

О.Д. Брагина^{1,2}, В.И. Чернов^{1,2}, С.М. Деев^{2,3}, А.Г. Воробьева^{2,4}, Е.В. Коновалова³, А.М. Орлова^{2,4},
А.А. Шульга^{2,3}, Е.Ю. Гарбуков¹, Р.В. Зельчан^{1,2}, А.А. Медведева¹, В.М. Толмачев^{2,4}

ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «^{99m}Tc-DARPinG3» ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2/neu

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр РАН, Томск

²Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», Национальный исследовательский
Томский политехнический университет, Томск

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

⁴Уппсальский университет, Уппсала, Швеция

Контактное лицо: Ольга Дмитриевна Брагина, e-mail: bragina_od@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение возможности клинического использования радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc – DARPinG3 для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu у человека.

Материал и методы: Клиническое исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04277338 и одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии томского НИМЦ. В исследование были включены 9 больных раком молочной железы (T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁) до проведения системного лечения: 5 – с гиперэкспрессией HER2/neu; 4 – с отрицательной экспрессией рецептора. Во всех случаях проводилось морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала опухоли. Дозировка протина DARPinG3 составила 1000 мкг, мечение осуществлялось по трикарбонильной методике. Сцинтиграфия в режиме WholeBody и однофотонная эмиссионная компьютерная томография выполнялись на гамма-камере E.CAM 180 фирмы Siemens (Германия) через 2, 4, 6 и 24 ч после введения. РФП.

Результаты: Первые клинические исследования препарата ^{99m}Tc – DARPinG3 в дозировке 1000 мкг продемонстрировали безопасность и отсутствие токсического воздействия вещества на больных раком молочной железы. Отмечалась быстрая элиминация меченного протеина из кровотока. Удельная эффективная доза (0,011±0,001 мЗв/МБк) была сопоставима с показателями, полученными при исследовании меченных различными изотопами других представителей альтернативных каркасных белков. Наибольшее накопление препарата ^{99m}Tc – DARPinG3 отмечалось у больных с HER2-позитивными опухолями молочной железы через 2 и 4 ч после введения (*p*<0,05, Mann–Whitney test).

Заключение: Препарат ^{99m}Tc-DARPinG3 безопасен для клинического использования у человека и его можно рассматривать в качестве нового дополнительного метода диагностики HER2-позитивных опухолей молочной железы.

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

Для цитирования: Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Воробьева А.Г., Коновалова Е.В., Орлова А.М., Шульга А.А., Гарбуков Е.Ю., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Толмачев В.М. Первый опыт клинического использования препарата ^{99m}Tc-DARPinG3 для радионуклидной диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 2. С. 38-42. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-38-42

THE FIRST EXPERIENCE OF CLINICAL USE ^{99m}Tc-DARPinG3 FOR RADIONUCLIDE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER WITH HER2/neu OVEREXPRESSION

O.D. Bragina^{1,2}, V.I. Chernov^{1,2}, S.M. Deyev^{2,4}, A.G. Vorobyeva⁴, E.V. Konovalova³, A.M. Orlova^{2,4}, A.A. Shulga⁴,
E.Yu. Garbukhov¹, R.V. Zelchan^{1,2}, A.A. Medvedeva¹, V.M. Tolmachev⁴

¹Tomsk National Research Medical Center of Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

²National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia

⁴Uppsala University, Uppsala, Sweden

Contact person: O.D. Bragina, e-mail: bragina_od@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To study the possibility of clinical use of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc – DARPinG3 for the diagnosis of breast cancer with HER2 / neu overexpression in humans.

Material and methods: The clinical study was registered with ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04277338 and approved by the Bioethical Committee of the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center. The study included 9 breast cancer patients (T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁) before systemic treatment: 5 – with HER2/neu overexpression; 4 – with negative expression. In all cases, a morphological and immunohistochemical study of the tumor biopsy material was carried out. The dosage of the DARPinG3 protein was 1000 µg; labeling was carried out according to the tricarbonyl technique. WholeBody scintigraphy and single-photon emission computed tomography were performed on an E.CAM 180 gamma camera from Siemens (Germany) at 2, 4, 6 and 24 hours after injection.

Results: The first clinical studies of ^{99m}Tc – DARPInG3 at a dosage of 1000 μg demonstrated the safety and the absence of toxic effects on patients with breast cancer. The radiopharmaceutical demonstrated rapid elimination from the bloodstream and an specific effective dose ($0.011 \pm 0.001 \text{ mSv} / \text{MBq}$), comparable to results of other representatives of alternative scaffold proteins labeled with various isotopes. The highest accumulation of the labeled protein was observed in patients with HER2-positive breast tumors at 2 and 4 hours after injections ($p < 0.05$, Mann–Whitney test).

Conclusion: The obtained results indicate that ^{99m}Tc -DARPInG3 is safe for clinical use in human and can be considered as a new additional method for diagnosing HER2-positive breast tumors.

Keywords: radionuclide diagnostics, scaffold proteins, DARPInG3, breast cancer, HER2/neu

For citation: Bragina OD, Chernov VI, Deyev SM, Vorobyeva AG, Konovalova EV, Orlova AM, Shulga AA, Garbukhov EYu, Zelchan RV, Medvedeva AA, Tolmachev VM. The first experience of clinical use ^{99m}Tc -DARPInG3 for radionuclide diagnosis of breast cancer with HER2/neu overexpression. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(2):38-42. (In Russian) DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-2-38-42

Введение

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu встречается у 15–20% больных раком молочной железы и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания [1]. Помимо этого, положительный статус HER2/neu в опухолевой ткани больных раком молочной железы является показанием для назначения специфической таргетной терапии, что требует назначения препаратов, применяемых как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапией [2]. Избирательность таргетной терапии диктует необходимость тщательного отбора кандидатов. В настоящее время для определения статуса HER2/neu было разработано несколько методик оценки экспрессии маркера на уровне белка, ДНК и РНК. Наибольшее распространение среди них получили одобренные FDA иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и флюоресцентная 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 раке молочной железы [3].

В настоящее время для диагностики злокачественных образований используются таргетные радионуклидные методы, где в качестве «нацеливающего» модуля используется новый класс белковых молекул – альтернативные каркасные белки (АКБ) [4]. Данная группа протеинов обладает оптимальными характеристиками для доставки радионуклида 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 [5, 6].

Целью настоящего исследования является изучение возможности клинического использования радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc – DARPInG3 для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu у человека.

Материал и методы

Клиническое исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04277338 и одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. В исследование были включены 9 больных раком молочной железы ($T_{1-4}N_{0-2}M_0$) до проведения системного лечения: 5 – с гиперэкспрессией HER2/neu; 4 – с отрицательной. 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 рак молочной железы ($T_{1-4}N_{0-2}M_{0-1}$); общее состояние больных с оценкой по системе ЕСОС–ВОЗ 0–2 балла; подписанное информированное согласие пациента на участие в научном исследовании. Критерии исключения были представлены наличием выраженной анемии, лейкопении, тромбоцитопении, сепсиса, кахексии, тяжелой сопутствующей патологии; клаустрофобии; отказ от лечения.

На доклиническом этапе всем пациенткам с раком молочной железы 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.

Все больные находились под наблюдением в течение 48 ч с оценкой жалоб, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и температуры тела до введения препарата, через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после инъекции. Также всем больным выполнялись лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови и общий анализ мочи до введения исследуемого соединения, через 48 ч и 7 сут) в условиях лаборатории НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала первичной опухоли молочной железы выполнялось 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). Оценка экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu по данным ИГХ-исследования проводилась согласно рекомендациям ASCO/CAP от 2018 года (табл. 1).

Всем пациенткам выполнялся FISH-анализ с использованием ДНК-зонда ERBB2 (17q12)/SE17 (Kreatech, США), оценка результата реакции проводилась 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 (табл. 2).

Радиофармацевтика. Кодированная последовательность DARPInG3 была синтезирована в лаборатории молекулярной онкологии Института биоорганической химии им. Академика М.М. Шемякина и Ю.А. Овчин-

Таблица 1

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

Table 1

Evaluation of the HER2/neu expression by the IHC according to the ASCO/CAP recommendations of 2018

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

никова РАН. Доза протеина DARpinG3 составила для клинической апробации у человека составила 1000 мкг.

Приготовление препарата осуществлялось на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ [7] по трикарбонильной методике с использованием набора CRS Isolink (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария) в асептических условиях непосредственно перед введением [8]. Очистка полученного соединения выполнялась с использованием очистительных колонок Sephadex G-25 M (GE Healthcare, Швеция). Радиохимический выход и чистота (РХВ и РХЧ) определялись с помощью тонкослойной радиохроматографии (ТСРХ); анализ хроматограмм проводился с использованием гамма-хроматографа Hitachi Chromaster HPLC systems. После очищения препарат разбавлялся до 10 мл стерильного 0,9 % раствора NaCl, забирался через стерилизующий фильтр и медленно вводился пациенту внутривенно после измерения активности [9].

Сцинтиграфические исследования выполнялись на гамма-камере E.CAM 180 фирмы Siemens (Германия). Планарная сцинтиграфия в режиме WholeBody проводилась с использованием параллельных высокопрозрачных коллиматоров для энергии 140 кэВ в положении лежа на спине в передней и задней поверхности 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 пикселей 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 фирмы Siemens (Германия)

с оценкой аккумуляции РФП в первичной опухоли молочной железы, симметричном участке противоположной молочной железы, проекции широчайшей мышцы спины и печени 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, опухоль/широчайшая мышца спины (опухоль/ШМЦ) и опухоль/печень. Уровень накопления препарата в основных органах и тканях проводился путем оконтуривания зоны интереса (ROI) на изображениях WholeBody в передней и задней проекциях.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 for Windows с использованием непараметрического критерия 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 антропоморфного фантома взрослой женщины.

Результаты

Радиохимический выход и радиохимическая чистота соединения составили $83\pm 9\%$ и 98% соответственно. Средняя активность соединения перед введением пациентом составила 287 ± 170 МБк. На момент непосредственного введения препарата ^{99m}Tc – DARPinG3, как и на этапах динамического наблюдения жалоб со стороны пациентов, а также существенных изменений ЧСС, АД и температуры тела выявлено не было.

Период полувыведения меченного протеина из организма больного составил 3,5 ч. Наибольший захват нормальными органами отмечался на временных отрезках 2 и 6 ч после введения в почках (24 ± 5 и $24\pm 5\%$ /Введенная активность (ВА)/орган соответственно). Умеренная активность соединения была выявлена в печени ($12\pm 4\%$ /ВА/орган) через 4 ч после инъекции. Наименьшее

Таблица 2

Клинико-морфологическая характеристика вошедших в исследование больных раком молочной железы

Table 2

Clinical and morphological characteristics of breast cancer patients included in the study

№ пациента	Возраст (г)	Статус HER2/neu в первичной опухоли МЖ перед исследованием (ИГХ)	Результаты FISH-анализа первичной опухоли МЖ	Рецепторный статус первичной опухоли МЖ	Клиническая стадия до проведения исследования
1	68	1+	FISH-	РЭ+/ПП-	IIA ($T_2N_0M_0$)
2	62	1+	FISH-	РЭ+/ПП+	I ($T_1N_0M_0$)
3	66	1+	FISH-	РЭ+/ПП+	IIA ($T_2N_0M_0$)
4	48	0	FISH-	РЭ-/ПП-	IIA ($T_2N_0M_0$)
5	50	3+	FISH+	РЭ+/ПП+	IIA ($T_2N_0M_0$)
6	70	3+	FISH-	РЭ+/ПП-	IIA ($T_2N_0M_0$)
7	30	3+	FISH+	РЭ+/ПП-	IIIB ($T_2N_1M_0$)
8	59	2+	FISH+	РЭ-/ПП-	IIA ($T_2N_0M_0$)
9	45	3+	FISH+	РЭ+/ПП-	IIIB ($T_2N_1M_0$)

накопление препарата отмечалось в тонкой кишке и легких через 2 ч после введения ($2,5 \pm 0,6$ и $2,4 \pm 0,6$ %/ВА/орган соответственно). Результаты представлены в табл. 3.

Органом с наибольшей лучевой нагрузкой от препарата ^{99m}Tc – DARPinG3 являлись почки ($0,10 \pm 0,02$ мГр). Умеренная аккумуляция определялась в надпочечниках ($0,031 \pm 0,007$ мГр), желчном пузыре ($0,017 \pm 0,003$ мГр), печени ($0,016 \pm 0,003$ мГр) и щитовидной железе ($0,017 \pm 0,003$ мГр). Наименьшее накопление изучаемого препарата отмечалось в головном мозге ($0,0010 \pm 0,0004$ мГр) и сердце ($0,0010 \pm 0,0004$ мГр). Удельная эффективная доза при этом составила $0,011 \pm 0,001$ мЗв/МБк (табл. 4, рис. 1).

Таблица 3
Наибольший захват ^{99m}Tc нормальными органами на планарной сцинтиграфии после введения ^{99m}Tc – DARPinG3 (результаты представлены как %/ВА/орган)

Table 3
Uptake of ^{99m}Tc in tumour-free areas on planar scintigraphy after ^{99m}Tc – DARPinG3 injection (results are presented as %/ID/organ)

Органы	2 ч после введения	4 ч после введения	6 ч после введения	24 ч после введения
Молочная железа	$2,1 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,4$	$2,3 \pm 1,1$	$1,7 \pm 0,2$
Тонкая кишка	$2,5 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,4$
Почки	24 ± 5	22 ± 5	24 ± 5	21 ± 5
Печень	11 ± 2	12 ± 4	10 ± 3	9 ± 3
Легкие	$2,4 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,5$

Таблица 4
Распределение поглощенной дозы облучения от препарата ^{99m}Tc – DARPinG3 в органах и тканях после введения у больных раком молочной железы

Table 4
Distribution of the absorbed dose of ^{99m}Tc – DARPinG3 in organs and tissues in patients with breast cancer after injection

Референсные органы	Поглощенная доза, мГр
Надпочечники	$0,031 \pm 0,007$
Головной мозг	$0,0010 \pm 0,0004$
Молочная железа	$0,008 \pm 0,002$
Желчный пузырь	$0,017 \pm 0,003$
Нижняя стенка толстой кишки	$0,005 \pm 0,001$
Тонкая кишка	$0,0076 \pm 0,0010$
Желудок	$0,0060 \pm 0,0008$
Верхняя стенка толстой кишки	$0,007 \pm 0,001$
Сердце	$0,004 \pm 0,001$
Почки	$0,10 \pm 0,02$
Печень	$0,016 \pm 0,003$
Легкие	$0,005 \pm 0,001$
Яичники	$0,014 \pm 0,005$
Поджелудочная железа	$0,012 \pm 0,001$
Мышцы	$0,0024 \pm 0,0005$
Красный костный мозг	$0,0033 \pm 0,0007$
Остеогенные клетки	$0,006 \pm 0,002$
Кожа	$0,0014 \pm 0,0004$
Селезенка	$0,010 \pm 0,001$
Тимус	$0,006 \pm 0,001$
Щитовидная железа	$0,017 \pm 0,003$
Мочевой пузырь	$0,013 \pm 0,007$
Матка	$0,008 \pm 0,002$
Все тело	$0,004 \pm 0,001$
Удельная эквивалентная эффективная доза, мЗв/МБк	$0,017 \pm 0,002$
Удельная эффективная доза, мЗв/МБк	$0,011 \pm 0,001$

Опухоли молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu при проведении исследования визуализировались на всех временных точках, а опухоли с отрицательным статусом маркера – только через 2, 4 и 6 ч после введения препарата ^{99m}Tc – DARPinG3. При проведении анализа в отношении дифференцировки РМЖ в зависимости от статуса HER2/neu показатель опухоль/фон был значительно выше у больных раком молочной железы с HER2-позитивными опухолями через 2 и 4 ч после введения, в отличие от пациентов с отрицательным статусом рецепторов эпидермального фактора роста 2 типа ($p < 0,05$, Mann–Whitney test), на шестичасовой отметке после инъекции различия не были статистически достоверны (рис. 2).

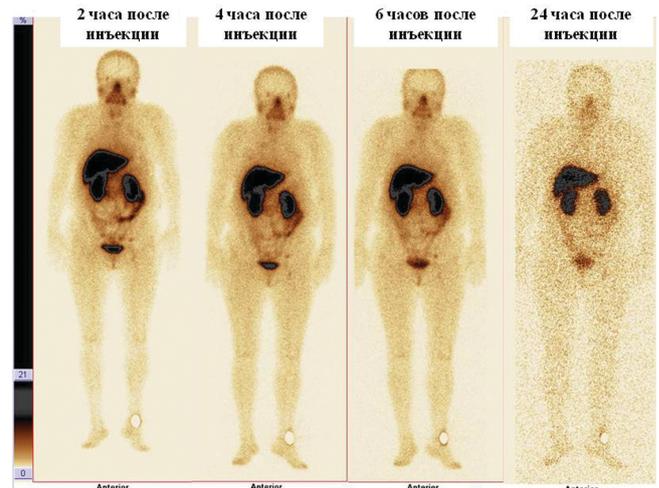


Рис. 1. Распределение препарата ^{99m}Tc – DARPinG3 в дозировке 1000 мкг в органах и тканях у больной раком молочной железы с положительной экспрессией HER2/neu через 2, 4, 6 и 24 ч после введения (передняя проекция)

Fig. 1. Distribution of ^{99m}Tc – DARPinG3 at a dosage of 1000 µg in organs and tissues in a breast cancer patient with positive expression of HER2/neu 2, 4, 6 and 24 hours after injection (anterior projection)

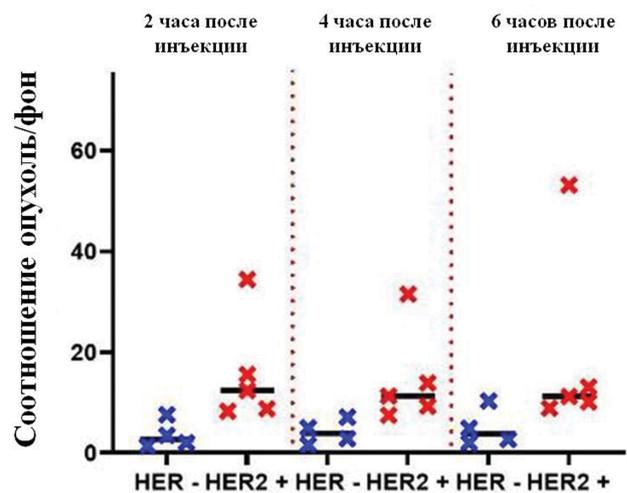


Рис. 2. Соотношение опухоль/фон у больных с положительной и отрицательной экспрессией HER2/neu через 2, 4 и 6 часов после введения препарата ^{99m}Tc – DARPinG3

Fig. 2. Tumor/background ratio in patients with positive and negative HER2/neu expression 2, 4 and 6 hours after ^{99m}Tc – DARPinG3 injection

Заключение

Первые клинические исследования препарата ^{99m}Tc – DARPinG3 в дозировке 1000 мкг продемонстри-

рвали безопасность применения и отсутствие токсического воздействия РФП на организм пациенток с раком молочной железы. Препарат продемонстрировал быструю элиминацию из кровотока и эффективную дозу (0.011 ± 0.001 мЗв/МБк), сопоставимую с показателями, полученными при исследовании меченных различными радиоизотопами других альтернативных каркасных белков. Наряду с исследованием препарата ^{99m}Tc -ADAPT6 [10, 11], выполненного ранее на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с Томским политехническим университетом [12], настоящий анализ также продемонстрировал статистически значимые различия в аккумуляции меченного протеина в опухолях молочной железы с различной экспрессией рецептора эпидермального роста HER2/neu. Так 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).

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что радиофармацевтический препарат ^{99m}Tc – DARPInG3 специфичен к рецептору HER2/neu, а дальнейшие исследования возможно позволят рассматривать его в качестве нового дополнительного метода диагностики HER2-позитивных опухолей молочной железы.

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».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zavyalova M., Vtorushin S., Krakhmal N., et. al. Clinicopathological Features of Nonspecific Invasive Breast Cancer According to Its Molecular Subtypes // *Experimental Oncology*. 2016. V.38, No. 2. P. 122-127.
- Babyshkina N., Malinovskaya E., Cherdinceva N., et. al. Neoadjuvant Chemotherapy for Different Molecular Breast Cancer Subtypes: a Retrospective Study in Russian Population // *Medical Oncology*. 2014. V.31, No. 9. P. 1-12.
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., 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. V.31. P. 3997-4013.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В. и др. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований // *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т.18. № 3. С. 125-133.
- Шилова О.Н., Деев С.М. Дарпины - перспективные адресные белки для тераностики // *Acta Nature*. 2019. Т.11, № 4. P. 42-53.
- Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С. и соавт. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченых ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/neu // *Бюллетень сибирской медицины*. 2017. Т.16, № 3. С. 25-33.
- Chernov V., Sinilkin I., Choyznzonov E., et. al. Comparative Evaluation on ^{99m}Tc -Futat Nanocolloids for Sentinel Lymph Nodes Visualisation in Patients with Cancer of Larynx and Hypopharynx // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015. V. 42, No. S1. P. 704.
- Vorobyeva A., Schulga A., Konovalova E., et. al. Optimal Composition and Position of Histidine-Containing Tags Improves Biodistribution of ^{99m}Tc -Labeled DARPIn G3 // *Scientific Reports*. 2019. V.9., No. 1. P. 9405.
- 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: <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542>.
- Bragina O., Witting E., Garousi J., et. al. Phase I Study of ^{99m}Tc -ADAPT6, a Scaffold Protein-Based Probe for Visualization of HER2 Expression in Breast Cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2021. V.62, No. 4. P. 493-499.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю. и др. Возможности радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием- ^{99m}Tc таргетных молекул: первый опыт клинического применения // *Бюллетень сибирской медицины*. 2021. Т.20, № 1. С. 23-30.
- 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; Т.67, № 3. С. 368-373.

REFERENCES

- Zavyalova M., Vtorushin S., Krakhmal N., et. al. Clinicopathological Features of Nonspecific Invasive Breast Cancer According to Its Molecular Subtypes. *Experimental Oncology*. 2016;38;2:122-127 (In Ukr.).
- Babyshkina N., Malinovskaya E., Cherdinceva N., et. al. Neoadjuvant Chemotherapy for Different Molecular Breast Cancer Subtypes: a Retrospective Study in Russian Population. *Medical Oncology*. 2014;31;9:1-12.
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., 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.
- Bragina O.D., Chernov V.I., Zelchan R.V., Sinilkin I.I.G., Medvedeva A.A., Larkina M.S. Alternative Scaffolds in Radionuclide Diagnosis of Malignancies. *Byulleten Sibirskoy Meditsiny* – Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18;3:125-133 (In Russ.).
- Shilova O.N., Deyev S.M. DARPins: Promising Scaffolds for Theranostics. *Acta Nature*. 2019;11;1:42-53 (In Russ.).
- Bragina O.D., Larkina M.S., Stasyuk E.S., Chernov V.I., Yusubov M.S., Skuridin V.S., 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 Sibirskoy Meditsiny* – Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16;3:25-33 (In Russ.).
- Chernov V., Sinilkin I., Choyznzonov E., et. al. Comparative Evaluation on ^{99m}Tc -Futat 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.
- Vorobyeva A., Schulga A., Konovalova E., et. al. Optimal Composition and Position of Histidine-Containing Tags Improves Biodistribution of ^{99m}Tc -Labeled DARPIn G3. *Scientific Reports*. 2019;9;1:9405.
- 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: <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542>.
- Bragina O., Witting E., Garousi J., et. al. Phase I Study of ^{99m}Tc -ADAPT6, a Scaffold Protein-Based Probe for Visualization of HER2 Expression in Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021;62;4:493-499.
- Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukov E.Yu., et. al. Possibilities of Radionuclide Diagnostics of Her2-Positive Breast Cancer Using Technetium- ^{99m}Tc -Labeled Target Molecules: the First Experience of Clinical Use. *Byulleten sibirskoy meditsiny* – Bulletin of Siberian Medicine. 2021;20;1:23-30 (In Russ.).
- Bragina O.D., Chernov V.I., Tashireva L.A., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lukina N.M., Goldberg V.E., Tolmachev V.M. 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* – Problems of Oncology. 2021;67;3:368-373 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 30.11.2021. Принята к публикации: 30.03.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 30.11.2021. Accepted for publication: 30.03.2022.