

УДК 618.19-006.6-033.2:616.428:577.218]-073.916
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-14-21>

Радионуклидная визуализация экспрессии HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы: сравнение эффективности препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$

Брагина О.Д.^{1,2}, Таширева Л.А.¹, Гарбуков Е.Ю.¹, Вострикова М.А.¹, Романова А.А.¹, Деев С.М.^{2,3,5}, Бородина М.Е.⁴, Чернов В.И.^{1,2,5}

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

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

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

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИИОИ) им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

⁵ Национальный исследовательский центр (НИЦ) «Курчатовский институт»
Россия, 123098, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 1

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести прямой сравнительный анализ данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с препаратами $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ у больных раком молочной железы (РМЖ) с HER2-позитивными метастазами в аксиллярные лимфатические узлы.

Материалы и методы. В анализ включены восемь больных РМЖ с HER2-позитивными метастазами в аксиллярные лимфатические узлы (МАЛУ) до начала системного лечения. Всем больным последовательно проводилось введение препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (500 мкг) и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (3 000 мкг) с интервалом 3–4 дня. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости проводилась через 2 ч для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и через 4 ч для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$. Оценка накопления соединений выполнялась путем измерения максимального стандартного захвата (SUV_{\max}) в метастатических аксиллярных лимфоузлах, проекции контралатеральной аксиллярной области, проекций печени, широчайшей мышцы спины и селезенки. Дополнительно у каждой больной рассчитывались такие параметры, как МАЛУ/фон и МАЛУ/референсные органы.

Результаты. Сравнение соотношения МАЛУ/фон выявило преимущество препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (38,93 (16,56–56,02)) над $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (19,39 (8,43–34,52)), $p = 0,0391$. Сравнительный анализ аккумуляции изучаемых радиофармпрепаратов в референсных органах продемонстрировал более высокий SUV_{\max} в печени и селезенке для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (4,44 (2,85–9,08) и 2,47 (1,28–4,41) соответственно), чем при использовании $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (2,98 (1,96–3,65) и 0,43 (0,14–0,62) соответственно), $p = 0,01$ и $p = 0,04$. Сравнение соотношений SUV_{\max} в МАЛУ и референсных органах показало более высокие значения параметра МАЛУ/селезенка для препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (5,93 (1,04–11,85)) по сравнению с $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (1,83 (0,46–4,54)), $p = 0,02$.

✉ Брагина Ольга Дмитриевна, bragina_od@mail.ru

Заключение. По результатам выполненного анализа выявлено диагностическое преимущество препарата [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 для детекции HER2 статуса в метастатических лимфатических узлах у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, ADAPT6, DARPInG3, радионуклидная диагностика

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

Источник финансирования. Работы поддержаны грантом Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2024-536.

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 26 от 15.02.2022, протокол № 4 от 04.03.2022).

Для цитирования: Брагина О.Д., Таширева Л.А., Гарбуков Е.Ю., Вострикова М.А., Романова А.А., Девев С.М., Бородина М.Е., Чернов В.И. Радионуклидная визуализация экспрессии HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы: сравнение эффективности препаратов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):14–21. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-14-21>.

Radionuclide imaging of HER2/neu expression in metastatic axillary lymph nodes in breast cancer patients: comparing the efficacy of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3

Bragina O.D.^{1,2}, Tashireva L.A.¹, Garbukov E.Yu.¹, Vostrikova M.A.¹, Romanova A.A.¹, Deyev S.M.^{2,3,5}, Borodina M.E.⁴, Chernov V.I.^{1,2,5}

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

² *National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU) 30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

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

⁴ *P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute 3, 2nd Botkinsky Proyezd Str., Moscow, 125284, Russian Federation*

⁵ *National Research Center «Kurchatov Institute» 1, Akademika Kurchatova Str., Moscow, 123098, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To conduct a direct comparative analysis of single-photon emission computed tomography (SPECT-CT) with [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 in patients with HER2-positive breast cancer (BC) with axillary lymph node metastases.

Materials and methods. The analysis included 8 patients with HER2-positive BC with axillary lymph node metastases before the systemic treatment. All patients were injected with [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 (500 μg) and [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 (3,000 μg) with an interval of 3–4 days. The SPECT-CT scans of the chest and upper abdomen were performed after 2 hours for [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and after 4 hours for [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3. The accumulation of radiopharmaceuticals was assessed by measuring the maximum standardized uptake values (SUV_{max}) in metastatic axillary lymph nodes, projections of the contralateral axillary lymph nodes, liver, latissimus dorsi muscle, and spleen. Additionally, mALN-to-background and mALN-to-reference organs ratios were calculated for each patient.

Results. Comparison of the mALN-to-background ratio revealed the advantage of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 (38.93 (16.56–56.02)) over [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 (19.39 (8.43–34.52)), $p = 0.0391$. The comparative analysis of the accumulation of the studied radiopharmaceuticals in the reference organs demonstrated higher SUV_{max} for [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 in the liver and spleen (4.44 (2.85–9.08) and 2.47 (1.28–4.41), respectively) than for [^{99m}Tc]Tc-

ADAPT6 (2.98 (1.96–3.65) and 0.43 (0.14–0.62), respectively), $p = 0.01$ and $p = 0.04$. Comparison of the SUV_{max} ratios in mALN and reference organs showed higher values of mALN / spleen for $[^{99m}Tc]Tc$ -ADAPT6 (5.93 (1.04–11.85)) compared to $[^{99m}Tc]Tc$ -(HE)₃-G3 (1.83 (0.46–4.54)), $p = 0.02$.

Conclusion. According to the results of the performed analysis, the diagnostic advantage of $[^{99m}Tc]Tc$ -ADEPT6 for the detection of) HER2/neu expression in metastatic lymph nodes in breast cancer patients was revealed.

Keywords: breast cancer, ADAPT6, DARPInG3, radionuclide diagnosis

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 performed at the expense of the grant from the Russian Ministry of Science and Higher Education No. 075-15-2024-536.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. Committee on biomedical ethics of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 26 of 15.02.2022, Protocol No. 4 of 04.03.2022).

For citation: Bragina O.D., Tashireva L.A., Garbukov E.Yu., Vostrikova M.A., Romanova A.A., Deyev S.M., Borodina M.E., Chernov V.I. Radionuclide imaging of HER2/neu expression in metastatic axillary lymph nodes in breast cancer patients: comparing the efficacy of $[^{99m}Tc]Tc$ -ADAPT6 and $[^{99m}Tc]Tc$ -(HE)₃-G₃. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):14–21. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-14-21>.

ВВЕДЕНИЕ

Определение состояния регионарных лимфатических узлов является обязательным этапом догоспитальной диагностики у больных раком молочной железы (РМЖ). Данная информация необходима прежде всего для планирования оптимального объема локального и системного лечения для достижения лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости [1]. К сожалению, существующие диагностические методики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография, компьютерная томография, не являются оптимальными и обеспечивают достаточно высокую вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов [2–4].

Например, доказано, что чувствительность и специфичность УЗИ напрямую зависят от биологического подтипа опухоли. Так, по данным R. Helfgott и соавт., минимальный уровень чувствительности УЗИ в оценке статуса лимфатических узлов отмечен у больных с люминальным HER2-негативным раком (менее 40%), а максимальная – для трижды негативного и HER2-позитивного подтипов (68,8 и 71,4% соответственно) [3]. Помимо этого, стремительно развивающиеся технологии и требования в клинической медицине создают необходимость не просто анатомической детекции, но и оценки молекулярного профиля опухолевых очагов для персонализации системной терапии у больных РМЖ [1, 2].

Изучение молекулярного профиля выявленных метастатических изменений особенно актуально не только ввиду необходимости выполнения допол-

нительной инвазивной (порой трудновыполнимой) диагностической манипуляции, а также в свете существующей межопухолевой гетерогенности, обуславливающей различие молекулярных характеристик первичной опухоли и метастатических очагов [5]. Так, по данным литературы, несоответствие рецепторного статуса первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов может достигать 30% для рецепторов эстрогена, 20% для рецепторов прогестерона и 15% – для HER2/neu [6].

Одним из вариантов решения данной клинической проблемы является изучение возможностей таргетной радионуклидной визуализации в отношении определенной молекулярной мишени [7]. В качестве «нацеливающего» модуля наибольшую эффективность продемонстрировали альтернативные каркасные протеины, характеризующиеся высокой специфичностью и аффинностью к таргетному антигену, низкой токсичностью, а также быстрым выведением из организма пациента после введения, что существенно сокращает время от момента инъекции препарата до начала выполнения диагностической процедуры [8]. Одним из вариантов таргетного взаимодействия может служить рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2/neu), гиперэкспрессия которого встречается у 20–30% больных РМЖ и требует назначение таргетной терапии [9].

В рамках II фазы клинических исследований на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ было проведено изучение возможности использования радиофармпрепаратов (РФП) $[^{99m}Tc]Tc$ -ADAPT6 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05412446) и $[^{99m}Tc]Tc$ -(HE)₃-G3

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT15122022) для оценки статуса HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах (МАЛУ) у больных раком молочной железы, по результатам которых в обоих случаях отмечалась их эффективность ($p < 0,05$, тест Манна – Уитни) [10, 11].

Целью настоящего исследования является проведение прямого сравнительного анализа данных одноконтрастной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) с препаратами $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ у больных раком молочной железы с HER2-позитивными метастазами в аксиллярных лимфатических узлах (МАЛУ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены восемь больных раком молочной железы с HER2-позитивными метастазами в аксиллярные лимфатические узлы до начала системного лечения. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Всем больным последовательно проводилось введение препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ с интервалом 3–4 дня.

Пациенткам выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала опухолевой ткани аксиллярного лимфатического узла. Положительной считалась экспрессия HER2/neu 3+ по данным иммуногистохимии (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 г. [12]. Измерение размеров лимфатических узлов осуществлялось с использованием ультразвукового метода до начала системного лечения и забора биопсийного материала.

Таблица

Накопление препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ в метастатических HER2-позитивных аксиллярных лимфатических узлах (SUV _{max}), референсных органах и соотношения МАЛУ/референсные органы у больных РМЖ									
№	SUV _{max} (МАЛУ)	SUV _{max} (фон МАЛУ)	МАЛУ/ фон	SUV _{max} (печень)	SUV _{max} (ШМС)	SUV _{max} (селезенка)	МАЛУ/ печень	МАЛУ/ ШМС	МАЛУ/селезенка
$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$									
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	1,0
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	8,7	0,4	23,5	3,4	0,3	4,4	2,6	27,2	1,9
$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$									
1	14,6	0,4	39,6	3,7	0,1	2,5	4,0	104,6	5,9
2	4,7	0,2	21,4	1,9	0,3	0,8	2,4	16,2	5,9
3	4,3	0,3	14,9	2,7	0,6	1,9	1,6	7	2,2
4	6,5	0,1	59,3	3,2	0,4	0,6	2,1	14,8	11,9
5	2,9	0,2	13,7	2,9	0,5	1,7	6	1,7	1,0
6	14,6	0,4	38,3	3,1	0,6	1,4	4,7	25,1	10,5
7	8,6	0,1	107,8	2,7	0,4	1,1	3,2	20,5	8,1
8	16,7	0,4	46,3	3,5	0,4	2,9	4,9	40,6	5,7

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

Приготовление препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ осуществлялось по описанной ранее трикарбонильной методике в стерильных условиях на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ непосредственно перед внутривенным введением. Дозировка для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ составила 3 000 мкг и 500 мкг для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$.

Исследование в объеме ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости проводилось у всех больных через 2 ч после введения препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и через 4 ч после введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$. Оценка накопления соединений выполнялась путем измерения максимального стандартного захвата (SUV_{max}) в следующих анатомических структурах: метастатических аксилляр-

ных лимфоузлах, проекции контралатеральной аксиллярной области, проекций референсных органов (печень, широчайшая мышца спины и селезенка). Дополнительно у каждой больной рассчитывались такие параметры, как МАЛУ/фон и МАЛУ/референсные органы. SUV_{max} определялся в самом крупном МАЛУ, по анатомическому расположению соответствующему описанию УЗИ и забору биопсийного материала (см. таблицу).

Для анализа и визуализации данных использовано программное обеспечение Prism 10 (GraphPad, США). Значения накопления препаратов представлены в виде медианы верхнего и нижнего квартилей ($Me(Q_1-Q_3)$). Непараметрический парный тест Вилкоксона использовался для определения значимости различий между значением накопления двух препаратов. Различия считались достоверными при значении уровня $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты иммуногистохимического анализа показали HER2-позитивный статус в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у всех больных, вошедших в исследование. Полученные данные были сопоставимы с результатами радионуклидных исследований с обоими изучаемыми препаратами. Средний размер лимфатических узлов был равен $20,5 \pm 4,2$ мм.

Сравнение накопления препаратов показало сопоставимые уровни SUV_{max} в метастатических аксиллярных лимфатических узлах для $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ 7,57 (4,43–14,62) и для $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ 5,65 (2,22–10,18) ($p = 0,4609$). Сравнение соотношения МАЛУ/фон выявило преимущество препарата $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ (38,93 (16,56–56,02)) над $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ (19,39 (8,43–34,52), $p = 0,0391$) (рис. 1).

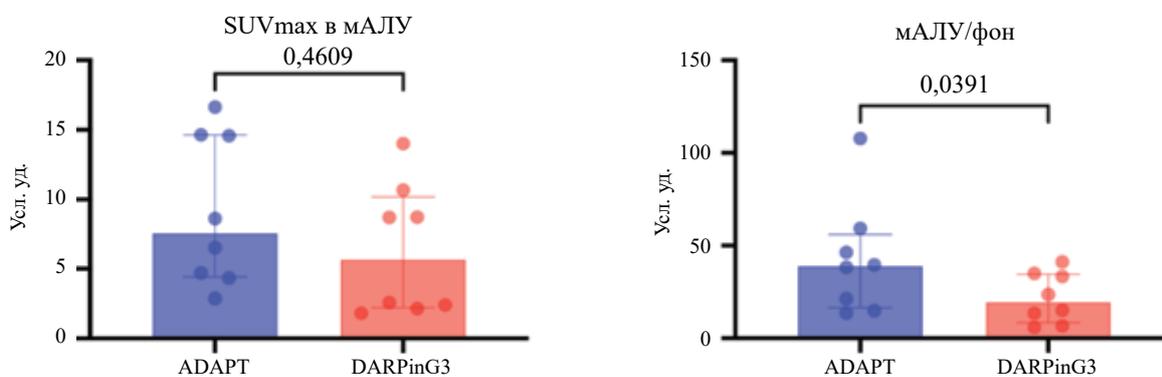


Рис. 1. SUV_{max} в МАЛУ и соотношение МАЛУ/фон при использовании препаратов $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ и $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ у больных HER2-позитивным РМЖ

Сравнительный анализ аккумуляции изучаемых РФП в референсных органах продемонстрировал более высокий SUV_{max} в печени и селезенке для $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ (4,44 (2,85–9,08) и 2,47 (1,28–4,41) соответственно), чем при использовании $[^{99m}Tc]$

$Tc-ADAPT6$ (2,98 (1,96–3,65) и 0,43 (0,14–0,62) соответственно, $p = 0,01$ и $p = 0,04$). Изучение накопления $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ (0,43 (0,14–0,6)) и $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ (0,33 (0,22–0,54)) в проекции селезенки различий не выявило ($p = 0,5$) (рис. 2).

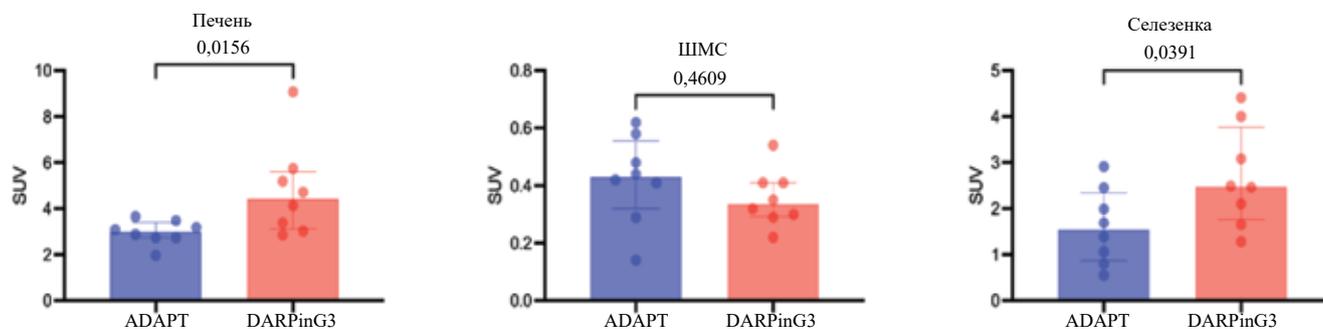


Рис. 2. SUV_{max} в печени, широчайшей мышце спины и селезенке при использовании препаратов $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ и $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ у больных HER2-позитивным РМЖ

Сравнение соотношений SUVmax в МАЛУ и референсных органах показало более высокие значения параметра МАЛУ/селезенка для препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (5,93 (1,04–11,85)) по сравнению с $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (1,83 (0,46–4,54), $p = 0,02$). Срав-

нение соотношений МАЛУ/печень (3,58 (1,58–6,00) и 1,12 (0,20–4,91) соответственно) и МАЛУ/ШМС (18,37 (1,70–104,6) и 16,12 (6,17–27,22) соответственно) различий для изучаемых препаратов не выявило ($p = 0,06$ и $0,55$ соответственно) (рис. 3).

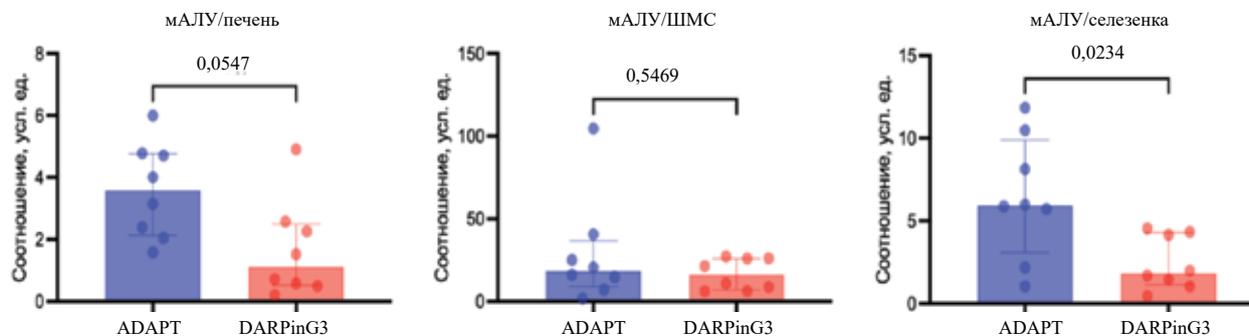


Рис. 3. Соотношения МАЛУ/печень, МАЛУ/ШМС и МАЛУ/селезенка при использовании препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ у больных HER2-позитивным РМЖ

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на усовершенствование аппаратных методов визуализации, проблема оценки состояния регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ остается нерешенной. Особенно актуальной данная задача является на догоспитальном этапе диагностики, требующем получения наиболее точной информации для определения адекватной локальной и системной тактики лечения. Одним из вариантов анатомической детекции и молекулярного типирования выявленных очагов (первичной опухоли и метастатических очагов) является расширение объема радиоизотопных методов исследования и ориентирование на таргетную молекулярную визуализацию. Подобное направление, основанное на использовании РФП, тропных к определенной молекулярной мишени, получило особую популярность в течение последних 10 лет. Именно в этот период началось активное использование альтернативных каркасных протеинов в качестве «нацеливающих» модулей и их клиническое тестирование для тераностики онкологических заболеваний.

Большим опытом по проведению клинических исследований по диагностике злокачественных образований с использованием меченных каркасных протеинов обладает отделение радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ [13]. Особенно широкое распространение получили исследования по изучению РФП, тропных к рецептору эпидермального фактора роста 2-го типа. Так, в коллаборации с Национальным исследовательским Томским политехническим уни-

верситетом, Институтом биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (г. Москва) и Уппсальским университетом (Швеция) выполнена I фаза клинических исследований таких препаратов, как $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03991260 и ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05412446), $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05695859) и $^{99m}\text{Tc-ZHER2:41071}$ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05203497) у больных раком молочной железы, которые продемонстрировали возможность определения статуса HER2/neu в первичной опухоли [14, 15].

Полученные результаты и накопленный опыт позволили расширить объем изучаемых клинических характеристик с препаратами $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ для определения диагностических алгоритмов в анатомическом стадировании метастатических аксиллярных лимфатических узлов и оценки их молекулярных характеристик [10, 11].

Полученные в настоящей работе результаты практически полностью дублируют выполненное в рамках II фазы клинических исследований прямое сравнение препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ в эффективности детекции статуса HER2/neu в первичной опухоли молочной железы [16, 17]. Наряду с этим, анализируя данные обоих исследований, очевидно, что соединение $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ обладает большей диагностической точностью в типировании статуса HER2/neu в первичных опухолях и метастазах в регионарные лимфатические узлы, что может найти широкое применение в клинической практике. В то же время препарат

[^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 может использоваться в динамической оценке опухолевого процесса на фоне проведения неoadъювантного лечения, поскольку не обладает «конкурирующими» характеристиками с такими таргетными препаратами, как трастузумаб и пертузумаб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 обладает большей эффективностью для определения статуса HER2/neu в первичных опухолях и метастазах в регионарные лимфатические узлы. Клиническое использование препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 при дальнейшем изучении возможно для оценки динамики опухоли на фоне предоперационного лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;3:157–165. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200.
2. Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А., Бесова Н.С., Бирюкова А.М., Божок А.А. и др. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. 2024:17–30.
3. Helfgott R., Mittlböck M., Miesbauer M. The influence of breast cancer subtypes on axillary ultrasound accuracy: A retrospective single center analysis of 583 women. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2019;45(4):538–543. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.10.001.
4. Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., Ганьшина И.П. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(2):78–82. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-78-82.
5. 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.
6. 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.
7. Брагина О.Д., Деев С.М., Чернов В.И., Толмачев В.М. Эволюция таргетной радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы. *Acta Naturae*. 2022;14(2):4–15. DOI: 10.32607/actanaturae.11611.
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. 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.
10. Bragina O.D., Tashireva L.A., Loos D.M., Chernov V.I., Hober S., Tolmachev V.M. Evaluation of approaches for the assessment of HER2 expression in breast cancer by radionuclide imaging using the scaffold protein [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6. *Pharmaceutics*. 2024;16(4):445. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040445.
11. Брагина О.Д., Таширева Л.А., Лоос Д.М., Вторушин С.В., Шульга А.А., Коновалова Е.Н. и др. Оценка экспрессии рецептора HER2/neu в ткани метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы с применением препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3. *Acta Naturae*. 2024;16(2):64–71. DOI: 10.32607/actanaturae.27448.
12. 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.
13. Chernov V., Rybina A., Zelchan R., Medvedeva A., Bragina O., Lushnikova N. et al. Phase I trial of [^{99m}Tc]Tc-maSSS-PEG2-RM26, a bombesin analogue antagonistic to gastrin-releasing peptide receptors (GRPRs), for SPECT imaging of GRPR expression in malignant tumors. *Cancers*. 2023;15(6):1631. DOI: 10.3390/cancers15061631.
14. 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.
15. Bragina O., Chernov V., Larkina M., Rybina A., Zelchan R., Garbukov E. et al. Phase I clinical evaluation of ^{99m}Tc-labeled affibody molecule for imaging of HER2 expression in breast cancer. *Theranostics*. 2023;13(14):4858–4871. DOI: 10.7150/thno.86770.
16. Tolmachev V., Bodenko V., Oroujeni M., Deyev S., Konovalova E., Shulga A. et al. Direct *in vivo* comparison of ^{99m}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.
17. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Hober S., Deyev S. et al. Direct intra-patient comparison of scaffold protein-based tracers, [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3, for imaging of HER2-positive breast cancer. *Cancers*. 2023;15(12):3149. DOI: 10.3390/cancers15123149.

Вклад авторов

Брагина О.Д., Деев С.М., Чернов В.И. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гарбуков Е.Ю., Вострикова М.А., Романова А.А., Бородина М.Е. – набор клинического материала, клиническая адаптация. Таширева Л.А. – статистическая обработка данных.

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 «Онкотерапевтика», НИ ТПУ, г. Томск, bragina_od@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5281-7758>

Таширева Любовь Александровна – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярной терапии рака, НИИ онкологии Томский НИМЦ, г. Томск, tashireva@oncology.tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2061-8417>

Гарбуков Евгений Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, jrmaximum9@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6016-7078>

Вострикова Мария Александровна – мл. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, vostrikova.m@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0256-5342>

Романова Анастасия Александровна – мл. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, rom9133207716@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0009-6426-9416>

Бородина Мария Евгеньевна – науч. сотрудник, МНИИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии, г. Москва, 6571544@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-2779-0746>

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>

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>

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

Поступила в редакцию 01.07.2024;
одобрена после рецензирования 16.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024