью настоящего исследования является проведение сравнительного анализа диагностической эффективности радиофармпрепарата «^{99m}Tc-DARPInG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг для диагностики РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu у человека.

Материалы и методы

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

Клиническое исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04277338 и одобрено биоэтическим комитетом НИИ Онкологии Томского НИМЦ. В исследование были включены 18 больных РМЖ (T1–4N0–2M0) до проведения системного лечения: 10 — с гиперэкспрессией HER2/neu; 8 — с отрицательной экспрессией рецептора. 9 пациенткам проводилась инъекция препарата в дозировке 1000 мкг; 9 — 2000 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 РМЖ (T1–4N0–3M0–1); общее состояние больных с оценкой по системе ECOC-ВОЗ 0–2 балла; подписанное информированное согласие пациента на участие в научном исследовании. Критерии исключения были представлены наличием выраженной анемии, лейкопении, тромбоцитопе-

нии, сепсиса, кахексии, тяжелой сопутствующей патологии; клаустрофобии; отказа от лечения.

На доклиническом этапе всем пациенткам 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 классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, 2019 г.). Оценка экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu по данным ИГХ-исследования выполнялась согласно рекомендациям ASCO/CAP от 2018 г. (табл. 1).

Таблица 1. Оценка экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu по данным ИГХ-исследования согласно рекомендациям ASCO/CAP от 2018 г.

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

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, Германия). 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). Радиохимический выход (РХВ) и чистота (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 ECAM 180 (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 ч 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» через 2, 4, 6 и 24 ч после введения препарата с записью 32 проекций (каждая проекция по 30 с) в матрицу 64×64 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 (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. Биораспре-

деление радиофармпрепарата (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».

Таблица 2. Наибольший захват ^{99m}Tc нормальными органами на планарной скintiграфии после введения препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг (результаты представлены как%/ИД/орган)

Органы	2 ч после введения		4 ч после введения		6 ч после введения		24 ч после введения	
	1000 мкг	2000 мкг	1000 мкг	2000 мкг	1000 мкг	2000 мкг	1000 мкг	2000 мкг
Молочная железа	2,1±0,6	2,4±0,6	2,1±0,4	2,0±0,5	2,3±1,1	1,8±0,5	1,7±0,2	1,7±0,5
Тонкий кишечник	2,5±0,6	2,4±0,5	2,2±0,4	2,2±0,4	2,1±0,8	1,9±0,6	1,7±0,4	1,7±0,5
Почки	24±5	28±6	22±5	28±6	24±5	28±6	21±5	21±5
Печень	11±2	6±2	12±4	6±2	10±3	6±2	9±3	5±2
Легкие	2,4±0,6	2,4±0,7	2,2±0,5	2,2±0,7	1,9±0,6	2,0±0,6	1,9±0,5	1,8±0,6

Таблица 3. Распределение препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» при использовании дозировок 1000 и 2000 мкг в органах и тканях у больных раком молочной железы

Референсные органы	Абсорбционная доза (мГр)	
	1000 мкг	2000 мкг
Надпочечники	0,031±0,007	0,031±0,007
Головной мозг	0,0010±0,0004	0,0011±0,0002
Молочная железа	0,008±0,002	0,007±0,001
Желчный пузырь	0,017±0,003	0,015±0,004
Нижняя стенка толстой кишки	0,005±0,001	0,006±0,003
Тонкая кишка	0,0076±0,0010	0,009±0,004
Желудок	0,0060±0,0008	0,006±0,001
Верхняя стенка толстой кишки	0,007±0,001	0,008±0,003
Сердце	0,004±0,001	0,004±0,001
Почки	0,10±0,02	0,10±0,03
Печень	0,016±0,003	0,011±0,003
Легкие	0,005±0,001	0,005±0,001
Яичники	0,014±0,005	0,014±0,008
Поджелудочная железа	0,012±0,001	0,013±0,003
Мышцы	0,0024±0,0005	0,003±0,001
Красный костный мозг	0,0033±0,0007	0,004±0,001
Остеогенные клетки	0,006±0,002	0,006±0,002
Кожа	0,0014±0,0004	0,0015±0,0003
Селезенка	0,010±0,001	0,010±0,003
Тимус	0,006±0,001	0,007±0,003
Щитовидная железа	0,017±0,003	0,018±0,005
Мочевой пузырь	0,013±0,007	0,014±0,009
Матка	0,008±0,002	0,055±0,01
Все тело	0,004±0,001	0,004±0,001
Эквивалентная эффективная доза (мЗв/МБк)	0,017±0,002	0,020±0,012
Эффективная доза (мЗв/МБк)	0,011±0,001	0,012±0,006

Результаты

Радиохимический выход и радиохимическая чистота соединения составили 83 ± 9 и 98% соответственно. Средняя активность соединения перед введением пациентам составила 287 ± 170 МБк.

Период полувыведения меченого протеина из организма больного составил 3,5 ч для дозировки 1000 мкг; 3,8 ч — для 2000 мкг. Наибольший захват нормальными органами отмечался печенью и почками на всех временных отрезках. Умеренная активность соединения отмечалась в молочной железе, тонком кишечнике и легких.

Обращает на себя внимание практически двухкратное снижение аккумуляции препарата в печени при увеличении дозы протеина DARPInG3 до 2000 мкг, особенно на отметках 2, 4 и 6 ч после введения ($p < 0,005$, Mann–Whitney U test). Результаты представлены в табл. 2.

Органом с наибольшей абсорбцией препарата « ^{99m}Tc -DARPInG3» являлись почки независимо от дозы протеина ($0,10 \pm 0,02$ и $0,10 \pm 0,03$ мГр соответственно). Умеренная аккумуляция определялась в надпочечниках ($0,031 \pm 0,007$ и $0,031 \pm 0,007$ мГр), желчном пузыре ($0,017 \pm 0,003$ и $0,015 \pm 0,004$ мГр), печени

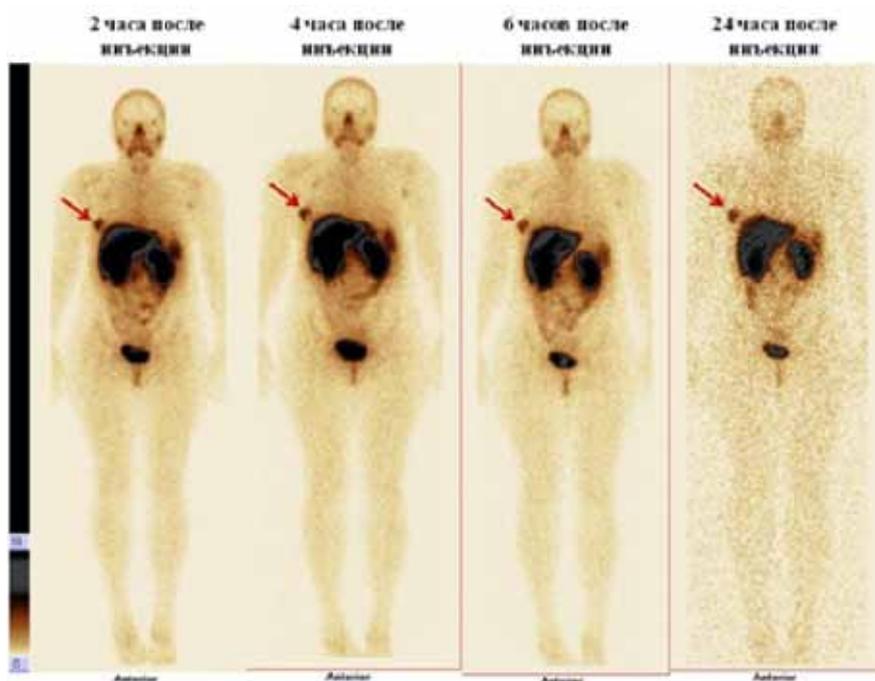


Рис. 1. Распределение препарата « ^{99m}Tc -DARPInG3» в органах и тканях у больной HER2-положительным раком молочной железы: передняя и задняя проекции (красной стрелкой указана первичная опухоль правой молочной железы)

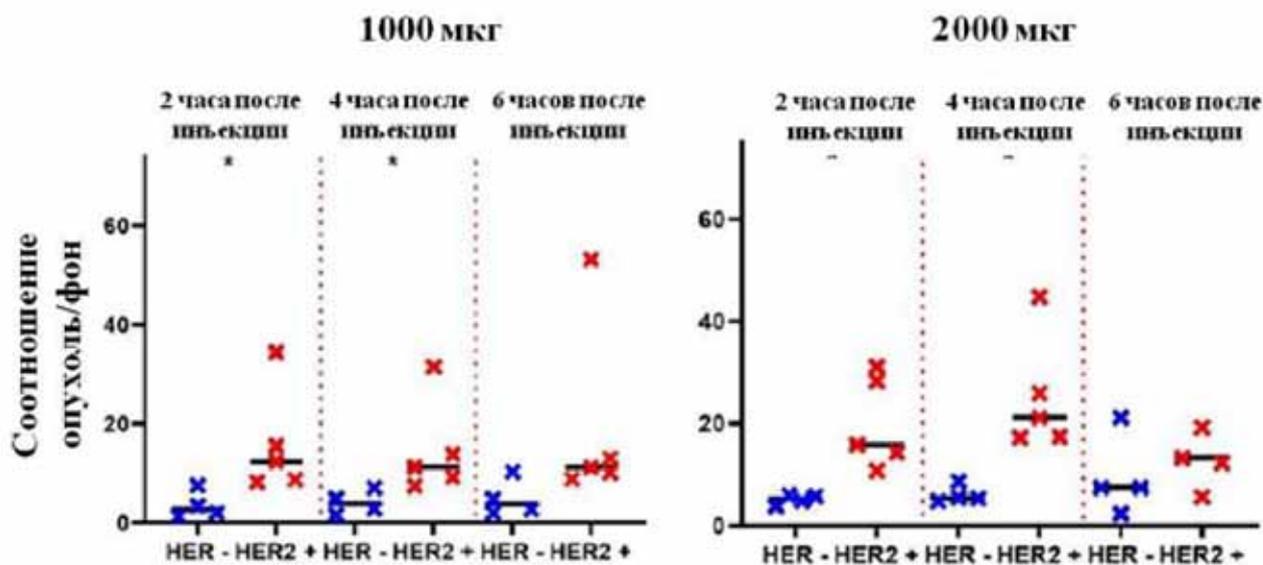


Рис. 2. Накопление препарата « ^{99m}Tc -DARPInG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг в первичной опухоли больных HER2-положительным и HER2-негативным раком молочных желез в различные временные интервалы после введения

(0,016±0,003 и 0,011±0,003 мГр) и щитовидной железе (0,017±0,003 и 0,018±0,005 мГр). Наименьшее накопление изучаемого препарата отмечалось в головном мозге (0,0010±0,0004 и 0,0011±0,0002 мГр) и мышцах (0,0024±0,0005 и 0,003±0,001 мГр). Эффективная доза для дозы 1000 мкг составила 0,011±0,001; для 2000 мкг — 0,012±0,006 мЗв/МБк (табл. 3, рис. 1). Абсорбционная доза в печени была значительно выше при использовании 1000 мкг протеина по сравнению с 2000 мкг ($p < 0,005$, Mann–Whitney U test).

При использовании обеих 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 ч после введения препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» у больных с HER2-позитивными опухолями по сравнению с контрольной группой при использовании обеих дозировок протеина ($p < 0,005$, Mann-Whitney U test).

Заключение

Клинические исследования препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» в дозировках 1000 и 2000 мкг продемонстрировали быструю элиминацию соединения из кровотока и эффективные дозы (0,011±0,001 и 0,012±0,006 мЗв/МБк соответственно), сопоставимые с показателями, полученными при исследовании меченных различными изотопами других представителей альтернативных каркасных белков (рис. 2). Настоящий анализ также продемонстрировал статистически значимые различия в аккумуляции меченого протеина в опухолях молочной железы с различной экспрессией рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu. Таким образом, 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).

К существенному моменту данной работы несомненно относится положительная корреляция дозы меченого протеина («^{99m}Tc-DARPinG3») 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. Аналогично с работой по изучению препарата «^{99m}Tc-ADAPT6» [14, 15], проведенной ранее на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с Томским политехническим и Упсаль-

ским университетом, выполненное исследование показывает зависимость результатов от дозы белка и необходимость ее подбора для адекватного клинического использования у больных раком молочной железы.

Финансирование

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».

ЛИТЕРАТУРА

1. Zavyalova M, Vtorushin SV, Telegina N et al. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes // *Experimental Oncology*. 2016;38(2):122–127.
2. Babushkina N, Malinovskaya E, Cherdynitseva N et al. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population // *Medical Oncology*. 2014;9 (31):1–12.
3. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG 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
4. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB 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
5. Furrer D, Sanschagrin F, Jabod S et al. 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
6. Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В. и др. 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 [Bragina OD, Chernov VI, Zelchan RV et al. Alternative scaffolds in radionuclide diagnosis of malignancies // *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2019;18(3):125–133 (In Russ.)]. doi:10.20538/1682-0363-2019-3-125–133
7. Krasniqi A, D'Huyvetter M, Devoogdt N 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
8. 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.
9. Sandstrom M, Lindskog K, Veliky I et al. 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
10. Bragina O, Witting E, Garousi J et al. Phase I study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visual-

- ization of HER2 expression in breast cancer // *J Nucl Med.* 2021;42(4):493–499. doi:10.2967/jnumed.120.248799
11. Chernov V, Sinilkina I, Choyzonov E et. al. Comparative evaluation on ^{99m}Tc-fibat 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.
 12. Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С. и др. 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 [Bragina OD, Larkina MS, Stasyuk ES et al. Development of highly specific radiochemical compounds based on ^{99m}Tc-labeled recombinant molecules for targeted imaging of cells overexpressing Her-2/neu // *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2017;16(3):25–33 (In Russ.)]. doi:10.20538/1682-0363-2017-3-25–33
 13. Bragina O, Chernov V, Schulga A et.al. Phase I trial of ^{99m}Tc-(HE)3-G3, a DARPIn-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer // *Journal of Nuclear Medicine.* 2021, jnumed.121.262542. doi:10.2967/jnumed.121.262542
 14. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю. и др. 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> [Bragina OD, Chernov VI, Garbukhov EYu et al. 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 (In Russ.)]. doi:10.20538/1682-0363-2021-1-23-30
 15. Брагина О.Д., Чернов В.И., Таширева Л.А. и др. Определение наиболее информативных прогностических параметров для оценки статуса рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu у больных раком молочной железы при использовании таргетного радионуклидного препарата «^{99m}Tc-ADAPT6» // *Вопросы онкологии.* 2021;67(3):368–373. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-368-373 [Bragina O.D., Chernov V.I., Tashireva L.A. et al. 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 «^{99m}Tc-ADAPT6» // *Voprosy onkologii.* 2021;67(3):368–373 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-368-373

Поступила в редакцию 06.09.2021 г.

*O.D. Bragina^{1,2}, V.I. Chernov^{1,2}, S.M. Deyev³,
R.V. Zelchan^{1,2}, A.A. Medvedeva¹, N.M. Lukina¹,
V.E. Goldberg¹, V.M. Tolmachev^{2,4}*

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

¹ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences Cancer Research institute

² National Research Tomsk Polytechnic University, Russia

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

⁴ Uppsala University, Sweden

The aim of the study was comparative analysis of the diagnostic efficacy of the radiopharmaceutical «^{99m}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 «^{99m}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 «^{99m}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 «^{99m}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 «^{99m}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