

УДК 618.19-006.6-033.2

# Оценка экспрессии рецептора HER2/neu в ткани метастатических аксиллярных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с применением препарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3

О. Д. Брагина<sup>1,2\*</sup>, Л. А. Таширева<sup>1</sup>, Д. М. Лоос<sup>1,3</sup>, С. В. Вторушин<sup>1,3</sup>, А. А. Шульга<sup>2,4</sup>,  
Е. Н. Коновалова<sup>2,4</sup>, М. Е. Бородина<sup>5</sup>, В. И. Чернов<sup>1,2,6</sup>, В. М. Толмачев<sup>7</sup>, С. М. Деев<sup>2,4,6</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, 634009 Россия

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, 634050 Россия

<sup>3</sup>Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, 634050 Россия

<sup>4</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия

<sup>5</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, 125284 Россия

<sup>6</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123098 Россия

<sup>7</sup>Уппсальский университет, Уппсала, 75185 Швеция

\*E-mail: bragina\_od@mail.ru

Поступила в редакцию 08.06.2024

Принята к печати 26.06.2024

DOI: 10.32607/actanaturae.27448

**РЕФЕРАТ** Анатомическая визуализация и молекулярное типирование опухолевой ткани регионарных метастатических лимфатических узлов (МАЛУ) у больных раком молочной железы являются важной клинической проблемой в современной онкологии. Препарат [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 по результатам выполненных ранее исследований зарекомендовал себя как перспективный диагностический агент, позволяющий дифференцировать статус рецептора HER2/neu первичной опухоли молочной железы ( $p < 0.05$ , Mann–Whitney test). В связи с этим целью настоящего исследования является изучение возможностей использования [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 для типирования статуса HER2/neu МАЛУ у больных раком молочной железы. Исследование было проведено на клиническом материале 20 больных раком молочной железы (T2-4N1-3M0-1) до начала системной терапии (10 больных с гиперэкспрессией HER2/neu в метастазах аксиллярных лимфатических узлов и 10 больных – с отрицательной), которым проводилось ОФЭКТ/КТ через 4 ч после введения [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3. У всех пациентов выполнялись морфологическое и иммуногистохимическое исследования опухолевой ткани метастатических аксиллярных лимфатических узлов с оценкой статуса HER2/neu. Выявлено, что использование соотношений МАЛУ/фон и МАЛУ/ШМС через 4 ч после введения [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 следует рассматривать для типирования статуса HER2/neu в МАЛУ у больных раком молочной железы ( $p < 0.05$ , Mann–Whitney test). При этом, для параметра МАЛУ/фон показатели чувствительности и специфичности составили 80% при пороговом значении  $> 12.25$ .

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** рак молочной железы, метастазы в лимфатические узлы, DARPInG3, HER2/neu, радионуклидная диагностика.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** РМЖ – рак молочной железы; УЗИ – ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография; HER2/neu – human epidermal growth factor receptor-2, рецептор эпидермального

фактора роста 2 типа; РФП – радиофармацевтический препарат; мАЛУ – метастатические аксиллярные лимфатические узлы; ИГХ – иммуногистохимическое исследование; FISH – fluorescence *in situ* hybridization, флуоресцентная гибридизация *in situ*; ASCO/CAP – American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists, Американское общество клинической онкологии и объединения американских патологов; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ШМС – широчайшая мышца спины; SUV – standardized uptake value, стандартизированная величина поглощения.

## ВВЕДЕНИЕ

Состояние регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы (РМЖ) является важным прогностическим фактором, имеющим существенное значение как в выборе объема локального и системного лечения данной категории пациентов, так и оценке прогноза заболевания [1]. К сожалению, традиционные методы диагностики, такие, как ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография (КТ), не характеризуются высокими показателями чувствительности и специфичности в дифференцировке нормальной и метастатической структур лимфатических узлов, что обуславливает большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов на этапах догоспитального стадирования онкологического процесса [2, 3]. В то же время существует необходимость не только анатомической детекции, но и оценки молекулярного профиля всех выявленных метастатических очагов, что является важным аспектом для оценки опухолевой распространенности и определения показаний для назначения направленной (таргетной) терапии у больных раком молочной железы, существенно улучшающей показатели общей и безрецидивной выживаемости [4, 5].

В последние годы идет активное изучение таргетных радионуклидных методов визуализации, нацеленных на определенную молекулярную мишень [6, 7]. Ярким примером могут служить результаты исследований с использованием альтернативных каркасных протеинов, меченных различными радиоизотопами и нацеленных на рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (HER2/neu) [8, 9]. Данные конструкции обладают оптимальными характеристиками для доставки диагностического изотопа к таргетному антигену: высокой специфичностью и аффинностью, низкой токсичностью, а также быстрым выведением из организма пациента, что существенно сокращает время от момента инъекции препарата до начала диагностической процедуры [10–12].

Так, данные выполненных на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии ТНИМЦ I фаз клинических исследований препаратов [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 (ClinicalTrials.gov

Identifier: NCT03991260 и ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05412446) и <sup>99m</sup>Tc-ZHER2:41071 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05203497) у больных раком молочной железы продемонстрировали возможность определения статуса HER2/neu в первичной опухоли [13, 14] и метастатических лимфатических узлах у больных раком молочной железы [15]. Перспективной в отношении таргетной радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы также является молекула DARPInG3 (*Designed Ankyrin Repeat Proteins*), представляющая собой сконструированную на основе белков анкиринов структуру с молекулярной массой от 14 до 21 кДа и имеющая высокую тропность к рецептору эпидермального фактора роста 2 типа [16]. Данные доклинического анализа препарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 в *in vitro* исследованиях [17] продемонстрировали его быстрое связывание с рецептором HER2/neu и медленную интернализацию в клеточных линиях SKOV3 и BT-74, а также более высокое накопление в HER2-позитивных SKOV3-ксенографтах по сравнению с HER2-негативными Ramos-ксенографтами и низкое накопление в печени в *in vivo* исследованиях. Результаты I фазы клинического исследования препарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05695859) в дозировке 3000 мкг показали безопасность использования данного соединения у больных раком молочной железы, а также высокую специфичность в оценке статуса HER2/neu в первичной опухоли при использовании ОФЭКТ без компьютерной томографии [18].

Целью настоящего исследования являются изучение возможностей клинического использования радиофармацевтического препарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 для определения статуса HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы и выявление оптимальных параметров для определения положительного и отрицательного статуса изучаемого рецептора.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Наработка протеина

DARPIn(HE)<sub>3</sub>-G3 (аминокислотная последовательность MRGSHENENEGSDLGKLLLEAARAGQDDEVRLMANGADVNAKEYGLTPYLATAHGHLEIVEV-

LLKNGADVNAVDAIGFTPLHLAAFIGHLEIAEVL-LKHGADVNAQDKFGKTAFDISIGNGNEDLAEILQ-KLN) синтезирован в ИБХ РАН.

### Характеристика клинического материала

Исследование носило открытый, нерандомизированный и проспективный характер и было начато после регистрации на ClinicalTrials.gov Identifier: NCT15122022, одобрения биоэтического комитета НИИ онкологии ТНИМЦ и заполнения информированного согласия пациентов до введения радиофармацевтического препарата. В исследование было включено 20 больных раком молочной железы с метастатическим поражением аксиллярных лимфатических узлов (мАЛУ) (T2-4N1-3M0-1) до начала системного или локального лечения. У 10 пациенток отмечалась положительная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu в мАЛУ ( $n = 10$ ), у 10 – отрицательная ( $n = 10$ ). Средний возраст больных, вошедших в исследование, составил 49.6 лет.

Комплексное клинично-инструментальное обследование всех пациентов на догоспитальном этапе выполнялось согласно протоколам RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) от 2023 года. Наличие и анатомическое расположение, а также размеры опухолевых узлов молочной железы и аксиллярной области устанавливались по данным УЗИ. Средний размер первичной опухоли составлял  $24 \pm 5$  мм, средний размер метастатического аксиллярного лимфатического узла –  $20 \pm 3$  мм.

### Морфологическое и иммуногистохимическое исследование

Во всех случаях проводились морфологическое и иммуногистохимическое исследования (ИГХ) биопсийного и/или операционного материала метастатических аксиллярных узлов с определением статуса HER2/neu самого крупного по размеру лимфатического узла по стандартным методикам. Операционный материал изучался у пациентов, у которых лечение начиналось непосредственно с хирургического этапа. Маркировка метастатического лимфатического узла для проведения ИГХ-анализа выполнялась под контролем УЗИ путем установки локализационной метки перед оперативным лечением. Положительной считалась экспрессия HER2/neu 3+ по данным ИГХ или 2+ с положительным FISH-анализом (флуоресцентная гибридизация *in situ*), к отрицательным относились случаи с экспрессией рецептора 0 и 1+ по ИГХ-исследованию, что соответствовало критериями ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists) от 2018 года [19, 20]. ИГХ-исследование

являлось референсным методом и сопоставлялось с данными радионуклидного анализа.

### Приготовление препарата

Приготовление препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  в дозировке 3000 мкг осуществлялось непосредственно перед внутривенным введением пациентам на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии ТНИМЦ с использованием протокола, описанного ранее [18].  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  очищался с помощью метода эксклюзионной хроматографии с применением стерилизованных колонок NAP-5 (Sephadex G-25, GE, Healthcare, Чикаго, Иллинойс, США), предварительно уравновешенных и элюированных стерильным натрий-фосфатным буфером. Очищенную фракцию доводили до объема 10 мл с помощью стерильного изотонического раствора NaCl. Отбирали 2 мкл соединения для определения pH и анализа радиохимической чистоты. pH лекарственного средства определяли с помощью тест-полосок для определения pH. Анализ радиохимической чистоты проводили с помощью мгновенной тонкослойной хроматографии (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США).

### Протокол радионуклидных исследований

Оценка накопления препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  проводилась через 4 ч после введения путем измерения максимального стандартного захвата ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) в метастатических аксиллярных лимфоузлах, проекции контрлатеральных аксиллярных л/у, а также проекций референсных органов, таких, как печень, широчайшая мышца спины и селезенка. Дополнительно у каждой больной рассчитывались такие параметры, как мАЛУ/фон и мАЛУ/референсные органы (табл. 1).  $\text{SUV}_{\text{max}}$  определялся в самом крупном мАЛУ, по анатомическому расположению, соответствующему описанию УЗИ и забору биопсийного материала.

Проведение радионуклидных исследований у больных раком молочной железы через 4 ч после введения выполнялось на гамма-камере Siemens Symbia Intevo Bold scanner с коллиматором низкого энергопотребления и высоким разрешением. Во всех случаях проводилось ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости с реконструкцией с использованием протокола xSPECT (Siemens). Изображения были обработаны с помощью фирменного программного комплекса Syngo.via (Siemens).

### Статистические методы

Для анализа и визуализации данных использовано программное обеспечение Prism 10 (GraphPad).

Таблица 1. Накопление  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  в аксиллярных метастатических узлах ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ), референсных органах и соотношения мАЛУ/референсные органы у больных раком молочной железы

№	$\text{SUV}_{\text{max}}$ (мАЛУ)	$\text{SUV}_{\text{max}}$ (фон мАЛУ)	мАЛУ/ фон	$\text{SUV}_{\text{max}}$ (печень)	$\text{SUV}_{\text{max}}$ (ШМС)	$\text{SUV}_{\text{max}}$ (селезенка)	мАЛУ/ печень	мАЛУ/ ШМС	мАЛУ/ селезенка
HER2-позитивные мАЛУ									
1	1.8	0.3	6.7	9.1	0.3	4.0	0.2	6.2	0.5
2	2.6	0.2	15.2	5.2	0.3	2.5	0.5	8.6	1.04
3	2.2	0.2	13.5	3.0	0.3	1.3	0.7	6.2	1.7
4	10.7	0.3	33.3	4.7	0.4	2.5	2.3	26.0	4.3
5	8.7	0.3	34.9	5.7	0.4	2.1	1.5	21.3	4.2
6	2.4	0.4	5.9	4.1	0.2	1.7	0.6	10.9	1.5
7	14.0	0.3	41.2	2.9	0.5	3.1	4.9	25.9	4.5
8	6.5	0.1	50.3	8.7	0.4	4.2	0.8	17.7	1.6
18	8.7	0.4	23.5	3.4	0.3	4.4	2.6	27.2	1.9
19	4.8	0.1	36.9	6.9	0.3	0.1	0.7	15.0	4.8
	6.2±4.2	0.3±1.1	26.1±15.4	5.4±2.2	0.34±0.1	2.6±1.4	1.5±1.4	16.5±8.3	2.6±1.6
HER2-негативные мАЛУ									
9	3.9	0.5	8.6	6.3	0.5	2.1	0.6	8.4	1.8
10	3.1	0.4	8.5	15.2	0.2	8.1	0.2	21.1	0.3
11	1.2	0.1	11.0	0.6	0.3	4.9	2.2	4.5	0.2
12	0.5	0.2	2.3	2.7	0.0	0.4	0.2	13.2	1.3
13	3.8	0.3	13.7	9.7	0.7	5.6	0.4	5.2	0.7
14	6.8	0.4	18.9	6.2	0.6	1.9	1.1	11.4	3.5
15	6.8	0.7	10.4	10.3	0.8	3.7	0.7	8.7	1.8
16	1.0	0.7	1.5	13.8	0.5	6.6	0.1	2.1	0.1
17	5.6	0.5	10.8	10.1	0.6	2.5	0.6	9.5	2.3
20	1.7	0.4	4.5	1.5	0.3	0.9	1.2	5.6	1.8
	3.4±2.4	0.4±0.2	9.0±5.3	7.6±5.0	0.5±0.2	3.7±2.6	0.7±0.6	8.9±5.4	1.4±1.1

Примечание. мАЛУ – метастатический аксиллярный лимфатический узел; ШМС – широчайшая мышца спины.

Значения представлены в виде среднего ± стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) или медианы и межквартильного размаха ( $Me(Q1-Q3)$ ). Различия в поглощении органов в разные моменты времени были проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Непараметрический тест Mann–Whitney использовался для определения значимости различий между параметрами HER2-положительных и HER2-отрицательных опухолей. Для оценки прогностической ценности параметров был проведен ROC-анализ. Все критерии являлись двусторонними, и при значении уровня  $p < 0.05$  различия считались достоверными.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### ИГХ-исследования

По результатам иммуногистохимического анализа у всех больных раком молочной железы, вошедших

в исследование, отмечалось совпадение статуса рецептора HER2/neu в первичной опухоли и метастатических аксиллярных лимфатических узлах.

### Мечение препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ и радионуклидные исследования

Мечение препарата (рис. 1), а также проведение радионуклидной визуализации у всех больных раком молочной железы, вошедших в исследование, были выполнены согласно протоколам, описанным в «Экспериментальной части». Радиохимическая чистота препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  составила  $98.7 \pm 1.8\%$ . Средняя активность введенной дозы соединения –  $435 \pm 138$  МБк.

### Накопление препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ в метастатических и контрлатеральных аксиллярных лимфатических узлах

Метастатические аксиллярные лимфатические узлы визуализировались у всех больных раком мо-

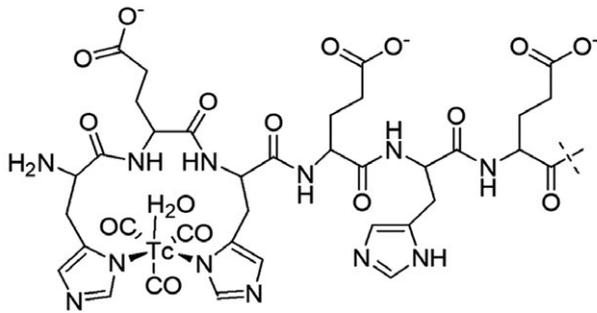


Рис. 1. Схема мечения технецием-99m по трикарбонильной методике молекулы DARPinG3

лочной железы независимо от статуса рецептора эпидермального фактора роста 2 типа HER2/neu (рис. 2). Данные по количественному накоплению  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  в указанных анатомических структурах представлены в табл. 1.

Отличий в  $\text{SUV}_{\text{max}}$  в зависимости от статуса HER2/neu в МАЛУ у больных раком молочной железы ( $6.2 \pm 4.2$  для положительной экспрессии и  $3.4 \pm 2.4$  для отрицательной) выявлено не было ( $p = 0.1230$ , Mann–Whitney test). В то же время показатель МАЛУ/фон имел статистические различия, в подгруппе пациентов с HER2-позитивным статусом МАЛУ значения были выше ( $26.1 \pm 15.4$ ), чем в случаях с отрицательными значениями изучаемого параметра ( $9.0 \pm 5.3$ ) ( $p = 0.0115$ , Mann–Whitney test) (табл. 1, рис. 3).

### Накопление препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ в референсных органах и соотношения МАЛУ к референсным органам

$\text{SUV}_{\text{max}}$  препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  в печени, ШМС и селезенке составил  $5.4 \pm 2.2$ ,  $0.34 \pm 0.1$  и  $2.6 \pm 1.4$  для HER2-положительных МАЛУ, в случаях с отрицательным статусом рецептора в МАЛУ –  $7.6 \pm 5.0$ ,  $0.5 \pm 0.2$  и  $3.7 \pm 2.6$  соответственно. Статистических различий в накоплении препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  в каждом органе для случаев с положительным и отрицательным статусом HER2/neu выявлено не было ( $p > 0.05$ , Mann–Whitney test).

При расчете соотношений МАЛУ/референсные органы оказалось, что показатель МАЛУ/ШМС был выше в HER2-положительных МАЛУ по сравнению с HER2-отрицательными МАЛУ ( $16.5 \pm 8.3$  и  $8.9 \pm 5.4$  соответственно) ( $p = 0.035$ , Mann–Whitney test) (табл. 1, рис. 4).

### Определение наиболее информативного параметра для оценки статуса HER2/neu в МАЛУ при использовании препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ у больных раком молочной железы

Для определения наиболее информативного параметра для оценки статуса HER2/neu в МАЛУ при использовании препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  был проведен ROC-анализ, позволивший установить параметры чувствительности и специфичности каждого из них. Наиболее чувствительным и специфичным параметром для определения статуса HER2/neu в метастатических лимфатических узлах у больных раком молочной железы с помощью препара-

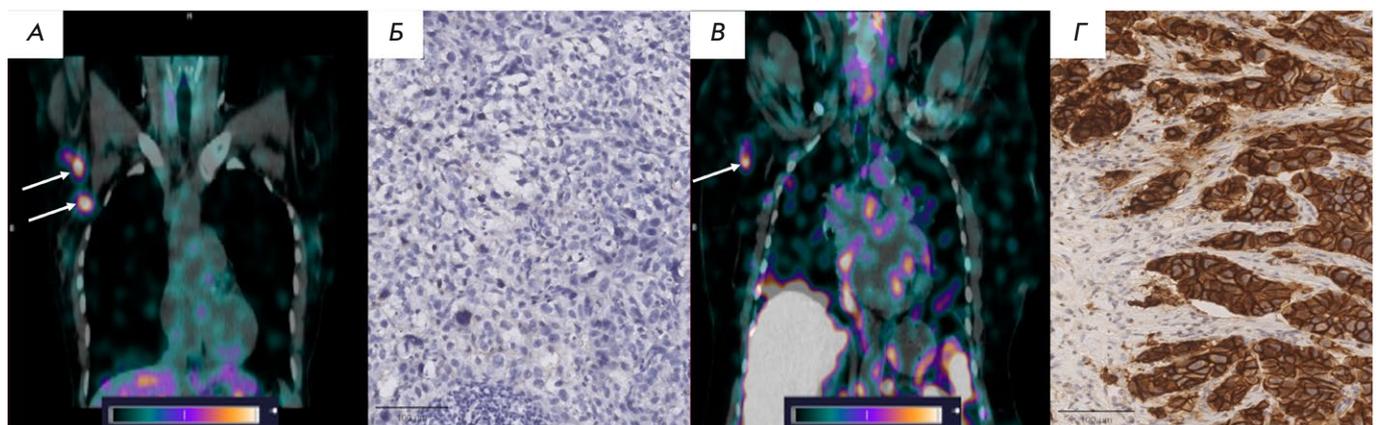


Рис. 2. Накопление препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы через 4 ч после введения: А – накопление препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  в HER2-позитивных МАЛУ (указано белыми стрелками); Б – ИГХ-картина HER2-позитивного МАЛУ (увеличение  $400\times$ ); В – накопление препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  в HER2-негативном МАЛУ (указано белой стрелкой); Г – ИГХ-картина HER2-негативного МАЛУ (увеличение  $400\times$ )

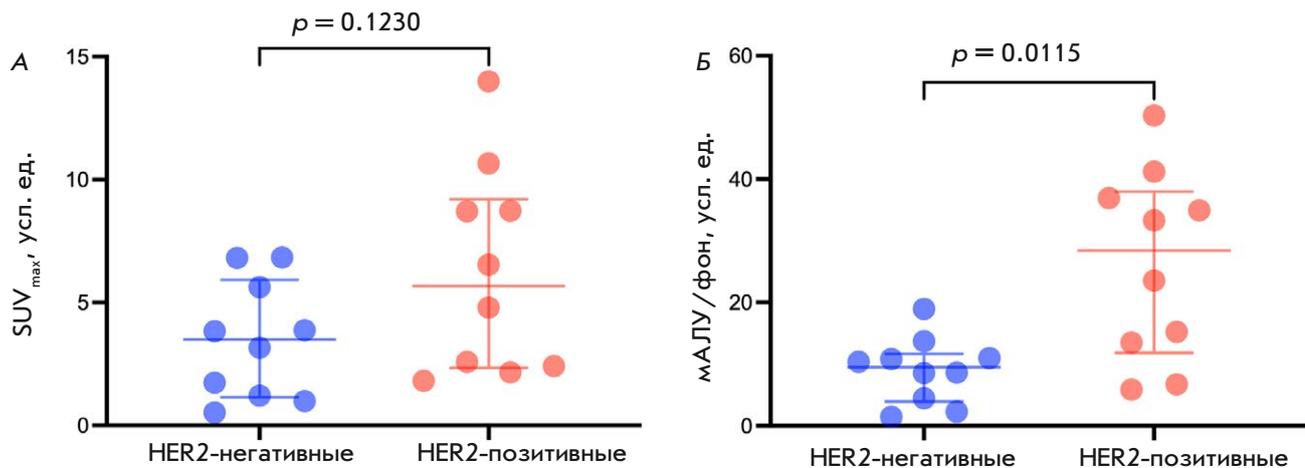


Рис. 3. SUV<sub>max</sub> (А) и соотношение МАЛУ/фон (Б) через 4 ч после введения препарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 у больных раком молочной железы с HER2-позитивными и HER2-негативными метастатическими аксиллярными лимфатическими узлами

та [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 являлось соотношение МАЛУ/фон – AUC 0.83 (95% ДИ 0.63–1.00), чувствительность 80% и специфичность 80%; пороговое значение > 12.25 усл. ед. Для соотношения МАЛУ/ШМС показатели составили AUC 0.78 (95% ДИ 0.58–1.00), чувствительность 70% и специфичность 70%; пороговое значение > 10.25 усл. ед. (рис. 5).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Использование альтернативных каркасных протеинов (скаффолдов) для радионуклидной рецепторной визуализации злокачественных образований является одним из перспективных направлений последних 10 лет, что обусловлено прежде всего высокой специфичностью таргетных молекул доставки и более коротким временным интервалом от момента введения препарата до начала исследования. Более того, возможность проведения диагностического этапа на современных аппаратах, совмещающих позитронно-эмиссионную томографию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с данными КТ, обеспечивает более точную анатомическую визуализацию, а также измерение накопления введенного соединения *in vivo*.

Результатами I фаз клинических исследований, выполненных ранее на территории Российской Федерации на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИО ТНИМЦ в отношении HER2/neu у больных раком молочной железы, с использованием ряда диагностических радиофармацевтических препаратов ([<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3, [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 и [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ZHER2:41071) [13, 14, 18], была

показана не только безопасность, но и возможность типирования первичной опухоли молочной железы в зависимости от статуса HER2/neu (*p*<0.05, Mann-Whitney test) [21]. Полученные результаты, а также расширение научного поля исследования в сторону местно-распространенных и метастатических форм рака молочной железы способствовало планированию и началу II фаз клинических исследований с препаратами [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 и [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3.

Опубликованные ранее результаты изучения радиофармацевтического препарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 в отношении определения статуса HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы продемонстрировали его высокое накопление (SUV<sub>max</sub> = 8.7 ± 4.6) со значительной разницей между HER2-положительными и HER2-отрицательными очагами (*p*<0.05, Mann-Whitney test). Выполненный ROC-анализ показал, что использование порогового значения SUV<sub>max</sub> (4.22) в МАЛУ обеспечивает чувствительность 92% и специфичность 100% [15].

В настоящем исследовании наиболее высокие статистические различия между HER2-позитивными и HER2-негативными метастатическими очагами в аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы через 4 ч после введения препарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 были отмечены при использовании соотношения МАЛУ/фон 26.1±15.4 (*p* = 0.0115, Mann-Whitney test). Пороговое значение параметра МАЛУ/фон по данным ROC-анализа составило 12.25, показатели чувствительности и специфичности 80%.

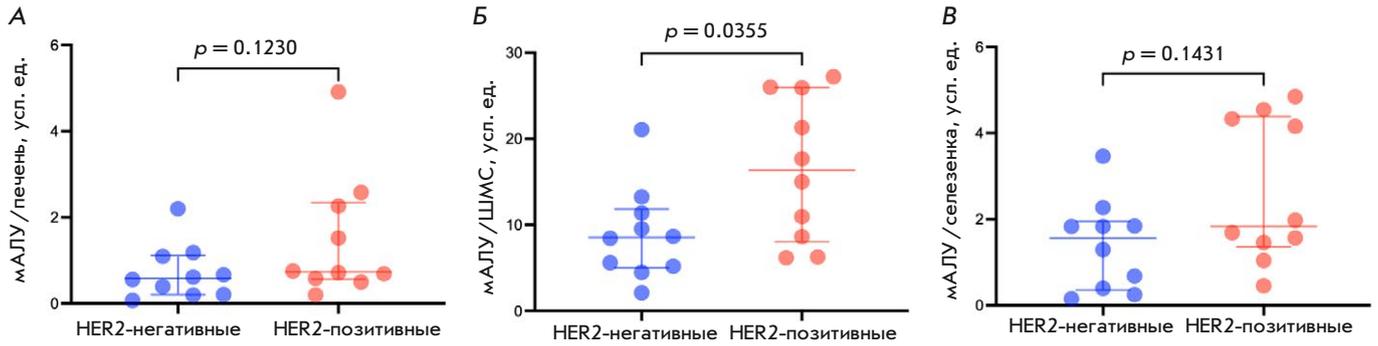


Рис. 4. Соотношения мАЛУ/печень (А), мАЛУ/ШМС (Б) и мАЛУ/селезенка (В) через 4 ч после введения препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  у больных раком молочной железы с различным статусом HER2/neu

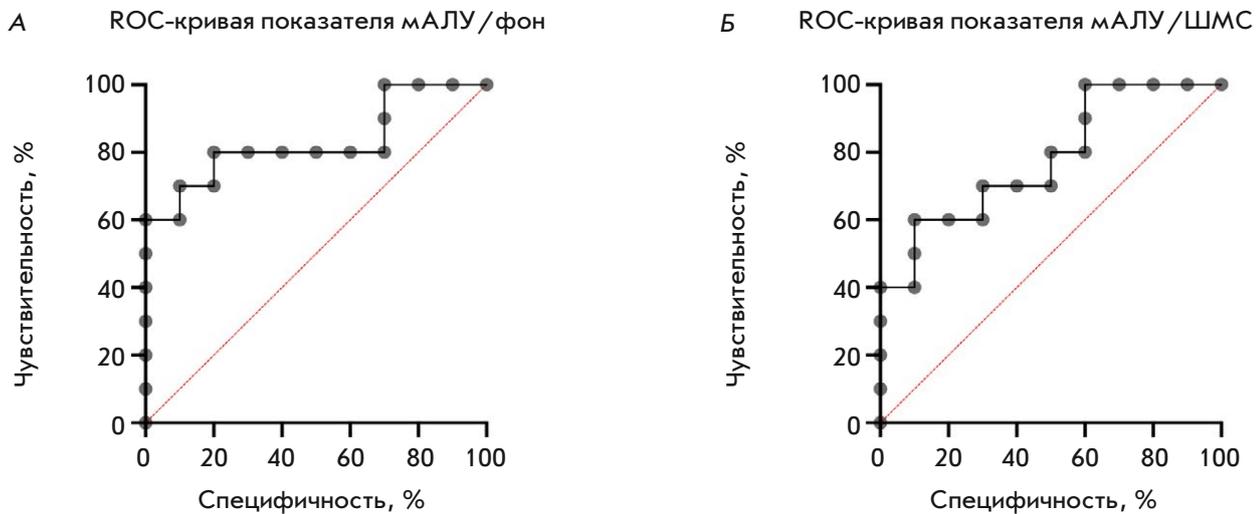


Рис. 5. ROC-кривые соотношений мАЛУ/фон (А) и мАЛУ/ШМС (Б) в определении статуса HER2/neu в мАЛУ у больных раком молочной железы через 4 ч после введения препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$

Отчасти полученные результаты подтверждают данные опубликованных ранее доклинических и клинических исследований, в которых был проведен сравнительный анализ диагностической эффективности препаратов  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-ADAPT6}$  и  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  [22]. Так, у 11 больных HER2-положительным раком молочной железы при последовательном введении обоих диагностических препаратов в интервале 3 дня до начала системного лечения был показан более высокий захват первичной опухолью молочной железы  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-ADAPT6}$  ( $\text{SUV}_{\text{max}} = 4.7 \pm 2.1$ ) через 2 ч после введения по сравнению с  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  ( $\text{SUV}_{\text{max}} = 3.5 \pm 1.7$ ) через 4 ч после введения ( $p < 0.005$ , paired t-test). При этом соотношение опухоль/фон в обоих случаях ( $15.2 \pm 7.4$  для  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-ADAPT6}$  и  $19.6 \pm 12.4$  для  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ ) статистически не имело различий ( $p > 0.05$ , paired t-test) [23].

По данным обоих исследований,  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}\text{-ADAPT6}$  показал себя оптимальным препаратом для типирования первичного поражения молочной железы с возможностью дифференцировать статус рецептора HER2/neu. Это важно для оптимизации диагностического этапа и назначения таргетного лечения.

Принимая во внимание, что, в отличие от протеина ADAPT6,  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  не конкурирует с трастузумабом, связываясь с другими эпитопами HER2/neu, он может быть полезен в клинической практике для оценки мониторинга предоперационной системной терапии у больных с гиперэкспрессией HER2/neu.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  показал эффективность в отношении дифференцировки статуса HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических

узлах у больных раком молочной железы, продемонстрировав соотношения МАЛУ/фон с показателями чувствительности и специфичности, равными 80%. Для расширения показаний для клинического применения следует продолжить изучение [<sup>99m</sup>Tc] Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 в динамике предоперационного систем-

ного лечения у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu. ●

*Работа поддержана грантом Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2024-536.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ge I., Erbes T., Juhasz-Böss I. // Gynecol Obstet Actions. 2022. V. 306. № 4. P. 943–957. doi: 10.1007/s00404-021-06352-9
- Chen H., Zhou J., Chen Q., Deng Y. // Medicine (Baltimore). 2021. V. 100. № 26. P. e26531. doi: 10.1097/MD.00000000000026531
- Sood R., Rositch A.F., Shakoor D., Ambinder E., Pool K., Pollak E., Mollura D., Mullen L., Harvey S. // Glob Oncol. 2019. V. 5. P. 1–17. doi: 10.1200/JGO.19.00127
- Han L., Li L., Wang N., Xiong Y., Li Y., Gu Y. // Interferon Cytokine Res. 2018. V. 38. № 12. P. 578–582. doi: 10.1089/jir.2018.0085
- Lower E.E., Khan S., Kennedy D., Baughman R.P. // Breast Cancer – Targets and Therapy. 2017. V. 9. P. 515–520. doi: 10.2147/BCTT.S137709
- Gebauer M., Skerra A. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2020. V. 60. P. 391–415. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021118.
- Tolmachev V., Orlova A., Sorensen J. // Semin. Cancer Biol. 2021. V. 72. P. 185–197. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.10.005.
- Bragina O.D., Deyev S.M., Chernov V.I., Tolmachev V.M. // Acta Naturae. 2022. V. 14. № 2. P. 4–15. doi: 10.32607/actanaturae.11611
- Pernas S., Tolaney S.M. // Ther. Adv. Med. Oncol. 2019. V. 11. P. 1758835919833519. doi: 10.1177/1758835919833519
- Tolmachev V.M., Chernov V.I., Deyev S.M. // Russ. Chem. Rev. 2022. V. 91. RCR5034. <https://doi.org/10.1070/RCR5034>
- Krasniqi A., D'Huyvetter M., Devoogdt N., Frejd F.Y., Sorensen J., Orlova A., Keyaerts M., Tolmachev V. // J. Nucl. Med. 2018. V. 59. P. 885–891. doi: 10.2967/jnumed.117.199901
- Eissler N., Altena R., Alhuseinalkhudhur A., Bragina O., Feldwisch J., Wuerth Q., Loftenius A., Brun N., Axelsson R., Tolmachev V., et al. // Biomedicines. 2024. V. 12. № 5. P. 1088. doi: 10.3390/biomedicines12051088
- Bragina O., von Witting E., Garousi J., Zeltchan R., Sandstrom M., Orlova A., Medvedeva A., Doroshenko A., Vorobyeva A., Lindbo S., et al. // J. Nucl. Med. 2021. V. 62. P. 493–499. doi: 10.2967/jnumed.120.248799.
- Bragina O., Chernov V., Larkina M., Rybina A., Zelchan R., Garbukov E., Oroujeni M., Loftenius A., Orlova A., Sorensen J., et al. // Theranostics. 2023. V. 13. P. 4858–4871. doi: 10.7150/thno.86770.
- Bragina O., Tashireva L., Loos D., Chernov V., Hober S., Tolmachev V. // Pharmaceutics. 2024. V. 16. № 4. P. 445. doi: 10.3390/pharmaceutics16040445.
- Shilova O.N., Deyev S.M. // Acta Naturae. 2019. V. 11. № 4. P. 42–53. doi: 10.32607/20758251-2019-11-4-42-53
- Vorobyeva A., Schulga A., Konovalova E., Güler R., Löfblom J., Sandström M., Garousi J., Chernov V., Bragina O., Orlova A., et al. // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 9405.
- Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Garbukov E., Vorobyeva A., Orlova A., Tashireva L., Sorensen J., Zelchan R., et al. // J. Nucl. Medicine. 2022. V. 63. № 4. P. 528–535. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542>
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H., Harvey B.E., Mangu P.B., Bartlett J.M., Bilous M., Ellis I.O., Fitzgibbons P., Hanna W., et al. // Pathol. Lab. Med. 2018. V. 42. P. 1364–1382. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738
- Wolff A.C., Somerfield M.R., Dowsett M., Hammond M.E.H., Hayes D.F., McShane L.M., Saphner T.J., Spears P.A., Allison K.H. // J. Clin. Oncol. 2023. V. 41. P. 3867–3872. doi: 10.1200/JCO.22.02864.
- Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukov E.Yu., Doroshenko A.V., Vorobyeva A.G., Orlova A.M., Tolmachev V.M. // Bull. Siberian Medicine. 2021. V. 20. № 1. P. 23–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>
- Tolmachev V., Bodenko V., Oroujeni M., Deyev S., Konovalova E., Shulga A., Lindbo S., Hober S., Orlova A., Vorobyeva A. // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 23. P. 15181. doi: 10.3390/ijms232315181.
- Bragina O., Chernov V., Shulga A., Konovalova E., Hober S., Deyev S., Sorensen J., Tolmachev V. // Cancers. 2023. V. 15. P. 3149. doi: 10.3390/cancers15123149.