

## **ТАРГЕТНАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Шукуриллаева Фирангиз Фарходовна**

Студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского Института

**Содикова Севинч Санжар кизи**

Студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского Института

**Рахмонов Акбар Нодирович**

Студент Ташкентского Педиатрического Медицинского Института

**Научный руководитель: Акбарходжаева Х.Н.**

доцент кафедры медицинская и биологическая химия, медицинская биология,  
общая генетика

### **АННОТАЦИЯ**

*Рак молочной железы является распространенным типом рака среди женщин, и ежегодно во всем мире регистрируется около 1,7 миллиона новых случаев. HER2-положительный рак молочной железы — агрессивная форма заболевания, связанная с высоким риском рецидива, отдаленных метастазов и быстрого роста опухоли. Предпочтительным методом определения статуса HER2/neu является радионуклидная диагностика с использованием альтернативных каркасных белков, которые эффективно доставляют радионуклиды к опухолевым клеткам. Лечение HER2-положительного рака молочной железы может включать хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией и гормональной терапией или предоперационную неоадьювантную терапию.*

**Ключевые слова:** *Рак молочной железы, HER2/neu, радионуклидная диагностика, альтернативные каркасные белки, таргетная терапия.*

### **ABSTRACT**

*Breast cancer is a common type of cancer among women, and about 1.7 million new cases are reported worldwide every year. HER2-positive breast cancer is an aggressive form of the disease associated with a high risk of recurrence, distant metastases and rapid tumor growth. The preferred method for determining the status of HER2/neu is radionuclide diagnostics using alternative scaffold proteins that effectively deliver radionuclides to tumor cells. Treatment of HER2-positive breast cancer may include surgery followed by chemotherapy and hormone therapy or preoperative neoadjuvant therapy.*

**Keywords:** *Breast cancer, HER2/neu, radionuclide diagnostics, alternative scaffold proteins, targeted therapy.*

## **ВВЕДЕНИЕ**

Несмотря на значительный прогресс в понимании биологии и клинических аспектов заболевания, а также серьезные изменения в тактике лечения, проблема остается весьма актуальной. Персонализированная медицина в настоящее время широко используется в онкологической практике, при этом тераностика является одним из наиболее динамично развивающихся направлений. Этот подход сочетает терапию и диагностику с использованием таких методов, как диагностическая визуализация и таргетная терапия. Фаза диагностической визуализации включает в себя такие процессы, как идентификация биологических целей, их визуализация и определение группы пациентов, которые получают наибольшую пользу от запланированного лечения. Фаза терапии включает введение препаратов, которые воздействуют на ранее выявленные мишени. Основными целями этой стратегии являются повышение эффективности проводимой терапии и улучшение показателей выживаемости онкологических больных.

Рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2/neu) представляет собой хорошо изученную молекулярную мишень, обнаруженную на поверхности опухолевых клеток, и является членом семейства эпидермальных факторов роста EGFR. Рецепторы EGFR жизненно важны для функционирования нормальных и опухолевых клеток, поскольку они контролируют клеточные процессы, такие как деление, дифференцировка, пролиферация, миграция и апоптоз. В 15-20% случаев инвазивного рака молочной железы наблюдается гиперэкспрессия HER2/neu, что связано с неблагоприятным прогнозом и агрессивным ростом опухоли. Международные клинические руководства рекомендуют целенаправленное лечение пациентов с гиперэкспрессией HER2/neu с использованием препаратов отдельно или в сочетании с химиотерапией для улучшения показателей выживаемости. Иммуногистохимия и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) являются основными диагностическими методами, используемыми для определения статуса HER2/neu. Однако эти методы имеют ограничения, такие как невозможность проведения исследований *in vivo*, возможность гетерогенности экспрессии рецепторов HER2/neu в опухолевой ткани и необходимость инвазивных процедур. Поэтому необходимы новые диагностические методы для оптимизации диагностического процесса у больных раком молочной железы.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЗОРА**

Изучаются методы целенаправленного радионуклидного исследования для выявления раковых опухолей. Эти методы имеют ряд преимуществ, таких как неинвазивность, возможность проведения повторных исследований и оценка экспрессии маркеров во время лечения. Кроме того, они позволяют визуализировать все тело и оценить экспрессию рецепторов HER/neu в первичной опухоли и метастатических участках. Развитие оборудования привело к созданию устройств, сочетающих радионуклидные и анатомические модули визуализации, такие как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

В последние годы появился все более популярный класс молекул, называемых «альтернативными каркасными белками» (АСР), или «каркасами». Эти белки отвечают требованиям оптимальной доставки радионуклидов к опухолевым клеткам. Термин «скаффолд» был введен Плюктуном для описания белковых каркасов, которые можно модифицировать для создания различных вариантов белка с различными функциями, включая эффективное связывание со специфическими мишенями. К преимуществам этих конструкций относятся их меньший размер, стабильная структура, функционализация и низкие производственные затраты. Они могут экспрессироваться в бактериальных системах и обладают высокой термостабильностью, что делает их идеальными для длительного хранения при комнатной температуре. Их также можно синтезировать химическим путем.

Каркасные белки можно классифицировать на основе различных факторов, включая их размер, происхождение, способ синтеза и биологическую функцию. Один из распространенных способов их классификации - по их структурным элементам, что позволяет передавать их свойства новым производным. Первую категорию составляют соединения доменного размера (6-20 кДа), такие как аффибоды, атимеры и антикалины. Вторая категория включает ограниченные пептиды (2-4 кДа), такие как авимеры и бициклические пептиды. В настоящее время аффибоды, адапты и дарпины прошли клинические испытания для диагностики HER2-положительного рака молочной железы.

**Молекулы аффибоды**, представляющие собой небольшие белки, состоящие из 58 аминокислот, имеют три плотно упакованные альфа-спирали, стабилизированные гидрофобным ядром. Большинство исследований аффител были сосредоточены на их высокоаффинном варианте рецептора HER2/neu. В фазе I клинических испытаний препарат «<sup>111</sup>In-ABY-025» был испытан на

пациентах с раком молочной железы, что показало безопасность соединения и способность различать первичные опухоли и метастатические очаги в зависимости от статуса HER2/neu. Однако визуализация небольших поражений была ограничена из-за низкого разрешения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ). Это привело к изучению препарата «68Ga-ABY-025» для позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), которое продемонстрировало его безопасность и важность дозировки. Дальнейшие исследования на препарате «68Ga-ABY-025» показали возможность точной визуализации и разделения метастазов в зависимости от экспрессии HER2/neu даже в тех случаях, когда опухоль молочной железы была HER2-негативной, а метастаз в печени был HER2/neu-положительным. Селезенка оказалась наиболее надежным эталонным органом для всех модальностей.

**ADAPT, или ABD-производные аффинные белки**, представляют собой молекулы, которые были разработаны с использованием каркаса из 46 аминокислот, происходящего из альбумин-связывающего домена (ABD). Эта структура сворачивается в трехцепочечную форму, не требуя дисульфидных мостиков. Команда Хобера из Королевского технологического института в Стокгольме, Швеция, создала библиотеку, которую можно использовать для создания молекул ASD для различных целей. Были разработаны варианты, нацеленные на различные рецепторы, включая TNF $\alpha$  и HER3. Молекула ADAPT6, нацеленная на рецептор эпидермального фактора роста HER2/neu, была выбрана благодаря ее способности связываться с HER2/neu с высокой аффинностью (1 нМ) и ее быстрой элиминации из организма, вызванной низким связыванием с альбумином.

В первой фазе исследование включало тестирование препарата «99mTc-ADAPT6» на 22 пациентах с раком молочной железы с различной экспрессией HER2/neu в их первичных опухолях во время I фазы клинических испытаний. Белок вводили в трех различных дозах (250, 500 и 1000 мкг), планарную сцинтиграфию в режиме Wholebody и ОФЭКТ грудной клетки проводили через 2, 4, 6 и 24 часа после введения меченого белка. Результаты показали, что препарат хорошо переносился, неблагоприятных изменений со стороны жизненно важных органов не наблюдалось. Наилучшая разница в распределении препарата между HER2/neu-положительными и отрицательными опухолями наблюдалась через 2 часа после введения 500 мкг соединения (среднее значение опухоль/фон  $37 \pm 19$  для HER2-положительных опухолей и от  $5 \pm 2$  для HER2-отрицательных,  $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни).

Соотношение опухоль/фон при HER2-положительных опухолях было значительно выше у пациентов, получавших 500 мкг по сравнению с 250 и 1000 мкг ( $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни), а относительно низкая дозовая нагрузка на пациентов наблюдалась при использовании 500 и 1000 мкг. 1000 мкг белка -  $0,009 \pm 0,002$  и  $0,010 \pm 0,003$  мЗв/МБк соответственно, что сопоставимо с данными других исследований представителей АКБ.

**Дарпины, или Designed Ankyrin Repeat Proteins**, являются одним из типов искусственных белков, созданных на основе белков анкиринов, которые играют важную роль в прикреплении мембранных белков к цитоскелету. Каркас дарпинов состоит из 4-6 анкириновых доменов, каждый из которых содержит 33 аминокислоты, организованных в две антипараллельные  $\alpha$ -спирали с  $\beta$ -поворотом между ними. Молекулярный вес дарпинов колеблется от 14 до 21 кДа, что составляет примерно одну десятую размера обычного антитела (IgG) или одну треть размера Fab.

В первой фазе клинических исследований препарата « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » было исследовано его воздействие на 28 пациентах с различной экспрессией HER2/neu с использованием трех доз протеина: 1 000, 2 000 и 3 000 мкг. После введения протеина пациентам выполнялись планарная сцинтиграфия в режиме Wholebody и ОФЭКТ органов грудной клетки через 2, 4, 6 и 24 часа. Анализ результатов показал отсутствие токсического воздействия препарата на организм пациентов за весь период наблюдения, быстрое выведение препарата из организма через кровь и низкую дозовую нагрузку на пациентов при использовании 1 000, 2 000 и 3 000 мкг протеина ( $0,011 \pm 0,001$ ;  $0,012 \pm 0,006$  и  $0,012 \pm 0,003$  мЗв/МБк соответственно). Лучшее соотношение опухоль/фон было замечено у пациентов с гиперэкспрессией HER2/neu через 2 и 4 часа после инъекции 1 000 и 2 000 мкг меченого протеина и через 2, 4 и 6 часов для подгруппы, получившей дозу 3 000 мкг ( $p < 0,05$ , U-критерий Манна – Уитни). Наиболее эффективной дозировкой препарата, позволяющей визуализировать метастазы в печени, была доза протеина 3 000 мкг.

В настоящее время таргетная радионуклидная терапия является перспективной стратегией лечения рака, которая применяется для точечного воздействия на конкретную цель или мишень на поверхности или внутри клетки, используя специальные препараты. В случае с HER2-позитивным раком молочной железы, анти-HER2-препараты, такие как трастузумаб, пертузумаб и лапатиниб, направлены на точечное воздействие на этот рецептор, который в неадекватно большом количестве присутствует именно в опухолевой ткани. Благодаря такому узкому спектру действия, эти препараты обладают невысокой

токсичностью по сравнению с обычными химиотерапевтическими средствами. Трастузумаб - это моноклональное антитело, которое связывается с HER2 и блокирует его, предотвращая процессы роста и деления опухолевых клеток. Трастузумаб-эмтанзин (Т-DM1) - это комбинированный препарат, содержащий молекулы трастузумаба, соединенные с противоопухолевым препаратом эмтанзином, который оказывает губительное действие на клетки. Лапатиниб является препаратом, который блокирует сигнальный путь, по которому передаются сигналы от HER2

## **ВЫВОД**

Результаты клинических исследований радиофармпрепаратов на основе меченных молекул аффибоди, адаптов и дарпинов, представленные в данном обзоре, позволяют рассмотреть различные аспекты их возможного применения в клинической практике, которые не доступны при использовании "традиционных" диагностических методик. Одним из наиболее актуальных аспектов является возможность одновременной оценки распространенности опухолевого процесса и молекулярных характеристик выявленных опухолевых очагов. Ранее проведенные клинические исследования доказали перспективность данного метода исследования, и подчеркнули необходимость его дальнейшего изучения.

## **REFERENCES**

1. Han L., Li L., Wang N., Xiong Y., Li Y., Gu Y. Relationship of epidermal growth factor receptor expression with clinical symptoms and metastasis of invasive breast cancer. *Interferon Cytokine Res.* 2018;38(12):578–582. DOI: 10.1089/jir.2018.0085.
2. Zavyalova M., Vtorushin S., Krakhmal N., Savelieva O., Tashireva L., Kaigorodova E. et al. Clinicopathological features of non-specific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. *Experimental Oncology.* 2016;38(2):122–127.
3. 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.
4. Babyshkina N., Malinovskaya E., Cherdyntseva N., Patalyak S., Bragina O., Tarabanovskaya N. et al. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population. *Medical Oncology.* 2014;31(9):1–12. DOI: 10.1007/s12032-014-0165-7.
5. Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Ларкина М.С. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике

- злокачественных образований. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(3):125–133. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-125133.
6. 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.
7. Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Фролова И.Г., Дудникова Е.А. и др. Оценка распространенности опухолевого процесса с применением радиофармпрепарата на основе меченных технецием-99m таргетных молекул у больной раком молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu (клиническое наблюдение). Сибирский онкологический журнал. 2021;20(5):170–178. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-170-178.
8. Shilova O.N., Deyev S.M. DARPins: Promising scaffolds for theranostics. *Acta Naturae*. 2019;11(4):42–53. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-42-53.
9. Vorobyeva A., Schulga A., Konovalova E., Güler R., Löfbom J., Sandström M. et al. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of 99mTc-labeled DARPins. *Scientific Reports*. 2019;9(1):9405. DOI: 10.1038/s41598-019-45795-8.
10. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Garbukov E., Vorobyeva A. et al. Phase I trial of 99mTc-(HE)3-G3, a DARPins-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021. DOI: 10.2967/jnumed.121.262542.
11. 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.
12. Yarden Y. Biology of HER2 and its importance in breast cancer // *Oncology*. – 2001. – Т. 61. – №. Suppl. 2. – С. 1-13.
13. Rubin I., Yarden Y. The basic biology of HER2 // *Annals of oncology*. – 2001. – Т. 12. – С. S3-S8.
14. Oh D. Y., Bang Y. J. HER2-targeted therapies—a role beyond breast cancer // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2020. – Т. 17. – №. 1. – С. 33-48.
15. Moasser M. M. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis // *Oncogene*. – 2007. – Т. 26. – №. 45. – С. 6469-6487.