

ВЛИЯНИЕ ДОЗИРОВКИ ПРОТЕИНА НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ОЦЕНКУ НАКОПЛЕНИЯ МЕЧЕННОЙ ТЕХНЕЦИЕМ-99М МОЛЕКУЛЫ АФФИБОДИ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАЗЛИЧНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ HER2

Брагина О.Д.^{1,2}, Несынов А.А.¹, Чернов В.И.^{1,2}, Паталяк С.В.^{1,3}, Ларькина М.С.^{2,3}, Варвашеня Р.Н.^{1,3}, Вострикова М.А.¹, Черняков А.А.¹

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия.

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Россия.

3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия.

Цель исследования. Изучение фармакокинетики и оценка накопления радиофармацевтического препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в различных дозировках протеина у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. Клинический анализ включал 30 больных раком молочной железы до начала лечения, которые были разделены на 3 когорты в зависимости от введенной дозы пептида: 500, 1000 и 1500 мкг. Экспрессия HER2 в первичных опухолях оценивалась согласно рекомендациям ASCO/CAP 2023. Распределение препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в организме больных РМЖ изучалось путем выполнения планарной скintiграфии через 2, 4, 6 и 24 часа после введения препарата. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ) органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости выполнялась в положении «лежа на спине» через 2, 4, 6 часов после введения препарата. Максимальный стандартизованный уровень накопления (SUV_{max}) вычислялся для первичной опухоли и симметричных участков контралатеральной молочной железы (фон); дополнительно определялось соотношение опухоль/фон.

Результаты. Препарат $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди быстро элиминировался из крови независимо от используемой дозировки протеина, период полувыведения составил $3,7 \pm 1,5$ часа. Выведение РФП из здоровых тканей было статистически значимо ($p < 0,05$, парный Т-тест) и зависело от введенной дозы протеина. Общая эффективная доза составила $0,017 \pm 0,003$, $0,018 \pm 0,005$ и $0,021 \pm 0,004$ мЗв/МБк в группах 500, 1000, 1500 мкг соответственно. В ходе проведения исследования были визуализированы все первичные опухоли независимо от экспрессии HER2. Накопление препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди зависело от введенной дозы пептида и времени от введения до исследования. Использование дозы пептида 1000 мкг показало лучший результат через 2 часа после введения РФП (100% чувствительность, 100% специфичность, пороговое значение $\text{SUV}_{\text{max}} > 6,5$).

Обсуждение. Результатами выполненного анализа показаны низкая лучевая нагрузка, анатомическая визуализация опухолевых очагов в организме пациента, а также более высокое накопление препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в первичных опухолях молочной железы с высокой экспрессией HER2 при использовании дозы протеина 1000 мкг через 2 часа после введения ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни). Достижения последних лет в области лекарственного лечения РМЖ диктуют необходимость изучения накопления препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в зависимости от определенных ИГХ уровней экспрессии HER2 в опухолевых клетках.

Заключение. ОФЭКТ с препаратом $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в дозировке 1000 мкг через 2 часа после введения обладает низкой лучевой нагрузкой, обеспечивает анатомическую визуализацию, а также позволяет достоверно определить HER2-статус опухолевых очагов.

Ключевые слова: рак молочной железы, аффибоди, радионуклидная диагностика, альтернативные каркасные белки.

Контактный автор: Несынов А.А., e-mail: nesynov.alex@mail.ru

Для цитирования: Брагина О.Д., Несынов А.А., Чернов В.И., Паталяк С.В., Ларькина М.С., Варващенко Р.Н., Вострикова М.А., Черныakov А.А. Влияние дозировки протеина на фармакокинетику и оценку накопления меченной технецием-99m молекулы аффибоди в злокачественных опухолях молочной железы с различной экспрессией HER2. REJR 2026; 16(2):82-91. DOI: 10.21569/2222-7415-2026-16-2-82-91.

Статья получена: 15.04.26

Статья принята: 01.08.26

THE IMPACT OF PROTEIN DOSE ON THE PHARMACOKINETICS AND UPTAKE OF [99mTc]Tc-AFFIBODY IN BREAST TUMORS WITH DIFFERENT HER2 EXPRESSION LEVELS

Bragina O.D.^{1,2}, Nesynov A.A.¹, Chernov V.I.^{1,2}, Patalyak S.V.^{1,3}, Larkina M.S.^{2,3},
Varvashenya R.N.^{1,3}, Vostrikova M.A.¹, Chernyakov A.A.¹

1 - Tomsk Cancer Research Institute.

2 - National Research Tomsk Polytechnic University.

3 - Siberian State Medical University. Tomsk, Russia.

Purpose. To evaluate pharmacokinetics and uptake of the [99mTc]Tc-affibody radiopharmaceutical at different protein doses in breast cancer patients.

Materials and methods. This clinical study included 30 treatment-naïve breast cancer patients who were divided into three cohorts injected with 500, 1000, and 1500 µg of the [99mTc]Tc-affibody. HER2 expression in primary tumor samples was evaluated in accordance with ASCO/CAP 2023 guidelines. The distribution of [99mTc]Tc-affibody in breast cancer patients was assessed using planar scintigraphy performed at 2, 4, 6, and 24 h post-injection. SPECT/CT of the chest and upper abdomen was performed with patients in a supine position at 2, 4, and 6 h post-injection. Maximal standard uptake values (SUVmax) were calculated for primary tumors and symmetrical regions in the contralateral breast (background); tumor-to-background ratio was also determined.

Results. [99mTc]Tc-affibody was rapidly cleared from the bloodstream regardless of the administered protein dose, with a half-life of 3.7 ± 1.5 h. The clearance of [99mTc]Tc-affibody from normal tissues was statistically significant ($p < 0.05$, paired T test) and showed dependence on injected protein dose. The total effective dose was 0.017 ± 0.003 , 0.018 ± 0.005 , and 0.021 ± 0.004 mSv/MBq for patients injected with 500, 1000, and 1500 µg, respectively. All primary tumors were visualized in this study, independent of their HER2 expression status. The uptake of [99mTc]Tc-affibody was dependent on both the injected protein dose and the time from injection to imaging. The use of a 1000 µg protein dose demonstrated the best imaging performance at 2 hours post-injection (sensitivity of 100%, specificity of 100%; SUV cutoff > 6.5).

Discussion. The results demonstrated a low radiation exposure, anatomic visualization of tumor sites in breast cancer patients, and higher uptake of [99mTc]Tc-affibody in primary breast tumors with high HER2 expression when using a 1000 µg protein dose at 2h post-injection ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test). Recent advances in breast cancer pharmacotherapy underscore the need to investigate [99mTc]Tc-affibody uptake relative to specific IHC levels of HER2 expression in tumor cells.

Conclusion. SPECT/CT with the [99mTc]Tc-affibody at a protein dose of 1000 µg, performed at 2h post-injection, is associated with a low radiation exposure, provides anatomic visualization, and allows for reliable determination of the HER2 status of tumor lesions.

Keywords: breast cancer, affibody, radionuclide diagnostics, scaffolds.

Corresponding author: Nesynov A.A., e-mail: nesynov.alex@mail.ru

For citation: Bragina O.D., Nesynov A.A.¹, Chernov V.I., Patalyak S.V., Larkina M.S., Varvashenya R.N., Vostrikova M.A., Chernyakov A.A. The impact of protein dose on the pharmacokinetics and uptake of [99mTc]Tc-affibody in breast tumors with different HER2 expression levels. REJR 2026; 16(2):82-91. DOI: 10.21569/2222-7415-2026-16-2-82-91.

Received: 15.04.26

Accepted: 01.08.26

В структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения ведущей патологией является рак молочной железы (РМЖ) [1]. Основополагающую часть диагностического поиска составляет получение опухолевого материала путем биопсии или хирургическим методом с последующей гистологической верификацией. Однако данные методы являются инвазивными и травматичными, могут сопровождаться возможными осложнениями, а также не всегда выполнимы при местно-распространенном или метастатическом процессе [2]. Отсутствие возможности верификации всех выявленных опухолевых очагов дополнительно усложняет диагностический процесс, снижая потенциальный терапевтический арсенал больных раком молочной железы. Причиной этому служит различие рецепторного статуса разных участков одного опухолевого узла или между различными опухолевыми очагами, встречающееся в 35-48% случаев [3].

В последние годы активно развивается направление таргетной радионуклидной детекции, преимуществами которой являются малая инвазивность, легкость интерпретации, хорошая воспроизводимость результатов, возможность оценки нескольких очагов одновременно [4]. Метод основан на использовании меченных радиоизотопами «нацеливающих» молекул, прицельно связывающихся с рецепторами на поверхности опухолевых клеток, что позволяет проводить оценку не только анатомической распространенности, но и рецепторного статуса злокачественных опухолей [5]. В качестве «нацеливающего» модуля наибольшее распространение получили альтернативные каркасные белки (АКБ), представляющие собой биоинженерные молекулы, высокоселективно связывающие целевые лиганды [6].

Одним из представителей класса доменных соединений АКБ является молекула аффибоди, имеющая в основе Z-домен – пептидный домен белка А золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*). Данная структура обладает достаточно низкой молекулярной массой (~6,5 кДа), хорошей структурной стабильностью, устойчивостью к протеолизу, кислым и щелочным условиям, действию высоких температур [7]. Благодаря своим уникальным свойствам, молекулы аффибоди широко исследуются в отношении таргетной радионуклидной диагностики [8].

Наиболее изученной мишенью для связывания молекул аффибоди является трансмембранный рецептор HER2, избыточная

активация которого приводит к неконтролируемой пролиферации и повышению метастатического потенциала опухолевых клеток [9]. Гиперэкспрессия HER2 встречается в 15-20% случаев РМЖ и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом с повышенным риском метастазирования, в особенности в головной мозг. Использование таргетной терапии моноклональными антителами (МКА) трастузумабом и пертузумабом позволило улучшить прогноз и повысить эффективность лечения HER2-положительного РМЖ. В настоящее время первым этапом лечения для пациентов начиная со II стадии заболевания является неоадъювантная химиотаргетная терапия (НАХТ). В исследовании NeoSphere было показано, что добавление пертузумаба к комбинации трастузумаба и доцетаксела в неоадъювантном режиме увеличивает частоту pCR с 29,0% до 45,8%, что напрямую коррелирует с повышением показателей общей и бессобытийной выживаемости [10].

В исследовании Baum et al. было показано, что препараты для радионуклидной детекции HER2 на основе аффибоди [¹¹¹In]In-ABY-002 и [⁶⁸Ga]Ga-ABY-002 были безопасны к применению и быстро элиминировались из кровотока, что позволяло проводить ОФЭКТ и ПЭТ уже через 2-3 ч после инъекции. Препараты также продемонстрировали свою эффективность в отношении радионуклидной визуализации: у всех пациенток отмечалась высокая аккумуляция исследуемых соединений в HER2-положительных опухолях [11].

Sörensen et al. были проведены исследования аффибоди второго поколения (ABY-025). Введение [¹¹¹In]In-ABY-025 и [⁶⁸Ga]Ga-ABY-025 было безопасным и не сопровождалось нежелательными явлениями. По данным ОФЭКТ с [¹¹¹In]In-ABY-025 помимо четкой визуализации HER2-положительных опухолей отмечалось слабое накопление изучаемого препарата в HER2-отрицательных очагах, что объясняется наличием определенного количества HER2-рецепторов на поверхности опухолевых клеток [12]. Дополнительно в ходе исследования были визуализированы метастатические очаги в печени. ПЭТ с [⁶⁸Ga]Ga-ABY-025 обладала схожими параметрами и позволяла обнаруживать меньшие по диаметру очаги ввиду лучшей разрешающей способности [13].

Учитывая современные тенденции, было начато изучение молекулы аффибоди у больных раком молочной железы на базе НИИ онкологии ТНИМЦ совместно с Томским политехническим университетом и Уппсаль-

ским университетом (г. Уппсала, Швеция) с использованием технеция-99m, являющегося наиболее распространенным изотопом для радионуклидных исследований в мире [14]. Проведенные ранее доклинические исследования и первый этап клинических испытаний продемонстрировали его высокую связывающую способность с рецептором HER2, а также безопасность использования у больных раком молочной железы [14, 15].

Цель исследования.

Изучение фармакокинетики и оценка накопления радиофармацевтического препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в различных дозировках протеина у больных раком молочной железы.

Материалы и методы.

Исследование носило проспективный характер и было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT05203497). Клинический анализ включал 30 пациенток, больных РМЖ до начала лечения, которые были разделены на 3 когорты в зависимости от введенной дозы пептида: 500, 1000 и 1500 мкг (по 5 пациенток с HER2-позитивным и 5 пациенток с HER2-негативным статусом первичной опухоли). Исследование было одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии ТНИМЦ, перед его началом всеми пациентками было заполнено информированное согласие.

Критериями включения были возраст старше 18 лет; установленный диагноз первичного РМЖ; установленный HER2-статус первичной опухоли; наличие опухолевых очагов, измеримых по данным УЗИ, МРТ или КТ, минимум с одним очагом более 2 см в наибольшем измерении; гематологические и биохимические показатели в пределах нормы; отсутствие беременности; отсутствие противопоказаний к проведению исследования; наличие подписанного добровольного информированного согласия.

Критериями исключения были сопутствующее злокачественное новообразование иной локализации; активное аутоиммунное заболевание в настоящий момент или в анамнезе; острая фаза воспалительного заболевания в настоящий момент или в последние 3 месяца; положительный ВИЧ-статус; хронические вирусные гепатиты С или В высокой активности; участие в исследовании другого медицинского препарата в последние 30 дней.

Всем больным выполнялось стандартное клиничко-инструментальное обследование в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями: билатеральная маммография; ультразвуковое исследование молочных

желез, регионарных лимфоузлов, печени; компьютерная томография органов грудной клетки; остеосцинтиграфия; компьютерная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография органов малого таза, головного мозга, молочных желез по показаниям.

У всех больных выполнялись стандартные морфологическое и ИГХ-исследования биопсийного материала первичной опухоли и определение уровня экспрессии HER2 по стандартным методикам. В случае экспрессии HER2 по данным ИГХ, равного 2+, исследовалась амплификация гена HER2 методом FISH с использованием ген-специфического зонда HER2/neu (17q12)/CEP17 (Leica). Опухоли классифицировались как HER2-положительные в случаях ИГХ равного 3+ или 2+ в сочетании с положительным результатом FISH-метода, HER2-отрицательные в случае 0/1+ или 2+ в отсутствие амплификации по FISH.

Радионуклидные методы. Радиофармацевтический препарат $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди готовился непосредственно перед введением в отделении радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ с использованием различных дозировок пептида: 500 мкг, 1000 мкг и 1500 мкг. Радиохимический выход и чистота препарата определялись с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Анализ полученных хроматограмм был осуществлен на радио-ТСХ-сканере «ГаммаСкан-02А» (НПЦ «Амплитуда», Россия). После проведения контроля качества препарат доводился до 10 мл физиологическим раствором, фильтровался в стерильный флакон через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Пациенткам вводился готовый препарат $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в объеме 10 мл с активностью 300–700 МБк.

Распределение препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в организме больных РМЖ изучалось путем выполнения планарной сцинтиграфии через 2, 4, 6 и 24 часа после введения препарата. Исследование выполнялось на гамма-камере Siemens Symbia Intevo Bold Scanner (Германия) в режиме «Whole Body» с использованием параллельных высокоразрешающих коллиматоров для энергии 140 КэВ в положении больных «лежа на спине» со скоростью сканирования 12 см/мин. Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с оценкой уровня аккумуляции препарата в основных органах и тканях путем выделения «зоны интереса» (ROI) на изображениях «Whole Body» в передней и задней проекциях. Биораспределение

РФП представлено в виде процента аккумуляции РФП в «зонах интереса» к показателю общего счета в обеих проекциях.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ) органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости выполнялась в положении «лежа на спине» через 2, 4, 6 часов после введения препарата с записью 32 проекций (каждая проекция по 30 сек) в матрицу 64х64 пикселя без аппаратного увеличения. В область исследования входили шея, аксиллярная область, грудная клетка и верхний этаж брюшной полости. Максимальный стандартизованный уровень накопления (SUVmax) вычислялся для первичной опухоли и симметричных участков контралатеральной молочной железы (фон); дополнительно определялось соотношение опухоль/фон.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Prism 10.2 для Windows (GraphPad Software, LLC, Сан-Диего, Калифорния, США). Значения были представлены как среднее $\pm$ стандартное от-

клонение (SD). Показатели оценивали с помощью U-теста Манна – Уитни, значение менее 0,005 считалось значимым. Для выявления наиболее информативного диагностического показателя использован ROC-анализ.

Результаты.

Фармакокинетика препарата [99mTc]Tc-аффибоди. Препарат [99mTc]Tc-аффибоди быстро элиминировался из крови независимо от используемой дозировки протеина, период полувыведения составил $3,7 \pm 1,5$ часа. Выведение РФП из здоровых тканей было статистически значимо ($p < 0,05$, парный T-тест) и зависело от введенной дозы протеина. Так, в группе больных с дозировкой 500 мкг накопление препарата в головном мозге, здоровой молочной железе, желудке, тимусе и мышцах снижалось между 2 и 4 часами, а к 6 часам снижение отмечалось в желчном пузыре и тонкой кишке. В группе 1000 мкг снижение накопления [99mTc]Tc-аффибоди в мышцах было выявлено между 2 и 4 часами, в непораженной молочной железе, желудке и легких к 6 часам. При исполь-

Таблица №1. Поглощенные дозы после введения различных дозировок пептида.			
	500 мкг	1000 мкг	1500 мкг
Надпочечники	$0,05 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,02$
Головной мозг	$0,0019 \pm 0,0003$	$0,0018 \pm 0,0003$	$0,0020 \pm 0,0002$
Молочные железы	$0,019 \pm 0,004$	$0,016 \pm 0,004$	$0,016 \pm 0,002$
Стенка желчного пузыря	$0,029 \pm 0,010$	$0,027 \pm 0,010$	$0,029 \pm 0,007$
Толстая кишка	$0,011 \pm 0,003$	$0,012 \pm 0,003$	$0,012 \pm 0,002$
Тонкая кишка	$0,009 \pm 0,002$	$0,009 \pm 0,002$	$0,009 \pm 0,002$
Стенка желудка	$0,011 \pm 0,002$	$0,012 \pm 0,003$	$0,014 \pm 0,002$
Сердце	$0,008 \pm 0,001$	$0,008 \pm 0,002$	$0,008 \pm 0,001$
Почки	$0,07 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,02$
Печень	$0,02 \pm 0,01$	$0,018 \pm 0,004$	$0,015 \pm 0,003$
Легкие	$0,011 \pm 0,002$	$0,010 \pm 0,002$	$0,011 \pm 0,001$
Мышцы	$0,0035 \pm 0,0005$	$0,003 \pm 0,001$	$0,00036 \pm 0,0005$
Яичники	$0,026 \pm 0,008$	$0,030 \pm 0,009$	$0,040 \pm 0,009$
Поджелудочная железа	$0,024 \pm 0,007$	$0,021 \pm 0,005$	$0,022 \pm 0,004$
Красный костный мозг	$0,005 \pm 0,001$	$0,004 \pm 0,001$	$0,005 \pm 0,001$
Кожа	$0,0023 \pm 0,0003$	$0,0022 \pm 0,0004$	$0,0024 \pm 0,0003$
Селезенка	$0,017 \pm 0,007$	$0,016 \pm 0,004$	$0,016 \pm 0,003$
Тимус	$0,013 \pm 0,003$	$0,016 \pm 0,004$	$0,019 \pm 0,004$
Щитовидная железа	$0,05 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,062 \pm 0,006$
Стенка мочевого пузыря	$0,01 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,01$
Матка	$0,015 \pm 0,004$	$0,014 \pm 0,004$	$0,015 \pm 0,003$
Суммарно	$0,005 \pm 0,001$	$0,005 \pm 0,001$	$0,005 \pm 0,001$
Эквивалентная эффективная доза (мЗв/МБк)	$0,025 \pm 0,005$	$0,026 \pm 0,007$	$0,030 \pm 0,005$
Общая эффективная доза (мЗв/МБк)	$0,017 \pm 0,003$	$0,018 \pm 0,005$	$0,021 \pm 0,004$

зовании 1500 мкг протеина снижение накопления препарата в головном мозге, непораженной молочной железе, тонкой кишке, желудке, печени, легких, поджелудочной железе, тимусе и мышцах отмечалось между

зовании 1500 мкг протеина статистических различий в накоплении $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди не продемонстрировало ($p>0,05$, U-критерий Манна – Уитни) (рис. 2).

Использование дозы пептида 1000 мкг

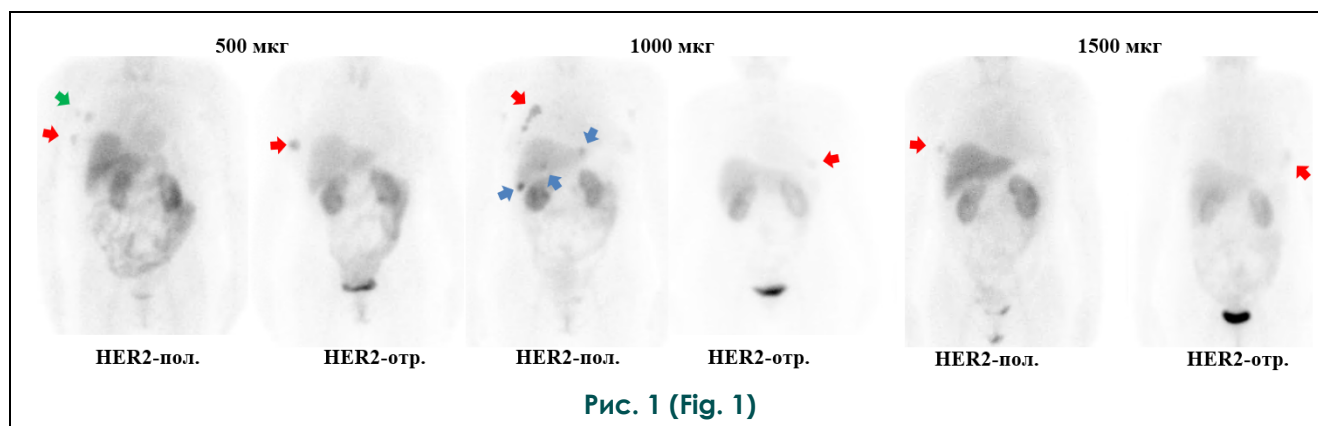


Рис. 1. Планарная сцинтиграфия с препаратом $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди.

В дозировках протеина 500, 1000 и 1500 мкг, через 2 часа после введения у больных раком молочной железы с различной экспрессией HER2 (красными стрелками обозначены первичные опухолевые очаги, зелеными – метастатические лимфоузлы, синими – метастатические узлы в печени).

Fig. 1. $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -affibody planar scintigraphy.

With protein doses of 500, 1000 and 1500 µg, in breast cancer patients with varying HER2 expression levels 2 hours post-injection (red arrows: primary breast tumors; green arrows: metastatic axillary lymph nodes; blue arrows: liver metastases).

2 и 4 часами, в желчном пузыре к 6 часам.

По результатам исследования наиболее высокое накопление препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди было выявлено в почках, надпочечниках и щитовидной железе, более низкое в поджелудочной железе, печени, стенке мочевого пузыря, желчного пузыря, селезенке и яичниках (рис. 1). Общая эффективная доза составила $0,017\pm0,003$, $0,018\pm0,005$ и $0,021\pm0,004$ мБк в группах 500, 1000, 1500 мкг соответственно. Распределение лучевой нагрузки в зависимости от дозы протеина у больных раком молочной железы представлено в таблице 1.

Оценка накопления $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в опухолях молочной железы с различной экспрессией HER2. В ходе проведения исследования были визуализированы все первичные опухоли независимо от экспрессии HER2. При введении 1000 мкг протеина на всех временных точках отмечалось более высокое накопление исследуемого препарата в опухолях молочной железы с гиперэкспрессией HER2 ($p<0,005$, U-критерий Манна – Уитни), тогда как при использовании 500 мкг протеина такая разница отмечалась лишь через 6 часов после введения ($p<0,05$, U-критерий Манна-Уитни). Исполь-

показало лучший результат через 2 часа после введения РФП (100% чувствительность, 100% специфичность, пороговое значение $\text{SUV}_{\text{max}}> 6,5$) (рис. 3). При использовании доз 500 и 1500 мкг также была достигнута 100% чувствительность, однако специфичность составила 80% и 60% соответственно.

В ходе проведения исследования у одной из пациенток с HER2-положительным раком молочной железы при использовании дозировки протеина 1000 мкг помимо первичной опухоли молочной железы была выявлена аккумуляция соединения в метастатических очагах печени (рис. 4). Полученные данные полностью совпадали с результатами проведенных ранее ультразвукового исследования и компьютерной томографии с контрастированием органов брюшной полости.

Обсуждение.

К настоящему времени очевидные проблемы диагностического этапа у онкологических пациентов диктуют необходимость разработки дополнительных методов оценки распространенности опухолевого процесса, сочетающих в себе не только анатомическую детекцию метастатических очагов, но и составление их молекулярного портрета, что будет способствовать оптимизации и персо-

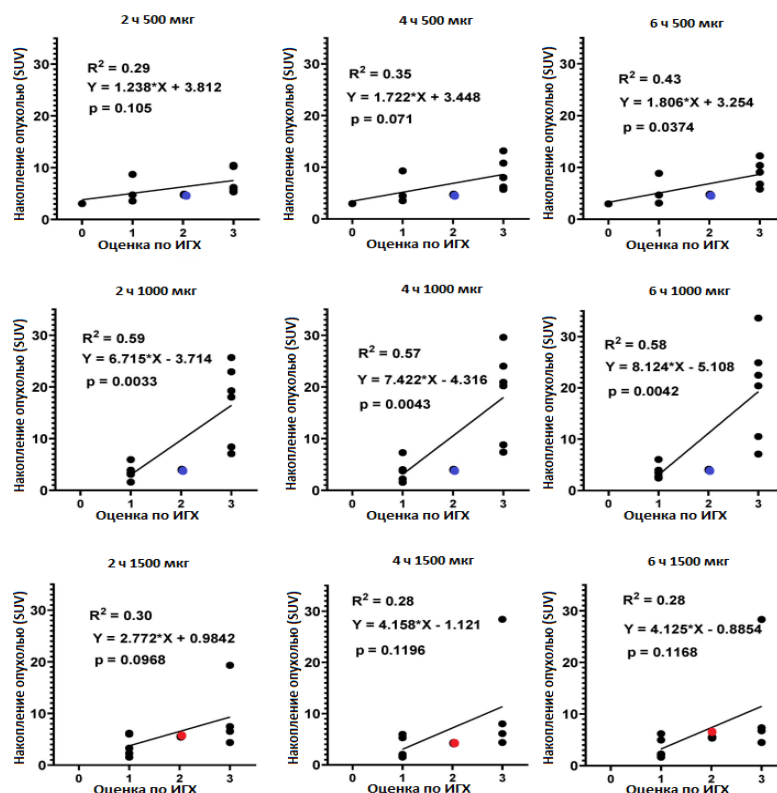


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Графики.

Накопление препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в различных дозировках протеина в первичных опухолях молочной железы при различной экспрессии HER2 через 2, 4 и 6 часов после введения.

Fig. 2. Graphs.

$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -affibody uptake of different protein doses in primary breast tumors with varying HER2 expression levels 2, 4, and 6 hours post-injection.

нификации назначения системного лечения [7]. Полученные результаты доклинических исследований в качестве одного из вариантов решения данной проблемы показали перспективность изучения таргетной радионуклидной диагностики, основной принцип которой строится на прицельном взаимодействии модуля-протеина с определенной мишенью на поверхности опухолевой клетки [4]. В частности, целесообразность развития и возможности клинического применения особенно ярко были продемонстрированы на примере рецептора эпидермального фактора роста HER2 у больных раком молочной железы [5]. В исследованиях были показаны безопасность, оптимальная фармакокинетика и возможность дифференцировки HER2-статуса не только в первичных опухолях молочной железы, но и в их метастатических очагах с использованием в качестве «нацеливающего» модуля синтетической молекулы аффибоди [8].

Учитывая современные тенденции, а также опыт проведения клинических исследований для детекции HER2-статуса с использованием других каркасных молекул в НИИ онкологии ТНИМЦ, были начаты клинические испытания меченой технецием- 99m молекулы аффибоди у больных раком молочной железы. Результатами выполненного анализа показаны низкая лучевая нагрузка (от $0,017 \pm 0,003$ до $0,021 \pm 0,004$ мЗв/МБк соответственно), анатомическая визуализация опухолевых очагов в организме пациента, а также более высокое накопление препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в первичных опухолях молочной железы с высокой экспрессией при использовании дозы протеина 1000 мкг через 2 часа после введения ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни).

Естественно, полученные результаты не являются окончательными и утверждающими, а лишь определяют дальнейшие векторы развития данного направления не только на

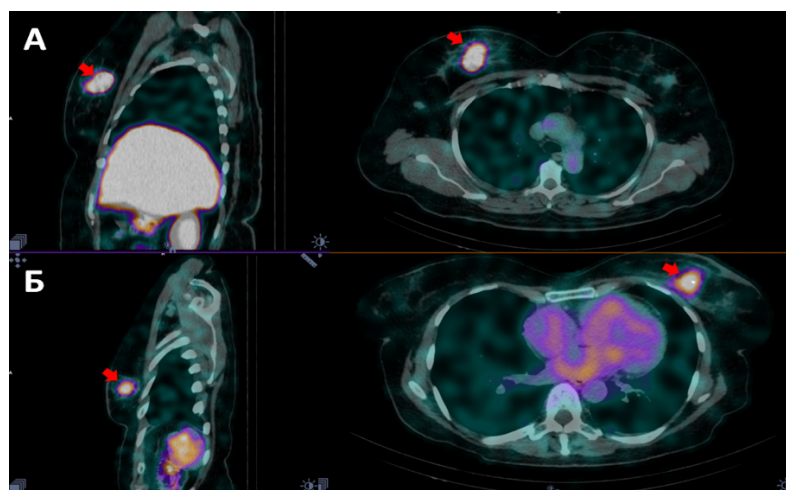


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. ОФЭКТ/КТ.

Накопление препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в первичной опухоли молочной железы в дозировке протеина 1000 мкг через 2 часа после введения: А – у пациенток с положительной, Б – и отрицательной экспрессией HER2 (красными стрелками обозначены первичные опухолевые очаги в молочной железе).

Fig. 3. SPECT/CT.

$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -affibody uptake (1000 μg protein dose) in primary breast tumor in patients 2 hours post-injection: А – HER2-positive breast cancer patient, В – HER2-negative breast cancer patient (red arrows indicate primary breast tumors).

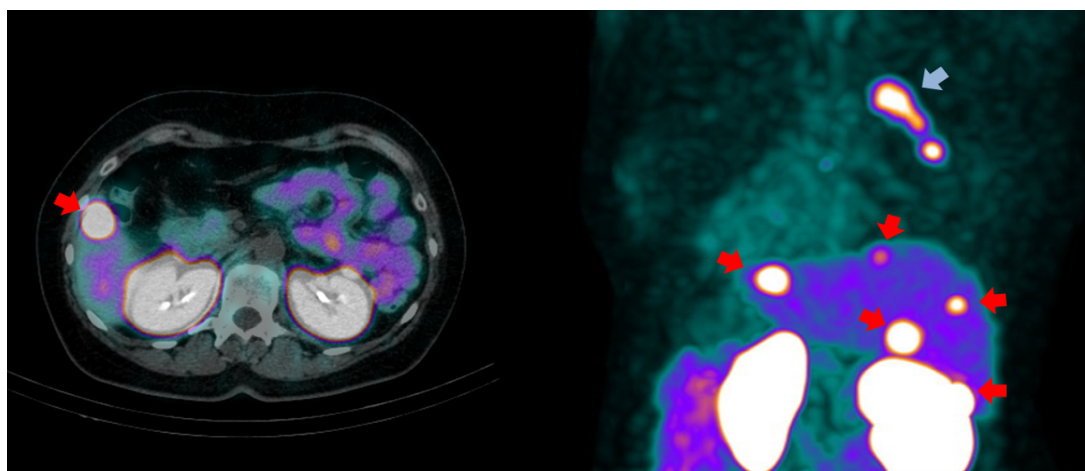


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. ОФЭКТ/КТ.

Накопление препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в дозировке протеина 1000 мкг через 2 часа после введения у больной HER2-позитивным раком молочной железы с метастатическим поражением печени (синяя стрелка указывает на первичную опухоль молочной железы, красные стрелки – на множественные метастатические очаги в печени).

Fig. 4. SPECT/CT.

$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -affibody uptake (1000 μg protein dose) in HER2-positive breast cancer patient with liver metastases 2 hours post-injection (blue arrow: primary breast tumor; red arrows: multiple liver metastases).

территории Российской Федерации, но и в мире. Так, изменение диагностических и терапевтических парадигм и результаты использования нового таргетного препарата трастузумаб-дерукстекана, продемонстрировавшего свою эффективность и у больных раком молочной железы с низкой экспрессией HER2, диктуют необходимость изучения накопления препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в зависимости от определенных ИГХ уровней экспрессии HER2 в опухолевых клетках [18, 19]. Также особый интерес представляет собой расширение группы больных с отдаленными метастазами различных локализаций для получения полной информации о возможностях использования препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди для этих целей.

Заключение.

В ходе проведения исследования у

больных раком молочной железы препарат $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди продемонстрировал низкую лучевую нагрузку (от $0,017 \pm 0,003$ до $0,021 \pm 0,004$ мЗв/МБк соответственно), возможность анатомической визуализации опухолевых очагов в организме пациента, а также более высокое накопление препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -аффибоди в первичных опухолях с высокой экспрессией HER2 при использовании при использовании дозы протеина 1000 мкг через 2 часа после введения ($p < 0,05$, U-критерий Манна – Уитни).

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Criscitiello C, André F, Thompson AM, De Laurentiis M, Esposito A, Gelao L et al. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):205. doi:10.1186/bcr3630
3. Hou Y, Nitta H, Li Z. HER2 Intratumoral Heterogeneity in Breast Cancer, an Evolving Concept. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2664. Published 2023 May 9. doi:10.3390/cancers15102664
4. Bodei L, Herrmann K, Schöder H, Scott AM, Lewis JS. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(8):534-550. doi:10.1038/s41571-022-00652-y
5. Bragina OD, Deyev SM, Chernov VI, Tolmachev VM. The Evolution of Targeted Radionuclide Diagnosis of HER2-Positive Breast Cancer. *Acta Naturae*. 2022;14(2):4-15. doi:10.32607/actanaturae.11611
6. Luo R, Liu H, Cheng Z. Protein scaffolds: antibody alternatives for cancer diagnosis and therapy. *RSC Chem Biol*. 2022;3(7):830-847. doi:10.1039/d2cb00094f
7. Eissler N, Altena R, Alhuseinalkhudhur A, Bragina O, Feldwisch J, Wuerth G et al. Affibody PET Imaging of HER2-Expressing Cancers as a Key to Guide HER2-Targeted Therapy. *Biomedicines*. 2024;12(5):1088. doi:10.3390/biomedicines12051088
8. Bragina O, Nesynov A, Sitnikova E, Patalyak S, Deyev S. Targeted radionuclide detection of malignant tumors using affibody. *Acta Naturae*. 2025. 2025;17(4):4-16. doi:10.32607/actanaturae.27677
9. Cheng X. A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes (Basel)*. 2024;15(7):903. doi:10.3390/genes15070903
10. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7
11. Baum RP, Prasad V, Müller D, Schuchardt C, Orlova A, Wennborg A et al. Molecular imaging of HER2-expressing malignant tumors in breast cancer patients using synthetic ^{111}In - or ^{68}Ga -labeled affibody molecules. *J Nucl Med*. 2010;51(6):892-897. doi:10.2967/jnumed.109.073239
12. Sörensen J, Sandberg D, Sandström M, Wennborg A, Feldwisch J, Tolmachev V et al. First-in-human molecular imaging of HER2 expression in breast cancer metastases using the ^{111}In -ABY-025 affibody molecule. *J Nucl Med*. 2014;55(5):730-735. doi:10.2967/jnumed.113.131243
13. Sörensen J, Velikyan I, Sandberg D, Wennborg A, Feldwisch J, Tolmachev V et al. Measuring HER2-Receptor Expression In Metastatic Breast Cancer Using ^{68}Ga -ABY-025 Affibody PET/CT. *Theranostics*. 2016;6(2):262-271. Published 2016 Jan 1. doi:10.7150/thno.13502
14. Oroujeni M, Rinne SS, Vorobyeva A, Loftenius A, Feldwisch J, Jonasson P et al. Preclinical Evaluation of ^{99m}Tc -ZHER2:41071, a Second-Generation Affibody-Based HER2-Visualizing Imaging Probe with a Low Renal Uptake. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2770. doi:10.3390/ijms22052770
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 HER2 expression in breast cancer. *Theranostics*. 2023;13(14):4858-4871. doi:10.7150/thno.86770
16. Bragina O, Chernov V, Schulga A, et al. Direct Intra-Patient Comparison of Scaffold Protein-Based Tracers, $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -ADAPT6 and $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -(HE)3-G3, for Imaging of

HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3149. doi:10.3390/cancers15123149

17. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М. и соавт. Возможности радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(1):23-30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>

References:

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Criscitiello C, André F, Thompson AM, De Laurentiis M, Esposito A, Gelao L et al. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):205. doi:10.1186/bcr3630
3. Hou Y, Nitta H, Li Z. HER2 Intratumoral Heterogeneity in Breast Cancer, an Evolving Concept. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2664. Published 2023 May 9. doi:10.3390/cancers15102664
4. Bodei L, Herrmann K, Schöder H, Scott AM, Lewis JS. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(8):534-550. doi:10.1038/s41571-022-00652-y
5. Bragina OD, Deyev SM, Chernov VI, Tolmachev VM. The Evolution of Targeted Radionuclide Diagnosis of HER2-Positive Breast Cancer. *Acta Naturae*. 2022;14(2):4-15. doi:10.32607/actanaturae.11611
6. Luo R, Liu H, Cheng Z. Protein scaffolds: antibody alternatives for cancer diagnosis and therapy. *RSC Chem Biol*. 2022;3(7):830-847. doi:10.1039/d2cb00094f
7. Eissler N, Altena R, Alhuseinalkhudhur A, Bragina O, Feldwisch J, Wuerth G et al. Affibody PET Imaging of HER2-Expressing Cancers as a Key to Guide HER2-Targeted Therapy. *Biomedicines*. 2024;12(5):1088. doi:10.3390/biomedicines12051088
8. Bragina O.D., Nesynov A.A., Sitnikova E.Yu., Patalyak S.V., Deyev S.M. Targeted Radionuclide Detection of Malignant Tumors Using Affibody. *Acta Naturae*. 2025;17(4):4-16. doi:10.32607/actanaturae.27677
9. Cheng X. A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes (Basel)*. 2024;15(7):903. doi:10.3390/genes15070903
10. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7
11. Baum RP, Prasad V, Müller D, Schuchardt C, Orlova A, Wennborg A et al. Molecular imaging of HER2-expressing

18. Лабазанова П.Г., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Микущин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Маммографическая плотность и риск развития рака молочной железы. Взгляд на историю изучения вопроса. *REJR*. 2020; 10(2):205-222. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222.

19. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690.

malignant tumors in breast cancer patients using synthetic ¹¹¹In- or ⁶⁸Ga-labeled affibody molecules. *J Nucl Med*. 2010;51(6):892-897. doi:10.2967/jnumed.109.073239

12. Sörensen J, Sandberg D, Sandström M, Wennborg A, Feldwisch J, Tolmachev V et al. First-in-human molecular imaging of HER2 expression in breast cancer metastases using the ¹¹¹In-ABY-025 affibody molecule. *J Nucl Med*. 2014;55(5):730-735. doi:10.2967/jnumed.113.131243

13. Sörensen J, Velikyan I, Sandberg D, Wennborg A, Feldwisch J, Tolmachev V et al. Measuring HER2-Receptor Expression In Metastatic Breast Cancer Using [⁶⁸Ga]ABY-025 Affibody PET/CT. *Theranostics*. 2016;6(2):262-271. Published 2016 Jan 1. doi:10.7150/thno.13502

14. Oroujeni M, Rinne SS, Vorobyeva A, Loftenius A, Feldwisch J, Jonasson P et al. Preclinical Evaluation of ^{99m}Tc-ZHER2:41071, a Second-Generation Affibody-Based HER2-Visualizing Imaging Probe with a Low Renal Uptake. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2770. doi:10.3390/ijms22052770

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 HER2 expression in breast cancer. *Theranostics*. 2023;13(14):4858-4871. doi:10.7150/thno.86770

16. Bragina O, Chernov V, Schulga A, 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 (Basel)*. 2023;15(12):3149. doi:10.3390/cancers15123149

17. Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukov E.Yu., Doroshenko A.V., Vorobyeva A.G., Orlova A.M., et al. Possibilities of radionuclide diagnostics of HER2-positive breast cancer using technetium-99m-labeled target molecules: the first experience of clinical use. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(1):23-30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30> (in Russian).

18. Labazanova P. G., Rozhkova N. I., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Mikushin S. Yu., Prokopenko S. P., Jacobs O. E. Mammographic density and risk of breast cancer (a look at the history of studying the issue). *REJR*. 2020; 10(2):205-222. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222 (in Russian).

19. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690.