

## Прямое сравнение диагностической эффективности радиофармацевтических препаратов на основе альтернативных каркасных протейнов [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3 у больных HER2-позитивным раком молочной железы

Брагина О.Д.<sup>1,2</sup>, Деев С.М.<sup>2,3</sup>, Гарбуков Е.Ю.<sup>1</sup>, Гольдберг В.Е.<sup>1</sup>, Чернов В.И.<sup>1,2</sup>, Толмачев В.М.<sup>2,4</sup>

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

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

<sup>3</sup> Институт биоорганической химии (ИБХ) им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (РАН)  
Россия, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

<sup>4</sup> Уппсальский университет  
Швеция, Уппсала, Segerstedthuset, DagHammaraskjöldsväg, 7

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** проведение прямого сравнения диагностической эффективности препаратов [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3 у больных HER2-позитивным раком молочной железы до начала системного лечения.

**Материалы и методы.** В исследование включены 11 больных HER2-позитивным раком молочной железы (T1–4N0–2M0–1) до начала системного лечения. Всем больным в интервале 3–4 дней выполнялись радионуклидные исследования с использованием препаратов [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3. Одnofотонная эмиссионная компьютерная томография/компьютерная томография (КТ) проводилась через 2 ч для препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и через 4 ч для [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3.

**Результаты.** При анализе распределения обоих препаратов больший захват нормальными тканями был отмечен в почках и печени. Опухоли молочных желез визуализировались всех случаях. Средний захват опухолью при использовании препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 составил  $4,7 \pm 2,1$ , что было значительно выше, чем при [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3 ( $3,5 \pm 1,7$ ) ( $p < 0,005$ , парный  $t$ -тест). Соотношение опухоль/фон ( $15,2 \pm 7,4$  и  $19,6 \pm 12,4$  соответственно) в обоих случаях не имело статистических различий ( $p > 0,05$ , парный  $t$ -тест). Метастазы в печень визуализированы у пациенток № 1 и 5, что соответствовало проекции метастазов по данным КТ органов брюшной полости, выполненной с контрастированием. Аккумуляция [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3 в проекции метастазов у обеих больных была значительно выше по сравнению с первичной опухолью (в 1,3 и 1,7 раза у пациентки № 1; в 2,2 и 3,5 раза у пациентки № 5 соответственно).

**Заключение.** Препараты [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE) $_3$ -G3 продемонстрировали свою эффективность в отношении визуализации первичных HER2-позитивных опухолей молочных желез. При этом аккумуляция [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 имела более высокие показатели накопления, что делает это соединение более перспективным диагностическим агентом.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, компьютерная томография ОФЭКТ/КТ, DARPInG3, ADAPT6, HER2/neu

**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 (соглашение № 075-15-2022-1103) по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход».

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 6 от 04.03.2022).

**Для цитирования:** Брагина О.Д., Деев С.М., Гарбуков Е.Ю., Гольдберг В.Е., Чернов В.И., Толмачев В.М. Прямое сравнение диагностической эффективности радиофармацевтических препаратов на основе альтернативных каркасных протеинов [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 и [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)3-G3 у больных HER2-позитивным раком молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-6-13>.

## A direct comparison of the diagnostic efficacy of alternative scaffold-based radiopharmaceuticals [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)3-G3 in patients with HER2-positive breast cancer

Bragina O.D.<sup>1,2</sup>, Deyev S.M.<sup>2,3</sup>, Garbukov E.Yu.<sup>1</sup>, Goldberg V.E.<sup>1</sup>, Chernov V.I.<sup>1,2</sup>, Tolmachev V.M.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University 30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences 16/10, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>4</sup> Uppsala University 7, Dag Hammarskjöldsväg, Segerstedthuset, Uppsala, Sweden

### ABSTRACT

**Aim.** To perform a direct comparison of the diagnostic efficacy of [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 in HER2-positive breast cancer patients before the systemic treatment.

**Materials and methods.** The study included 11 patients with HER2-positive breast cancer (T1–4N0–2M0–1) before the initiation of systemic treatment. All patients underwent a radionuclide examination with [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 with the interval of 3–4 days. Single-photon emission computed tomography (SPECT) /computed tomography (CT) was performed 2 and 4 hours after [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 administration, respectively.

**Results.** The analysis of [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 distribution showed their high uptake in the kidneys and liver. Breast tumors were visualized in all cases. The average tumor uptake of [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 was  $4.7 \pm 2.1$ , which was significantly higher than in the [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 injection ( $3.5 \pm 1.7$ ) ( $p < 0.005$ , paired *t*-test). The tumor-to-background ratio ( $15.2 \pm 7.4$  and  $19.6 \pm 12.4$ , respectively) had no statistical differences in both cases ( $p > 0.05$ , paired *t*-test). Liver metastases were visualized in patients 1 and 5 and corresponded to the projection of metastases according to contrast-enhanced abdominal CT. The accumulation of [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 in the projection of metastases in both cases was significantly higher compared to the primary tumor (1.3 and 1.7 times higher in patient 1; 2.2 and 3.5 times higher in patient 5, respectively).

**Conclusion.** Both [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 demonstrated the diagnostic efficacy in visualizing a primary HER2-positive tumor in breast cancer patients. However, [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 had higher accumulation values, which makes it a more promising diagnostic agent.

**Keywords:** breast cancer, SPECT / CT, ADAPT6, DARPInG3, HER2/neu

**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 study was supported by the grant of the Ministry of Science and Higher Education (agreement No. 075-15-2022-1103) within the topic “Development of scaffold-based target molecules for the diagnosis and treatment of cancer: a theranostic approach”.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the Bioethics Committee at Cancer Research Institute of Tomsk NRCM (Protocol No. 6 of 04.03.2022). All patients signed an informed consent to participate in the study.

**For citation:** Bragina O.D., Deyev S.M., Garbukov E.Yu., Goldberg V.E., Chernov V.I., Tolmachev V.M. A direct comparison of the diagnostic efficacy of alternative scaffold-based radiopharmaceuticals [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 in patients with HER2-positive breast cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-6-13>.

## ВВЕДЕНИЕ

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2/neu) встречается у 20–25% больных раком молочной железы (РМЖ) и является показанием для назначения таргетной терапии, что существенно улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости у данной категории пациентов [1, 2]. Несмотря на доступность и распространенность активно применяющихся иммуногистохимического исследования (ИГХ) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), до сих пор существуют проблемы, которые существенно ограничивают оценку статуса HER2/neu у больных РМЖ. В частности, очевидной остается невозможность одномоментной оценки распространенности опухолевого процесса и молекулярного анализа выявленных очагов, что в большей степени обусловлено трудностями или невозможностью выполнения core-биопсии [3, 4].

Одним из вариантов решения данных проблем является таргетная радионуклидная диагностика [5], активно изучающаяся в настоящее время и использующая в качестве «нацеливающего» модуля альтернативные каркасные протеины, имеющие оптимальные характеристики для доставки радиоизотопов к опухолевым клеткам [6–8]. Так, результаты выполненных I фаз клинических исследований радиофармацевтических препаратов [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 (ClinicalTrials.govIdentifier:NCT03991260) и [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 (ClinicalTrials.govID: NCT04277338) у больных РМЖ продемонстрировали хорошую переносимость и отсутствие побочных реакций как на момент введения соединений, так и за весь период наблюдений. Также в обоих случаях были показаны различия в накоплении препаратов у больных с HER2-позитивными и HER2-негативными опухолями молочной железы ( $p < 0,05$ , тест Манна – Уитни) и

выявлены оптимальные дозировки и сроки исследования после введения меченных протеинов: 500 мкг и 2 ч для [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 и доза 3 000 мкг и 4 ч после введения для [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 [9, 10].

Результаты доклинического анализа непосредственного сравнения препаратов [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 и [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 продемонстрировали высокий захват обоих соединений HER2-позитивной клеточной линией SKOV-3 по сравнению с HER2-негативной линией MDA-MB-468 [11].

Целью настоящего исследования явилось проведение непосредственного сравнения диагностической эффективности препаратов [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 и [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 у больных HER2-позитивным РМЖ до начала системного лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 6 от 04.03.2022) и прошло регистрацию перед началом набора пациентов (ClinicalTrials.govIdentifier: NCT05376644). В исследование включены 11 больных РМЖ (T1–4N0–3M0–1) с гиперэкспрессией HER2/neu в первичной опухоли до начала химио-, таргетной терапии (таблица). Всеми пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

У всех больных статус экспрессии HER2/neu был установлен по данным ИГХ биопсийного материала первичной опухоли согласно критериям American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists (ASCO/CAP, 2018). Опухоли классифицировались как HER2-позитивные при ИГХ счете, соответствующем значению 3+. Исследование выполнялось по стандартной методике. Поражение лимфатических узлов у всех больных было подтверждено результатами гистологического исследования.

Характеристика больных раком молочной железы до введения  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3

Номер пациента	Возраст, лет	HER2 в первичной опухоли до визуализации (ИГХ)	Рецепторный статус первичной опухоли	Клиническая стадия до визуализации
1	61	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 40%	IV (T4N3M1)
2	48	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 18%	ПВ (T2N1M0)
3	26	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 45%	ПВ (T2N1M0)
4	49	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 20%	I (T1N0M0)
5	41	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 45%	IV (T1N1M1)
6	65	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 60%	ПВ(T2N1M0)
7	59	3+ (ИГХ)	РЭ –; РП–; Ki67 55%	ПА (T1N1M0)
8	55	3+ (ИГХ)	РЭ –; РП–; Ki67 18%	ПВ (T2N1M0)
9	38	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП + Ki67 25%	ПВ (T2N1M0)
10	65	3+ (ИГХ)	РЭ –; РП–; Ki67 18%	I (T1N0M0)
11	63	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП + Ki67 10%	I (T1N0M0)

Примечание. РЭ – рецепторы эстрогенов, РП – рецепторы прогестерона, Ki67 маркер клеточной пролиферации.

До начала лечения все больные прошли маммографию (Giotto Image), остеосцинтиграфию с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом (Siemens Symbia Intevo Bold), компьютерную томографию органов грудной клетки (Siemens Somatom Emotions 16 ECO) и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез, регионарных лимфатических узлов и печени (GELOGIQE9). Пациенткам № 1 и 5 дополнительно выполнялась компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с контрастированием. Размер первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов устанавливался согласно результатам УЗИ.

**Радионуклидные исследования.** Приготовление препаратов  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 осуществлялось в асептических условиях на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ непосредственно перед исследованием. Мечение осуществлялось по методикам, описанным ранее [12, 13]. Радиохимический выход для соединения  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 составил  $97 \pm 1\%$ ; для  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 –  $97 \pm 2\%$ . Доза протеинов составила 500 мкг для  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и 3 000 мкг для  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3. У всех больных проводились последовательные внутривенные инъекции готовых соединений  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 с интервалом 3–4 дня.

Всем больным выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)/КТ органов грудной клетки с использованием гамма-камеры Siemens Symbia Intevo Boldscanner, оснащенной низкоэнергетическим коллиматором высокого разрешения. ОФЭКТ/КТ сканы проводились через 2 ч после введения  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 и через 4 ч после  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3. Изображения SPECT были восстановлены с использованием протокола реконструкции xSPECT (Siemens, Германия), основанного

на методе упорядоченного подмножества сопряженного градиента (OSCG). Использовался фильтр 3D Gaussian FWHM 10 мм (мягкие ткани). Изображения были обработаны с использованием фирменного программного пакета Syngo.via (Siemens, Германия).

Максимальные стандартные значения поглощения, нормализованные к поверхности тела (SUVmax), были рассчитаны для первичных опухолей и печени. SUVmax также определялись в контралатеральных симметричных областях молочных желез для расчета соотношения опухоли/фон, а также в областях печени, свободных от метастазов, для расчета соотношения печень/метастаз. Для оценки поглощения в нормальных органах, которое может способствовать возникновению фона в типичных местах метастазирования, SUVmax также измеряли в не вовлеченных лимфатических узлах, легких (S3 правого легкого в проекции дуги аорты) и костях (пять грудных позвонков).

Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего значения. Для сравнения значений поглощения и производных параметров использовался парный  $t$ -тест. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 11 пациенток по результатам ИГХ был установлен диагноз HER2-позитивный рак молочной железы (3+). У двух пациенток (№ 1 и 5) были выявлены метастазы в печени. При анализе распределения обоих препаратов больший захват нормальными тканями был отмечен в почках и печени, при этом больший захват в печени был выявлен при использовании  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 (распределение представлено на рис. 1). Поглощение  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6

(SUVmax  $0,3 \pm 0,1$ ) в контралатеральном участке молочной железы было значительно выше, чем поглощение  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  (SUVmax  $0,2 \pm 0,1$ ) ( $p < 0,01$ , парный  $t$ -тест). В то же время захват обоих препаратов не отличался в не вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлах ( $p > 0,05$ , парный  $t$ -тест). Аккумуляция препарата в неизме-

ненной ткани легких составила  $0,4 \pm 0,2$  для  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  и  $0,4 \pm 0,1$  для  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ ; в костях –  $0,6 \pm 0,2$  и  $0,9 \pm 0,5$ , что, по данным статистического анализа, не имело значительной разницы ( $p > 0,05$ , парный  $t$ -тест) (рис. 2). Аккумуляция препарата также визуализировалась в слюнных и щитовидной железах.

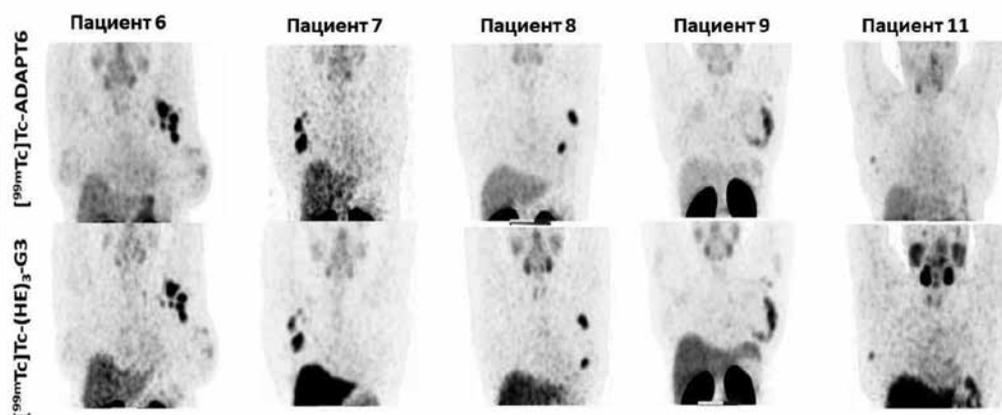


Рис. 1. Сравнение ОФЭКТ/КТ с использованием препаратов  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  и  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  у больных HER2-позитивным РМЖ (шкала SUV 6.8 на всех снимках)

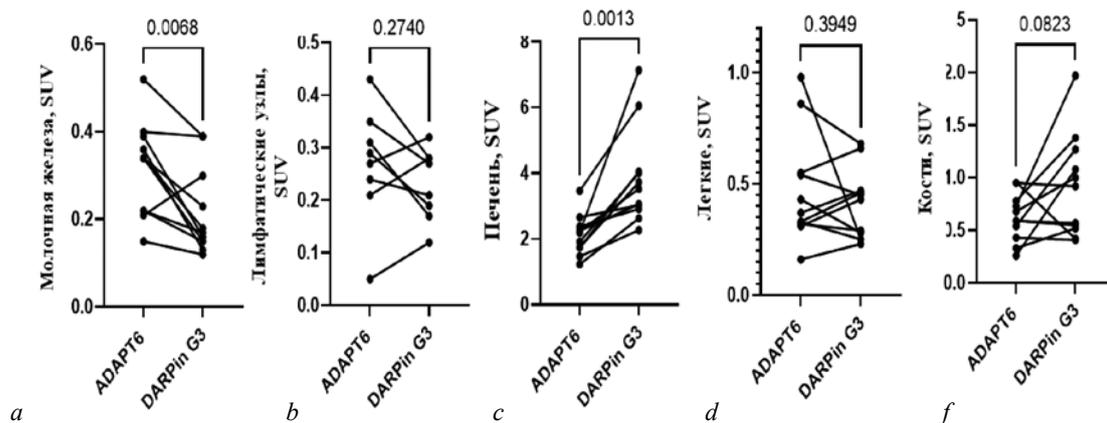


Рис. 2. Аккумуляция (SUV) препаратов  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  и  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  нормальными тканями: *a* – молочная железа; *b* – непораженные лимфатические узлы; *c* – печень; *d* – легкие (сегмент S3 правого легкого в проекции дуги аорты); *f* – кости (5-й грудной позвонок)

Опухоли молочных желез визуализировались при использовании обоих препаратов. Средний захват опухолью препарата  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  составил  $4,7 \pm 2,1$ , что было значительно выше, чем при применении  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  ( $3,5 \pm 1,7$ ) ( $p < 0,005$ , парный  $t$ -тест). В то же время соотношение опухоль/фон ( $15,2 \pm 7,4$  и  $19,6 \pm 12,4$  соответственно) при использовании обоих соединений не имело статистических различий ( $p > 0,05$ , парный  $t$ -тест) (рис. 3).

Также при использовании обоих препаратов у всех больных определялись метастатические лимфатические узлы (рис. 4).

Метастазы в печень были визуализированы у пациенток № 1 и 5 при использовании обоих препаратов и соответствовали проекции метастазов по данным компьютерной томографии органов брюшной полости, выполненной с контрастированием (рис. 5). В обоих случаях морфологическая верификация очагов не выполнялась в связи с отказом пациенток от выполнения биопсии. Интересно, что аккумуляция  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  и  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$  в проекции метастазов у обеих больных была значительно выше по сравнению с первичной опухолью (в 1,3 и 1,7 раза у пациентки № 1; в 2,2 и 3,5 раза у пациентки № 5 соответственно).

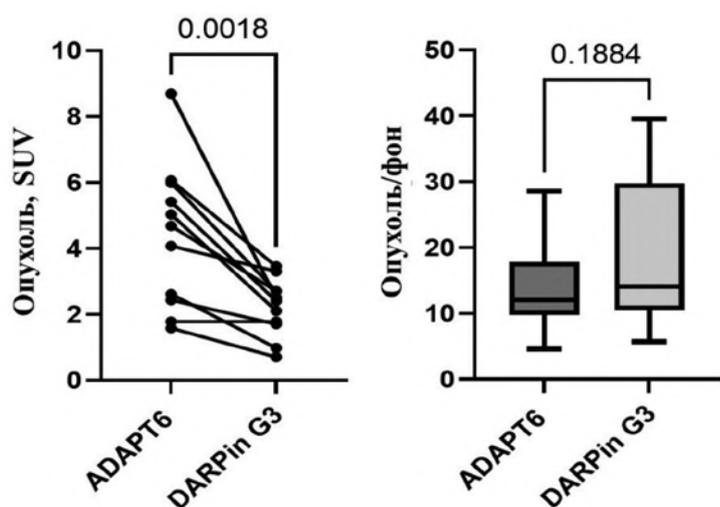


Рис. 3. Аккумуляция (SUV) препаратов  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  и  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$  в первичных опухолях и симметричных участках противоположной молочной железы у больных HER2-позитивным РМЖ

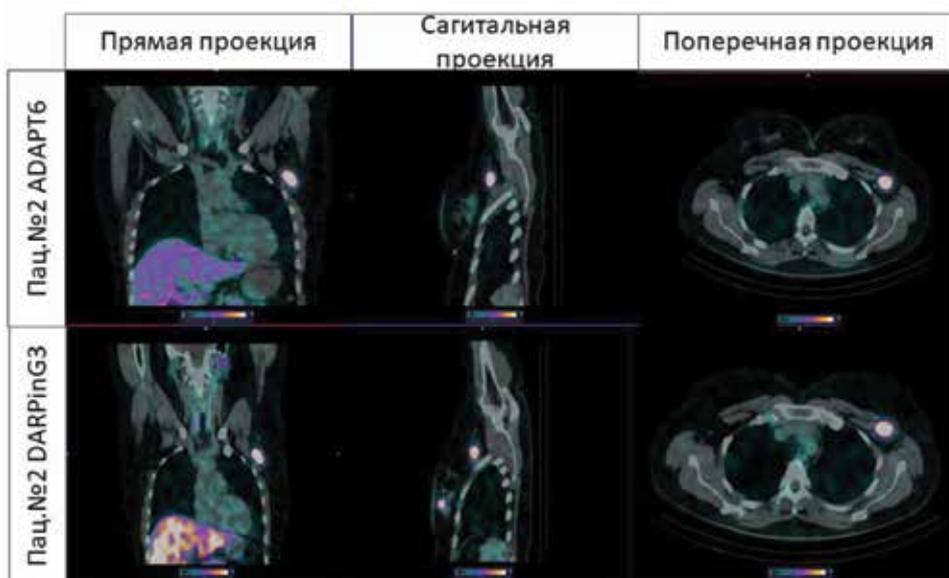


Рис. 4. Накопление препаратов  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  и  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$  в метастатических лимфатических узлах у больной HER2-позитивным РМЖ № 2

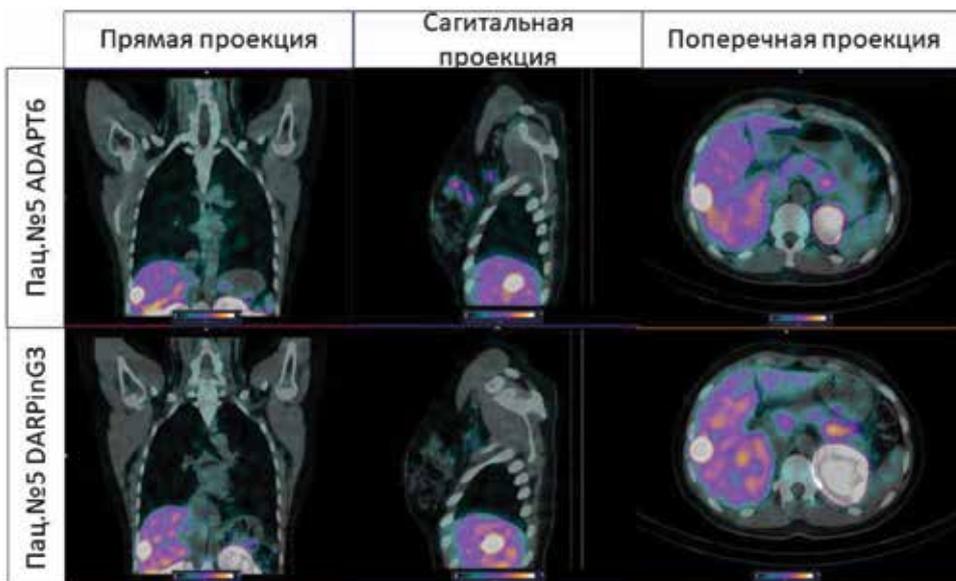


Рис. 5. Накопление препаратов  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$  (a) и  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$  (b) в первичных опухолях и метастазах в печень у больных HER2-позитивным РМЖ

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненная I фаза клинических исследований препаратов [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 и [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 наглядно продемонстрировала возможность их применения не только в качестве визуализирующих первичную опухоль агентов, но и в качестве маркеров, позволяющих эффективно оценивать статус рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа у больных РМЖ [9, 10]. Учитывая результаты обоих анализов, естественным образом возникла необходимость прямого сравнения обоих препаратов путем проведения комплекса доклинических и клинических исследований. Резюмируя полученные данные, препарат [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 показал свою наибольшую эффективность в отношении оценки статуса HER2/neu у больных РМЖ и, соответственно, их отбора для проведения таргетной терапии. В то же время [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 показал свою чувствительность к изменению (снижению) уровня экспрессии HER2/neu в ответ на таргетную терапию трастузумабом, в связи с чем он может использоваться для раннего ответа на проводимое системное лечение [11].

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Han L., Li L., Wang N., Xiong Y., Li Y., Gu Y. Relationship of epidermal growth factor receptor expression with clinical symptoms and metastasis of invasive breast cancer. *Interferon Cytokine Res.* 2018;38(12):578–582. DOI: 10.1089/jir.2018.0085.
2. Pernas S., Tolaney S.M. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019;11:1758835919833519. DOI: 10.1177/1758835919833519.
3. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H., Harvey B.E., Mangu P.B., Bartlett J.M. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/ College of American pathologist clinical practice guideline focused update. *Pathol. Lab. Med.* 2018;142(11):1364–1382. DOI: 10.5858/arpa.2018-0902-SA.
4. Lower E.E., Khan S., Kennedy D., Baughman R.P. Discordance of the estrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site.

- Breast Cancer – Targets and Therapy.* 2017;9:515–520. DOI: 10.2147/BCTT.S137709.
5. Bragina O.D., Deyev S.M., Chernov V.I., Tolmachev V.M. Evolution of targeted radionuclide diagnosis of HER2-positive breast cancer. *Acta Naturae.* 2022;14(2):4–15. DOI: 10.32607/actanaturae.11611.
6. Shilova O.N., Deyev S.M. DARPin: Promising scaffolds for theranostics. *Acta Naturae.* 2019;11(4):42–53. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-42-53/
7. 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/
8. Tolmachev V., Orlova A., Sorensen J. The emerging role of radionuclide molecular imaging of HER2 expression in breast cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2021;72:185–197. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.10.005/
9. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М. 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. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-23-30.
10. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Garbukov E., Vorobyeva A. et al. Phase I trial of <sup>99m</sup>Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3, a DARPin-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2022;63(4):528–535. DOI: 10.2967/jnumed.121.262542.
11. Tolmachev V., Bodenko V., Oroujeni M., Deyev S., Konovalova E., Shulga A. et al. Direct *in vivo* comparison of <sup>99m</sup>Tc-labeled scaffold proteins, DARPin G3 and ADAPT6, for visualization of HER2 expression and monitoring of early response for trastuzumab therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(23):15181. DOI: 10.3390/ijms232315181.
12. Lindbo S., Garousi J., Åstrand M., Honarvar H., Orlova A., Hober S. et al. 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.
13. Vorobyeva A., Schulga A., Konovalova E. et al. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of <sup>99m</sup>Tc-labeled DARPin G3. *Sci. Rep.* 2019;9(1):9405. DOI: 10.1038/S41598-019-45795-8.

## Вклад авторов

Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Толмачев В.М., Гарбуков Е.Ю., Гольдберг В.Е. – разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Информация об авторах

Брагина Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, врач-онколог, вед. науч. сотрудник, отделение радионуклидной терапии и диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ст. науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск, bragina\_od@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5281-7758>

**Деев Сергей Михайлович** – д-р биол. наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения молекулярной иммунологии, ИБХ РАН, г. Москва, deev\_sm@tpu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3952-0631>

**Гарбуков Евгений Юрьевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, jrtmaximum9@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6016-7078>

**Гольдберг Виктор Евгеньевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением химиотерапии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, goldbergve@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4753-5283>

**Чернов Владимир Иванович** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отделения радионуклидной терапии и диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, chernov@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5524-9546>

**Толмачев Владимир Максимилианович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии, генетики и патологии, Уппсальский университет, Швеция, г. Уппсала; руководитель НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск, Vladimir.tolmachev@igr.uu.se, <http://orcid.org/0000-0002-6122-1734>

(✉) **Брагина Ольга Дмитриевна**, [bragina\\_od@mail.ru](mailto:bragina_od@mail.ru)

Поступила в редакцию 02.02.2023;  
одобрена после рецензирования 15.03.2023;  
принята к публикации 23.03.2022