

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ / LECTURES AND REVIEWS

УДК 616-006.611-69

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-15-30>ТЕРАНОСТИКА ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ОБЗОР*О. Е. Молчанов^{✉*}, Д. Н. Майстренко[✉], А. А. Станжевский[✉]*

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Трижды негативный рак является одним из наиболее агрессивных вариантов опухоли молочной железы. В настоящее время не предложено эффективных методов лечения, которые позволяли бы существенно повлиять на отдаленные результаты лечения.

ЦЕЛЬ: Обобщить возможности тераностики и нанотераностики в визуализации и элиминации злокачественных клеток и иммуносупрессивных компонентов микроокружения трижды негативного рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Проведен поиск научных публикаций в информационно-аналитической системе PubMed за 2015–2022 гг. по ключевым словам: «triple negative breast cancer» («трижды негативный рак молочной железы»), «signaling pathways» («сигнальные пути»), «tumor microenvironment» («микроокружение опухоли»), «cancer stem cells» («стволовые опухолевые клетки»), «theranostics» («тераностика»), «nanomaterials» («наноматериалы»), «nanotheranostics» («нанотераностика»). После исключения статей, посвященных техническим аспектам молекулярно-биологических исследований, были проанализированы 57 публикаций, связанных с тераностикой трижды негативного рака молочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Мишени для тераностики трижды негативного рака ассоциированы с опухолевыми клетками и компонентами микроокружения. В статье представлены данные о составе и взаимодействии различных клеточных субпопуляций в микроокружении опухоли, а также о роли стволовых опухолевых клеток в его формировании. Приведены современные классификации трижды негативного рака молочной железы и данные о молекулярных дефектах, связанных с различными подтипами. Описаны мишени для тераностики, ассоциированные со стволовыми, дифференцированными опухолевыми клетками и компонентами микроокружения опухоли. Приведены собственные данные о характере распределения различных субпопуляций микроокружения, которые должны учитываться при выборе характера воздействия на опухоль. Проанализированы возможности и области применения разработанных к настоящему времени радиофармпрепаратов и препаратов на основе наночастиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Трижды негативный рак молочной железы характеризуется наличием большого числа биомаркеров, которые могут быть мишенями для диагностических и терапевтических препаратов. Для их селекции целесообразно использовать технологии искусственного интеллекта. Использование наночастиц позволяет снизить токсичность и обеспечить реализацию одновременно нескольких методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трижды негативный рак молочной железы, сигнальные пути, микроокружение опухоли, стволовые опухолевые клетки, тераностика, наноматериалы, нанотераностика

*Для корреспонденции: Молчанов Олег Евгеньевич, e-mail: molchanovo@mail.ru

Для цитирования: Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Станжевский А.А. Тераностика трижды негативного рака молочной железы: обзор // Лучевая диагностика и терапия. 2023. Т. 14, № 2. С. 15–30, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-15-30>.

THERANOSTICS OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: A REVIEW

Oleg E. Molchanov^{✉}, Dmitry N. Maystrenko[✉], Andrei A. Stanzhevskii[✉]*

A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Triple negative cancer is one of the most aggressive subtypes of breast cancer. Currently, no effective treatment methods have been proposed that would significantly affect the long-term results of treatment.

© Авторы, 2023. Издательство ООО «Балтийский медицинский образовательный центр». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CCBY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

OBJECTIVE: To summarize the possibilities of theranostics and nanotheranostics in the visualization and elimination of malignant cells and immunosuppressive cells of the microenvironment of triple negative breast cancer.

MATERIALS AND METHODS: A search was conducted for scientific publications in the PubMed information and analytical system for 2015–2022 by keywords: «triple negative breast cancer» («triple negative breast cancer»), «signaling pathways» («signaling pathways»), «tumor microenvironment» («tumor microenvironment»), «cancer stem cells» («stem tumor cells»), «theranostics», «nanomaterials» («nanomaterials»), «nanotheranostics» («nanotheranostics»). After excluding articles devoted to the technical aspects of molecular biological research, 57 publications related to the theranostics of triple-negative breast cancer were analyzed.

RESULTS: Targets for theranostics of triple negative breast cancer are associated with tumor cells and components of the microenvironment. The article presents data on the composition and interaction between various cellular subpopulations in the tumor microenvironment, as well as on the role of cancer stem cells in its formation. State of art classifications of triple negative breast cancer and data on molecular defects associated with various subtypes are presented. Targets for theranostics associated with stem, differentiated tumor cells and components of the tumor microenvironment are described. The authors present their own data on the nature of the distribution of various subpopulations of the microenvironment, which should be taken into account when choosing the nature of the effect on the tumor. The possibilities and applications of radiopharmaceuticals and nanoparticle-based preparations developed to date have been analyzed.

CONCLUSION: Triple negative breast cancer is characterized by the presence of a large number of biomarkers that can be targets for diagnostic and therapeutic drugs. It is advisable to use artificial intelligence technologies for their selection. The use of nanoparticles makes it possible to reduce toxicity and ensure the implementation of several treatment methods simultaneously.

KEYWORDS: triple negative breast cancer, signaling pathways, tumor microenvironment, cancer stem cells, theranostics, nanomaterials, nanotheranostics

*For correspondence: Oleg E. Molchanov, e-mail: molchanovo@mail.ru

For citation: Molchanov O.E., Maystrenko D.N., Stanzevskii A.A. Theranostics of triple negative breast cancer: a review // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 15–30, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-15-30>

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) — гетерогенное заболевание с вариabельными биологическими характеристиками и различным клиническим течением. Он занимает первое место в мире (около 25%) по заболеваемости и смертности среди других опухолей у женщин. Согласно информации глобальной базы, данных по онкологическим заболеваниям (GLOBOCAN), в 2020 г. в мире выявлен 34 650 951 случай, и 11 210 413 человек умерли от этого заболевания [1, 2]. В Российской Федерации в 2019 г. выявлено 66 990 новых случаев РМЖ. Распространенность составила 489,6 случая на 100 000 человек [3].

Основными биомаркерами, отражающими свойства РМЖ, являются:

- 1) рецепторы эстрогенов (α -субъединица, ER α);
- 2) рецепторы прогестерона (PR);
- 3) рецепторов эпидермального фактора роста второго типа (HER2/new);
- 4) рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR);
- 5) сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF);
- 6) цитокератины (CK5/6, CK14, CK17);
- 7) ядерный белок, отражающий уровень пролиферативной активности (Ki-67).

В 2000 г. С. Pegoи, используя технологию ДНК-микрочипа, выявил четыре молекулярных подтипа РМЖ, отличавшихся друг от друга экспрессией первых трех биомаркеров, выявляемой методами иммуногистохимии: люминальный А (PR+, ER+, Her-2-), люминальный В (PR \pm , ER+, Her-2+), с гипер-

экспрессией Her-2 (PR-, ER-, гиперэкспрессия Her-2), базально-подобный или тройной негативный (PR-, ER-, Her-2-, а также CK5/6+, CK14+, CK17+, EGFR+) [4]. Позднее в работах других исследователей, а также самого С. Pegoи и соавт. выделены еще несколько молекулярных вариантов РМЖ [5, 6]. Один из них по профилю экспрессии сходен с нормальной тканью (PR-и/или ER-, Her-2-, CK5/6-, CK14, CK17-, EGFR-), второй характеризуется низкой экспрессией генов клаудина, обеспечивающего взаимодействие между эпителиальными клетками. Последний вариант относится к тройному негативному раку. Он отличается низкой экспрессией E-кадгерина, наличием маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (EMT, epithelial-mesenchymal transition) и стволовых опухолевых клеток (CSC, cancer stem cells), выраженной лимфоидной инфильтрацией, плохим прогнозом и высокой вероятностью появления отдаленных метастазов [7, 8].

Базально-подобный трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) в разных странах составляет 12–20% среди других гистологических типов и имеет ряд клинико-патологических и молекулярных особенностей, влияющих на тактику лечения. Он встречается у женщин младше 50 лет, часто рецидивирует и характеризуется высоким риском метастазирования в паренхиматозные органы и головной мозг. Медиана выживаемости в подгруппах с метастатическими формами составляет 10–13 месяцев. По сравнению с другими гистологическими вариантами чаще выявляются лимфоидная инфильтрация, цент-

ральные некрозы и фиброз. Опухоли, как правило, низкодифференцированные. ТНРМЖ по профилю экспрессии генов представляет собой гетерогенную группу новообразований. Молекулярные дефекты часто представлены наследственными BRCA (Breast cancer gene) мутациями, приводящими к нарушениям в системе репарации ДНК. В 60–80% случаев выявляются дефекты гена P53 [9].

Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не предложено эффективных методов лечения, которые позволяли бы существенно повлиять на отдаленные результаты лечения. В связи с этим ТНРМЖ рассматривается как одна из первоочередных мишеней для молекулярной тераностики — нового направления, которое подразумевает последовательное выявление и уничтожение клеток, экспрессирующих мишень. В последние пять лет в различных научных центрах осуществляется поиск перспективных мишеней для тераностики, а также разрабатываются наноконструкции для элиминации опухолевых клеток и компонентов микроокружения (нотераностика). Диагностический компонент

может быть использован при разработке прогностических систем, а терапевтический — современных методов лечения ТНРМЖ [10, 11].

Цель. Обобщить возможности тераностики и нотераностики в визуализации и элиминации злокачественных клеток и иммуносупрессивных компонентов микроокружения трижды негативного рака молочной железы.

Молекулярные мишени трижды негативного рака молочной железы. Экспрессия мишеней ТНРМЖ зависит от биологического подтипа опухоли. Молекулярные классификации рака, особенности стволовых опухолевых клеток и дефекты их сигнальных путей, распределение супрессивных и эффекторных иммунологических компонентов в микроокружении дают информацию о потенциальных мишенях для тераностики.

Классификации тройного негативного рака молочной железы. К настоящему времени предложено несколько классификаций ТНРМЖ. В их основу положены гистологические признаки, паттерны мутаций или экспрессия РНК (табл. 1).

Таблица 1

Молекулярные классификации трижды негативного рака молочной железы

Table 1

Molecular classifications of triple negative breast cancer

Первый автор, год, ссылка	Классификация, молекулярный подтип	Молекулярные дефекты
1	2	3
C. Curtis, 2012 [12]	Интегративный кластер 1	Транслокации 17q23/20q
	Интегративный кластер 2	Транслокации 11q13/14
	Интегративный кластер 3	Нестабильность генома
	Интегративный кластер 4	Отсутствие CAN (Copy Number Aberrations)
	Интегративный кластер 5	Амплификация ERBB2
	Интегративный кластер 6	Транслокация 8p12
	Интегративный кластер 7	Вставка 16p/делеция 16q, амплификация 8q
	Интегративный кластер 8	Вставка 1q/делеция 16q
	Интегративный кластер 9	Транслокация 8q/амплификация 20q
	Интегративный кластер 10	Деделеция 5q/вставки 8p, 10p, 12p
V. D. Lehmann, 2014 [13]	Базально-подобный 1	Клеточный цикл, репарация ДНК, РНК-полимераза. Мутации генов BRCA1,2; TP53; STAT4; RB1; SMAD 4; MAPK13
	Базально-подобный-2	Экспрессия факторов роста ряда сигнальных путей: EGF, NGF, MET, IGF-1R. Гликолиз. Глюконеогенез. Экспрессия мезенхимальных маркеров. Мутации генов BRCA1; TP53; PTEN; RB1; UTX
	Мезенхимально-подобный	Клеточная адгезия, дифференцировка, эпителиально-мезенхимальный переход. Мутации генов TP53; PTEN; RB1; PIK3CA
	Мезенхимально-стволовой	Похож на мезенхимально-подобный. Клеточная адгезия, дифференцировка. Гиперэкспрессия EGFR, PDGF, активация метаболизма инозитол-фосфата, низкий пролиферативный индекс, гиперэкспрессия генов ангиогенеза. Мутации генов BRCA1; TP53; BRAF; HRAS; KRAS; PIK3CA; NF1,2; PDGFRA; CDKN2A
	Иммуномодуляторный	Активация сигнальных путей, связанных с генерацией иммунного ответа (CTLA-4, IL-2, IL-7), процессингом и презентацией антигена. Мутации генов TP53; RB1; BRAF; APC; HUWE1; NFKB1A
Андрогенорецепторный	Активация синтеза андрогеновых рецепторов, метаболизма порфирина, синтеза стероидов. Мутации генов PIK3CA; TP53; PTEN; RB1	
M. D. Burstein, 2015 [14]	Люминальный — AP (LAR)	Активация экспрессии рецепторов андрогенов, эстрогенов, пролактина, ERBB4
	Мезенхимальный (MES)	Активация экспрессии генов клеточного цикла
	Базально-подобный иммуносупрессивный (BLIS)	Подавление экспрессии генов T-, B-лимфоцитов, натуральных киллеров

1	2	3
Y. R. Liu, 2016 [15]	Базально-подобный иммуноактивированный (BLIA)	Активация экспрессии генов T-, B-лимфоцитов, натуральных киллеров
	Иммунomodulatory (IM)	Увеличение экспрессии компонентов, обеспечивающих цитокин-рецепторное взаимодействие в T-, B-лимфоцитах. Увеличение экспрессии хемокинов и x-рецепторов, а также NF-κB. Активация экспрессии мРНК: LOC100653210, LOC100653245, IGHV3-20, IGHV4-31, IGHJ1, IGKV3-7
	Люминальный — AR (LAR)	Активация биосинтеза стероидных гормонов, порфиринов и PPAR (рецепторов пероксисом). Активация экспрессии мРНК: TRIM2, SDR16C5, C1QTNF3, KRT17, SERPINB5, TFAP2B, FAR2, CYP39A1, KIAA1467, EDDM3B
	Мезенхимальный (MES)	Активация эпителиально-мезенхимального перехода, экстрацеллюлярных матрикс-рецепторных взаимодействий. Активация экспрессии компонентов TGF-β сигнального пути, адипоцитокриновых сигнальных путей, а также сигнальных путей, ассоциированных с факторами роста. Активация экспрессии мРНК: SELP, CNN1, ADH1B
	Базально-подобный иммуносупрессивный (BLIS)	Множественные митозы, активация репликации и репарации ДНК. Понижена эффективность компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Дефекты T-клеточного рецептора. Активация экспрессии мРНК: RNASE6, MS4A6A, MTBP, FGFR2, BARD1

В прошлом десятилетии, до первых работ по молекулярному анализу ТНРМЖ, предпринимались попытки изучить прогностическую значимость различных гистологических подтипов опухоли. По современным представлениям, основным вариантом является инвазивная протоковая карцинома неспецифицированная, которая составляет около 75% среди всех морфологических типов и характеризуется высоким пролиферативным индексом, наличием полиморфных ядер и низкой степенью дифференцировки. Остальные 25% представлены 47 морфологическими подтипами с разной частотой выявления. Наиболее распространенными из них являются метапластическая карцинома неспецифицированная, муцинозная карцинома, секреторная карцинома. Реже всего встречается гликогенсодержащая светлоклеточная аденокарцинома [9].

Классификации, основанные на профилях экспрессии генов, представляют собой более совершенный инструмент с прогностической и предсказательной точки зрения по сравнению с иммуногистохимическим исследованием.

В 2012 г. С. Curtis и соавт. разработали классификацию, основанную на оценке частоты точечных мутаций и дупликаций ряда генов. В результате анализа авторы выделили 10 интегративных кластеров, различающихся по преобладающему характеру мутаций. Опухоли базально-подобного типа, в основном (80%) имеют характеристики интегративных кластеров 4 и 10. Интегративный кластер 4 характеризуется наличием выраженной лимфоидной инфильтрации, а 10 — множественными хромосомными aberrациями [12].

В 2014 г. В. D. Lehmann и соавт. проанализировали профили экспрессии 2188 генов 587 больных и выявили 6 типов опухолей, различающихся по биологическим свойствам: базально-подобный 1, 2 (BL1, BL2); мезенхимальный (M), мезенхимально-стволо-

вой (MSL), иммуномодуляторный (IM), андрогенорецепторный (LAR). Остальные варианты были отнесены к нестабильному типу (UNS). Кроме того, авторы разделили существующие клеточные линии ТНРМЖ в соответствии с этой классификацией. BL является наиболее распространенным молекулярным подтипом (BL1 — 22%, BL2 — 12%). BL1 характеризуется нарушением экспрессии генов, регулирующих клеточный цикл и репарацию ДНК: амплификация MYC, PIK3CA, CDK6, KRAS, FGFR1, IGF1R, CCNE1, CDKN2A/B; делеции BRCA2, PTEN, MDM2, RB1, TP53. BL2 ассоциирован с гиперактивацией сигнальных путей (EGFR — epidermal growth factor receptor, NGF — nerve growth factor, Wnt/β-катенин). Подтип M (21%) характеризуется дезорганизацией сигнальных путей, регулирующих клеточную миграцию, взаимодействие рецепторов с экстрацеллюлярным матриксом, а также дифференцировку (Wnt/β-катенин, TGF-β; transforming growth factor beta). Подтип MSL (10%) связан с низкой экспрессией генов, регулирующих пролиферацию, и высокой — генов, ассоциированных со стволовыми клетками (ABCA8, PROCR, ENG, ALDH1A1, PER1, ABCB1, BCL2, BMP2). Кроме того, клетки часто экспрессируют маркеры стволовых клеток (BMP2, ENG, KDR, NGFR, NTSE, PDGFR, VCAM1). Подтип IM (18%) характеризуется гиперэкспрессией генов, связанных с реализацией иммунного ответа: метаболические пути натуральных киллеров (NK), Т-хелперов (Th), В-клеток, дендритных клеток (DC), а также сигнальных путей, связанных с IL-7 и IL-12. Подтип IM по биологическим свойствам в большинстве случаев соответствует медулярной карциноме. Подтип LAR (9%) существенно отличается от других вариантов опухолей высоким уровнем экспрессии андрогенных рецепторов (в 10 раз выше по сравнению с другими типами) и гиперэкспрессией генов, ассоциированных с биосинтезом стероидных гормонов [13].

В 2015 г. M. D. Burstein и соавт. провели исследование, целью которого были модификация критериев и уточнение числа молекулярных подтипов ТНПМЖ в соответствии с профилями экспрессии 80 генов. В результате анализа было выделено четыре молекулярных подгруппы, определяемых гиперэкспрессией или амплификацией ряда генов, а также обозначены специфические биомаркеры для каждой из них:

1) люминальный — AP (LAR): андрогеновые рецепторы, муцин (MUC 1);

2) мезенхимальный (MES): IGF-1, ADRB2, EDDBR, PTGER 3/4, PTGFR, PTGFRA;

3) базально-подобный иммуносупрессивный (BLIS): VTCN1;

4) базально-подобный иммуноактивированный (BLIA): CTLA-4.

Подгруппы обладают прогностической значимостью в отношении безрецидивной ($p=0,019$) и опухоль-специфической выживаемости ($p=0,07$). В обоих случаях прогноз ухудшается в следующем порядке: BLIS>MES>LAR>BLIA [14].

В 2016 г. Y. R. Liu и соавт. провели интегральный транскрипционный анализ матричных (mRNA) и длинных некодирующих РНК (lncRNA) и предложили классификацию, основанную на преобладающих нарушениях в ключевых процессах канцерогенеза. Иммуномодулирующий подтип (IM, кластер А) ассоциирован с процессами иммуногенеза: экспрессия цитокинов, компонентов Т- и В-клеточных

рецепторов, хемокинов, элементов трансдукции сигнала внутрь клетки. Отмечается гиперэкспрессия генов хемокинов и их лигандов, ассоциированных с этими процессами: CCR2, CXCL13, CXCL11, CD1C, CXCL10, CCL5. Люминальный — AR подтип (LAR, кластер В) связан с активацией биосинтеза андрогенов и эстрогенов. Мезенхимальный подтип (MES, кластер С) ассоциирован с активацией процессов компонентов экстрацеллюлярного матрикса с клетками, а также гиперэкспрессией сигнального пути TGF- β . Базально-подобный иммуносупрессивный подтип (BLIS, кластер D) в отличие от мезенхимального характеризуется гиперактивацией процессов пролиферации клеток, что обусловлено гиперэкспрессией ряда регуляторных генов: *CENPF*, *BUB1*, *PRC1*. При этом процессы регуляции иммунного ответа в этом подтипе резко подавлены [15].

В настоящее время продолжают работы по выявлению и описанию молекулярных подтипов тройного негативного рака молочной железы. Большинство исследований базируются на оценке уровня mRNA различных генов.

Биомаркеры ТНПМЖ, мишени для тераностики, включают молекулы, экспрессирующиеся на мембране злокачественных клеток, а также элементы микроокружения опухоли (табл. 2).

Мишени для тераностики, связанные со стволовыми опухолевыми клетками. С каждым днем появляется все больше свидетельств того, что наличие

Мишени для тераностики трижды негативного рака молочной железы [16–30]

Таблица 2

Table 2

Targets for theranostics for triple negative breast cancer [16–30]

Маркер (П/В)	Стволовые опухолевые клетки (С); зрелые опухолевые клетки (З); микроокружение (МО)	Прогностическое значение	Мишень для конъюгатов, БсАт, CAR-T	Мишень для диагностических/терапевтических РФП
1	2	3	4	5
CD24 (П)	С, МО	+	–	–
CD29 (П)	С	+	–	–
CD44(П)	С	+	+	–
CD70 (П)	С	+	–	–
CD133 (П)	С	+	+	–
CXCR4 (П)	С	+	–	+
EpCAM (П)	С	+	+	–
ALDH (В)	С	+	+	–
Notch(В)	С	+	+	–
GPNMB(П)	З	+	+	–
Trop-2(П)	З	+	+	–
LIV-1(П)	З	+	+	–
CA-6(П)	З	+	+	–
EGFR(П)	З	–	+	+
CMKLR1(П)	З	–	–	+
HDAC(П)	З	–	–	+
MYC(В)	З	–	–	+
TF(П)	З	–	–	+

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5
MUC1(П)	3	—	+	+
FR α (П)	3	+	+	+
CD13(П)	MO	+	—	—
GRPR(П)	3	—	—	+
PRLP(П)	3	+	+	—
PD-1(П)	MO	+	+	+
CTLA-4(П)	MO	+	+	+
LAG-3(П)	MO	+	+	+
TIM-3(П)	MO	+	+	—
TIGIT(П)	MO	+	+	—
IL-7R(П)	MO	+	+	—
TGF- β (В)	MO	+	+	—
CD33(П)	MO	+	—	+
CD2(П)	MO	+	—	+
CD3(П)	MO	+	—	+
CD4(П)	MO	+	—	+
CD7(П)	MO	+	—	+
CD8(П)	MO	+	—	+
CD56(П)	MO	+	—	+
CD206(П)	MO	+	—	+
FAP(П)	MO	+	—	+

П — поверхностный маркер; В — внутриклеточный маркер; БсАт — биспецифические антитела; CAR-T — клетки с химерным антигенным Т-рецептором; РФП — радиофармпрепарат; CD 24, 29, 44, 70, 133 — поверхностные маркеры стволовых опухолевых клеток; ALDH — альдегиддегидрогеназа; Notch — сигнальный путь; GPNMB — неметастатический гликопротеин b; Trop-2 — поверхностный трофобластический антиген; LIV-1 — цинксодержащий транспортный белок; CA6 — сиалогликомуцин; CXCR4 — рецептор хемокинов; EpCAM — молекула клеточной адгезии; EGFR — рецептор эндотелиального фактора роста; CMKLR1 — хемокиноподобный рецептор; HDAC — гистоновая деацетилаза; MYC — протоонкоген; MUC1 — муцин 1; FR α — рецептор фолата; GRPR — рецептор гастрин-высвобождающего пептида; PRLP — рецептор пролактина; PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT — ко-ингибирующие молекулы; IL-7R — рецептор IL-7; TGF- β — трансформирующий фактор роста бета; CD13, 33 — маркеры супрессорных клеток миелоидного происхождения; CD2 — маркер Т-лимфоцитов и натуральных киллеров; CD3 — общий маркер Т-лимфоцитов; CD4 — маркер Т-лимфоцитов хелперов; CD7 — ранний маркер Т-лимфоцитов; CD8 — маркер цитотоксических лимфоцитов; CD56 — маркер натуральных киллеров; CD206 — маннозный рецептор макрофагов; FAP — маркер тромбоцитов.

П — surface marker; В — intracellular marker; БсАт — bispecific antibodies; CAR-T — chimeric artificial T cell receptor; РФП — radiopharmaceutical; CD 24, 29, 44, 70, 133 — surface markers of cancer stem cells; ALDH — aldehyde dehydrogenase; Notch — signal pathway; GPNMB — non-metastatic transmembrane glycoprotein b; Trop-2 — tumor-associated calcium signal transducer 2; LIV-1 — zinc transporter; CA6 — carbonic anhydrase 6; CXCR4 — C-X-C chemokine receptor type 4; EpCAM — epithelial cell adhesion molecule; EGFR — epidermal growth factor receptor; CMKLR1 — chemokine-like receptor; HDAC — histone deacetylase; MYC — protooncogene; MUC1 — mucin 1; FR α — folate receptor; GRPR — gastrin-releasing peptide receptor; PRLP — prolactin receptor; PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT — co-inhibiting molecules; IL-7R — IL-7 receptor; TGF-b — transforming growth factor beta; CD13, 33 — markers of myeloid-derived suppressor cells; CD2 — marker of T cells and natural killers; CD3 — marker of T cells; CD4 — marker of helper T cells; CD7 — co-stimulatory molecule of T lymphocytes; CD8 — marker of cytotoxic T cells; CD56 — marker of natural killers; CD206 — receptor of macrophages; FAP — fibroblast activating factor.

CSC (cancer stem cells, стволовые опухолевые клетки) обуславливает высокий риск метастазирования и резистентность к лекарственной терапии. CSC — один из перспективных биомаркеров прогноза при ТНРМЖ, а их дефектные сигнальные пути являются мишенями для таргетных препаратов. CSC представляют собой небольшую субпопуляцию клеток с поверхностным фенотипом CD44⁺CD24⁻, высоким уровнем экспрессии альдегиддегидрогеназы (ALDH), повышенным пролиферативным потенциалом, инвазивностью и EMT. До сих пор не ясно, образуются ли они из опухолевых или в результате мутации резидентных стволовых. В клинических исследованиях проде-

монстрировано, что экспрессия CD44⁺CD24⁻/low коррелирует с низкой эффективностью химиотерапии, высокой частотой отдаленного метастазирования, поражения лимфатических узлов, появлением рецидивов, в то время как ALDH является независимым прогностическим фактором в отношении отдаленных результатов лечения [16].

Самообновление CSC, и, как следствие, другие свойства, обеспечивающие инвазивность, резистентность к терапии и высокий метастатический потенциал, обусловлены гиперактивацией ряда сигнальных путей: Notch, Wnt/ β -катенин, HH, STAT3, TGF- β , JAK/STAT. Notch — сигнальный каскад,

включающий семейство трансмембранных лигандов и рецепторов. У человека описано четыре типа Notch-рецепторов (Notch 1–4), экспрессированных на поверхности мембраны, и пять лигандов (Delta-like (DLL) 1,3,4; Jaged (JAG)-1,2). Рецепторы и лиганды сигнального каскада Notch контролируют ключевые процессы, обеспечивающие злокачественный потенциал опухоли: Notch-1 участвует в регуляции пролиферации, формировании инвазивности и химиорезистентности; Notch-2 — в инициации опухолевой трансформации; Notch-3 — в регуляции пролиферации и миграции клеток, формировании химиорезистентности; Notch-4 стимулирует ЕМТ и формирование резистентности к эндокринной терапии; DLL-1 регулирует процессы межклеточного взаимодействия; DLL-3 предотвращает апоптоз; DLL-4 активирует сигнальный путь NF-κB, обеспечивая экспрессию VEGF; JAG-1 способствует активации ангиогенеза; JAG-2 при взаимодействии с Notch-2 активирует пролиферацию опухолевых клеток. Ген-мишень *Hes-1* запускает каскад реакций, участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировки, а *Hey-1* — неангиогенеза. Wnt/β-катенин — сигнальный путь, имеющий ключевое значение в опухолевой инициации, ЕМТ, формировании пула CSC и метастазировании. В опухолевых клетках нарушено нормальное функционирование как канонического, так и неканонического Wnt/β-катенин пути. Канонический путь связан со стабилизацией β-катенина. У человека он включает 19 Wnt-рецепторов, корецепторы (10 Frizzled (FZD)), белок, связанный с липопротеином низкой плотности (LRP 5/6)), а также ряд лигандов (WNT5A, WNT11, WNT3A), регулирующих миграцию и инвазию. HH (Hedgehog) — сигнальный путь, контролирующий самообновление популяции CSC. Семейство HH включает три секреторных лиганда: SHH (Sonic), экспрессируемый в эмбриональных клетках; IHH (Indian), выявляемый преимущественно в гемопоэтических стволовых клетках; DHH (Desert) — в клетках периферической нервной системы и яйцках. HH, помимо лиганда, включает трансмембранный рецептор (PTCH), ко-рецептор (SMO), а также три транскрипционных фактора (GLI-3), регулирующих экспрессию генов-мишеней, вовлеченных в формирование химиорезистентности и регуляцию ангиогенеза. TGF-β — член суперсемейства цитокинов, включающего более 30 функционально связанных факторов роста, в том числе 3 изоформы TGF-β (TGF-β1–3), принимающих участие в регуляции процессов пролиферации, адгезии, апоптоза и дифференцировки. Сигнальный путь JAK/STAT играет важную роль во многих биологических процессах, связанных с канцерогенезом. Он включает киназы, активаторы транскрипции и различные лиганды. JAK — семейство безрецепторных тирозин-киназ, состоящее из четырех компонентов: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. JAK1, JAK2

и TYK2 экспрессируются во многих типах клеток; JAK3 — в гемопоэтических стволовых клетках. STAT (signal transducer and activator of the transcription) — семейство активаторов транскрипции: STAT 1–4, 5α, 5β, 6. JAK киназы активируются при лиганд-рецепторном взаимодействии различных цитокинов (IL-6, IL-11, IL-27, IL-31), хемокинов (IL-8, CXCR12, CXCR7), факторов роста (TGF-β, EGF, IGF, PDGF-C), пептидных гормонов (гастрин). Под действием цитокинов и факторов роста (IL-6, IL-8, TGF-β, IGF, EGF) происходит активация комплекса JAK/STAT3, который стимулирует экспрессию ряда генов, обеспечивающих ЕМТ [16, 20, 31].

Мишени для тераностики, ассоциированные с дифференцированными опухолевыми клетками. Перспективными мишенями для тераностики являются молекулы, гиперэкспрессированные на поверхности мембраны и обладающие способностью к интернализации при взаимодействии с лигандом. В настоящее время в клетках ТНРМЖ выявлено несколько молекул, обладающих такими свойствами:

- 1) не метастатический гликопротеин b (GPNMB);
- 2) поверхностный трофобластический антиген-2 (Trop-2);
- 3) цинксодержащий транспортный белок (LIV-1);
- 4) сиалогликомуцин (CA6).

GPNMB участвует в ряде процессов, ассоциированных с канцерогенезом: клеточная миграция, инвазия, ангиогенез и ЕМТ. Он является мишенью для глематумаба ведотина (CDX-011) — конъюгата, содержащего в качестве эффектора химический агент, разрушающий микротрубочки — метил ауристин Е (MMAE). Данные II фазы исследования EMERGE продемонстрировали, что CDX-011 более эффективен и менее токсичен по сравнению с химиотерапией у женщин с ТНРМЖ при наличии гиперэкспрессии GPNMB [27].

Trop-2 — трансмембранный гликопротеин, регулирующий процессы миграции и являющийся мишенью для сакцитуумаб говитекана (IMMU-132), содержащего в качестве активного агента ингибитор топоизомеразы I SN-38. Результаты II фазы исследования 33,3% объективных ответов у женщин с ТНРМЖ в третьей линии терапии [28].

LIV-1 участвует в регуляции экспрессии STAT-3, клеточной адгезии и ЕМТ. Доклинические исследования продемонстрировали эффективность ладиразуумаба ведотина, связывающегося с экстрацеллюлярным доменом LIV-1 [29].

CA6 селективно экспрессируется на клетках многих солидных опухолей. Он является мишенью для препарата SAR566658, содержащего в качестве активного компонента DM4, разрушающего микротрубочки [30].

Мишени для тераностики трижды негативного рака молочной железы, ассоциированные с микроокружением опухоли. Под действием факторов,

продуцируемых злокачественными клетками, изменяются функциональные свойства ряда лимфоидных и миелоидных элементов, наиболее изученными из которых на данный момент являются опухолю-ассоциированные макрофаги (M2, TAM), супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSCs), T-регуляторные клетки (Treg) и дендритные клетки (DC). Ключевая роль в деструкции опухоли принадлежит макрофагам (M1), натуральным киллерам (NK) и цитотоксическим лимфоцитам (CTL, CD8⁺).

В микроокружении опухоли и периферической крови существует две субпопуляции МФ — M1 и M2. M1 — классически активируемые МФ, поляризация которых из предшественников происходит под действием липополисахарида, IFN- γ и TNF- α . M2 — сборное название группы клеток макрофагального ряда (M2a, M2b, M2c, M2d), индуцирующихся под влиянием IL-4, IL-13, IL-10, TGF- β , Fc-рецепторов, комплемента и глюкокортикоидов. M2 образуются из моноцитов периферической крови, рекрутированных в очаг хемокиновыми лигандами (CCL-2, MCP-1), колониестимулирующими факторами (M-CSF, CSF-1) и сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF). В зонах хронической гипоксии в макрофагах синтезируются гипоксия-индуцированные факторы (HIF-1 и HIF-2). Они дерепрессируют синтез ряда белков, повышающих инвазивный потенциал, стимулирующих ангиогенез (VEGF, bFGF, PDGF), метастазирование и EMT (MMP, CCL2, CCL18). Кроме того, в них отмечается избыточная экспрессия аргиназы (Arg) и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), снижающих концентрацию аргинина и триптофана, необходимых для нормального функционирования T-лимфоцитов и NK [32].

MDSC представляют собой гетерогенную группу клеток, образующихся из кроветворного предшественника — незрелых миелоидных клеток (iMC, CD31⁺CD11b⁺CD15⁺). В норме их созревание происходит в костном мозге и селезенке. В микроокружении под действием гуморальных факторов (VEGF, IL-3, IL-4, IL-6) и лигандов хемокинов (CXCL 2, 5, 12; CCL 2, 5) блокируется их дальнейшая дифференцировка, в результате чего они накапливаются в первичных и метастатических очагах. У человека выявляется две субпопуляции MDSC: гранулоцитарные MDSC (gMDSC, CD11b⁺CD14⁻CD15⁺CD33⁺) и моноцитарные MDSC (mMDSC, CD11b⁺CD14⁺CD15⁻CD33⁺HLADR^{-/low}). MDSC — ключевые компоненты в индукции иммуносупрессии на фоне хронического воспаления. За счет активных метаболитов кислорода и азота они индуцируют анаргию эффекторных клеток, способствуя рекрутингу Treg в опухоль и поляризации предшественников МФ в сторону M2. Кроме того, MDSC стимулируют ангиогенез и способствуют поддержанию популяции CSC [33].

DC — это субпопуляция, основной функцией которой является поглощение, процессинг и презентация антигенов в составе главного комплекса гистосовместимости I и II типа (MHC I и II) в комбинации с ко-стимулирующими молекулами Th (CD4⁺) непосредственно и опосредованно — CTL (CD8⁺).

В настоящее время в литературе описано шесть субпопуляций DC с разными биологическими свойствами. Их активация происходит под действием «сигналов опасности» (хемокины и неоантигены), продуцирующихся опухолевыми клетками. Созревание DC, помимо презентации антигенов, сопровождается экспрессией костимулирующих молекул (CD40, ICAM 1, CD80/86, CD83), секрецией широкого спектра цитокинов (IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) и миграцией в лимфатические узлы, где происходит запуск программы активации Th. У человека морфологически и функционально различают две субпопуляции DC: миелоидные (mDC) и плазмацитоидные (pDC). mDC — классические DC, имеющие фенотип CD11c⁺CD4⁺CD45RO⁺, экспрессирующие MHC I, II и запускающие иммунный ответ при контакте с растворимыми антигенами. pDC с фенотипом CD11c⁻CD4⁺CD45RA⁺CD123⁺ и экспрессией MHC I поглощают клеточно-ассоциированные антигены [34].

Treg играют ключевую роль в предотвращении развития аутоиммунных реакций в физиологических условиях и формировании иммуносупрессии при канцерогенезе. Описаны две функционально сходные субпопуляции Treg. Одна из них имеет фенотип CD4⁺CD25^{hi}CTLA^{hi}FoxP3 и образуется в тимусе из недифференцированных лимфоцитов, другая, CD4⁺CD25^{variable}CTLA^{hi}FoxP3, возникает из периферических Th под действием избыточной концентрации глюкокортикоидов, эстрогенов, IL-2 и TGF- β . Механизм действия их связан с контактным ингибированием, секрецией супрессорных цитокинов (IL-10, IL-35, TGF- β) и прямым лизисом иммунокомпетентных клеток [35].

NK образуются из общего лимфоидного предшественника в костном мозге, откуда в дальнейшем распространяются в первичные и вторичные лимфоидные органы, а также в легкие и печень. Они могут элиминировать клетки, не экспрессирующие MHC I, а этот механизм используют зрелые клетки опухоли и CSC для предотвращения атаки со стороны цитотоксических лимфоцитов. У человека выявляются две субпопуляции NK: CD56^{bright}CD16⁻ (цитокин-продуцирующая) и CD56^{dim}CD16⁺ (цитотоксическая). Кроме того, выделяют несколько групп NK в зависимости от степени зрелости, определяемой экспрессией маркеров CD27 и CD11b. Незрелые NK их не экспрессируют. В процессе созревания сначала появляется CD27, затем CD11b. NK с фенотипом CD27⁺ обладают наилучшей способностью к секреции цитокинов, с фенотипом CD11b⁺CD27⁻ максимальной цитолитической активностью. Потенциально NK являются наиболее эффективными звеном в борьбе с опухолью, но под действием факторов

микроокружения (TGF- β , аденозин) они приобретают фенотип CD56^{bright}CD16⁻ и начинают экспрессировать проангиогенные регуляторы: матриксные металлопротеиназы (MMP9) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), что повышает инвазивный потенциал опухоли и приводит к истощению Т-клеток [36].

Третичные лимфоидные органы и биологические особенности микроокружения трижды негативного рака молочной железы. Генерация адаптивного иммунного ответа происходит во вторичных лимфоидных органах (селезенка, лимфатические узлы). Детальное изучение микроокружения позволило выявить, что непосредственно в опухоли образуются третичные лимфоидные органы (TLO), состоящие из Т-зон, содержащих в большом количестве DC и В — герминогенных центров. TLO включает В-лимфоциты (CD19⁺; CD20⁺) фолликулярные DC, локализующиеся в герминогенных центрах и экспрессирующие CD21, CD35, CD23; DC с маркерами CD83 и CD86; плазматические клетки с маркерами CD138 и CD269; различные субпопуляции Т-лимфоцитов: Th1, Th2, Treg; НФ (CD66) и МФ (CD68). Стимулятором формирования TLO является хроническое воспаление. Локальная продукция иммунокомпетентными и стромальными клетками CXCL13 и IL-17 приводит к рекрутингу специализированных клеток-индукторов формирования лимфоидной ткани (LTi), функции которых могут также выполнять Th17, В-клетки и М1. LTi экспрессируют лимфотоксин $\alpha\beta_2$ (LT $\alpha\beta_2$), связывающийся с LT β рецептором (LT β R) на мембране стромальных клеток, что приводит к продукции VEGF-C, экспрессии молекул адгезии (ICAM1, MADCAM1) и формированию HEV (венулы с высоким эндотелием). Комбинированный сигнал от IL-17 и LT $\alpha\beta_2$ -LT β R приводит к секреции хемокинов и лигандов (CXCL12, CXCL13, CCL9, CCL21), которые, в свою очередь стимулируют экспрессию LT $\alpha\beta_2$ на поверхности лимфоцитов, их рекрутингу через HEV и формированию Т- и В-зон. В большинстве проведенных исследований авторы приходят к выводу о том, что TLO является благоприятным прогностическим фактором при различных вариантах опухолей, включая ТНРМЖ [37].

К настоящему времени предложено несколько классификаций микроокружения опухоли, основанных на составе, плотности и локализации иммунокомпетентных клеток. G. Galon и соавт. предложили классификацию, включающую четыре подтипа опухолей с разными клеточными и молекулярно-биологическими характеристиками:

1) «горячие» опухоли: высокая степень инфильтрации Т-клетками, гиперэкспрессия ко-стимулирующих и ко-ингибирующих молекул: CTLA-4, TIM-3, LAG-3;

2) «измененные иммуносупрессивные»: инфильтрация Т-лимфоцитами низкая или отсутствует, при-

сутствуют растворимые иммуносупрессивные медиаторы (IL-10, TGF- β), присутствуют MDSC, гиперэкспрессированы CTLA-4, TIM-3, LAG-3;

3) «измененные иммуно-исключенные»: инфильтрация Т-лимфоцитами отсутствует, выражены гипоксия и неангиогенез, гиперэкспрессированы онкогены;

4) «холодные» опухоли: отсутствует инфильтрация Т-лимфоцитами, нет признаков реализации иммунного ответа [38].

Данные о клеточном составе микроокружения опухоли, полученные в ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России позволили заключить, что большинство образцов ТНРМЖ относятся либо к «измененным иммуносупрессивным», либо к «измененным иммуноисключенным». В образцах, богатых клеточными элементами, выражена инфильтрация Treg и MDSC (табл. 3).

Современные варианты тераностики трижды негативного рака молочной железы. ТНРМЖ характеризуется ограниченным набором стандартных терапевтических опций, а также высокой частотой метастазирования и рецидивирования. В связи с этим эта опухоль является моделью, на которой в первую очередь оцениваются новые диагностические и терапевтические подходы в онкологии. Тераностика — сравнительно новый подход в онкологии, включающий использование терапевтических композиций, сочетающих диагностические и терапевтические средства. Нанотераностика (тераностика с использованием наноматериалов) включает диагностический (оптическая флюоресценция, фотоакустическая визуализация, ПЭТ, ПЭТ-КТ, МРТ, МРТ с динамическим контрастным усилением), терапевтический (радионуклиды, химиотерапия, генная терапия, фотодинамическая терапия, фототермальная терапия) и молекулярный (наночастицы, молекулы функционализации и нацеливающие модули) компоненты.

Наночастицы доставляются в опухоль с помощью активного (фолат, трансферрин, галактозамин, пептиды, моноклональные тела и их фрагменты, альтернативные каркасные белки) или пассивного нацеливания. В последнем случае накопление в очаге зависит от структуры капилляров, стадии, локализации опухоли и происходит за счет эффекта повышенной проницаемости и удержания (EPR-эффект) или за счет наноиндуцированного межэндотелиального транспорта (NanoEL-эффект). Размер, форма, заряд и плотность наночастиц являются ключевыми параметрами, определяющими их динамику, стабильность, распределение и механизм инфильтрации опухоли. EPR-эффект связан с повышенной проницаемостью опухолевых капилляров. За счет нарушения нормальных механизмов ангиогенеза между капиллярами возникают щели диаметром до 200 нм, обеспечивающие проникновение в межклеточное пространство высокомолекулярных компонентов, приводящее к повышению осмотического давления. Таким же способом

Относительные показатели иммунологических компонентов микроокружения трижды негативного рака молочной железы [20]

Table 3

Relative values of immunological components of the tumor microenvironment triple negative breast cancer [20]

Субпопуляции клеток	ME (RQ)
CD3 ⁺ CD16 ⁻	71,2 (69;80,1)
CD3 ⁺ CD8 ⁺	22,2 (19;27,9)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	30,0 (27,6;35)
CD4 ⁺ CD8 ⁺	0,2 (0;2,9)
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	10,2 (8,4;11,2)
CD16 ⁺ CD56 ⁺ HLA DR ⁺	2,9 (1,5;3,7)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	3,7 (2,2;4,1)
CD3 ⁻ CD19 ⁺	8,7 (7,9;9,4)
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻	12,1 (10,2;18)
αβT	63,7 (61;69,1)
γδT	8,1 (7,6;8,9)
LIN-HLADR-CD33 ⁺ CD66b ⁺ CD14 ⁻ CD15 ⁺	0,032 (0,025;0,15)
LIN-HLADR-CD33 ⁺ CD66b ⁻ CD14 ⁺ CD15 ⁻	0,96 (0,45;1,65)

ME — медиана; RQ — межквартильный размах; CD3⁺CD16⁻ — зрелые Т-лимфоциты; CD3⁺CD8⁺ — цитотоксические лимфоциты; CD3⁺CD4⁺ — Т-хелперы; CD4⁺CD8⁺ — дубль-позитивные Т-клетки; CD3⁻CD16⁺CD56⁺ — натуральные киллеры; CD16⁺CD56⁺HLA DR⁺ — активированные натуральные киллеры; CD3⁺CD16⁺CD56⁺ — TNK-клетки; CD3⁻CD19⁺ — В-лимфоциты; CD4⁺CD25⁺CD127⁻ — Т-регуляторные клетки; αβT — альфа/бета Т-клетки; γδT — гамма/дельта Т-клетки; LIN-HLADR-CD33⁺CD66b⁺CD14⁻CD15⁺ — гранулоцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения; LIN-HLADR-CD33⁺CD66b⁻CD14⁺CD15⁻ — моноцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения.

ME — median; RQ — interquartile range; CD3⁺CD16⁻ — T lymphocytes; CD3⁺CD8⁺ — cytotoxic T lymphocytes; CD3⁺CD4⁺ — helper T cells; CD4⁺CD8⁺ — double-positive T cells; CD3⁻CD16⁺CD56⁺ — natural killers; CD16⁺CD56⁺HLA DR⁺ — activated natural killers; CD3⁺CD16⁺CD56⁺ — TNK-cells; CD3⁻CD19⁺ — B lymphocytes; CD4⁺CD25⁺CD127⁻ — T-regulatory cells; αβT — alfa/beta T-cells; γδT — gamma/delta T-cells; LIN-HLADR-CD33⁺CD66b⁺CD14⁻CD15⁺ — granulocytic myeloid-derived suppressor cells; LIN-HLADR-CD33⁺CD66b⁻CD14⁺CD15⁻ — monocytic myeloid-derived suppressor cells.

в межклеточное пространство попадают и наночастицы. NanoEL-эффект реализуется при взаимодействии разнозаряженных наночастиц и молекул межклеточных контактов. Этот механизм может быть реализован на том этапе канцерогенеза, когда дезорганизация сосудистой сети еще не выражена [11].

С точки зрения быстрого внедрения в клиническую практику наиболее перспективными являются методы тераностики, связанные с ядерной медициной. В последние десять лет разработано несколько десятков радиофармпрепаратов для диагностики и лечения пациенток с ТНРМЖ. Большинство из них находится на доклиническом этапе или на I–II фазах клинических исследований. В качестве нацеливающих модулей для радиофармпрепаратов в онкологии используют моноклональные антитела и их фрагменты (Fab, F(ab')₂, минибоди, диабоди, scFv, нанободи), альтернативные каркасные белки (аффибоди, антикалин, дарпин, аднектин, кноттин, домен типа ингибитора Кунитца, авимер, центирин), нуклеиновые кислоты (аптамеры, малые интерферирующие РНК, антисенсорные олигонуклеотиды) и пептиды.

В настоящее время известно около трехсот радионуклидов, имеющих диагностический и терапевтический потенциал в онкологии. Свойства основных из них представлены в табл. 4 и 5.

Для диагностики и лечения ТНРМЖ используются препараты, созданные на основе ⁶⁸Ga, ⁸⁹Zr, ⁶⁴Cu, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu. Диагностические радиофармпрепараты применяются для визуализации мишеней таргетных препаратов или для оценки экспрессии маркеров, имеющих прогностическое значение. Помимо моноспецифических, для ТНРМЖ применяют также препараты на основе биспецифических антител и пептидов. В онкологии биспецифические молекулы применяются по отношению к мишеням, локализованным на одной клетке для повышения точности нацеливания, или на разных клетках с целью увеличения вероятности контактного взаимодействия, необходимого для реализации цитолитического эффекта. При ТНРМЖ реализуется первый механизм (табл. 6).

Клетки ТНРМЖ характеризуются высоким уровнем экспрессии EGFR. Панитумумаб и нимотузумаб — таргетные препараты, блокирующие EGFR. Диагностический радиофармпрепарат ^{99m}Tc-PmFab-His6 разработан для визуализации EGFR и мониторинга лечения панитумумабом. ¹¹¹In — источник электронов с низкой энергией (<30 keV) и малым пробегом в тканях (<10 мкм). Он может реализовать свой терапевтический потенциал за счет двойных разрывов ДНК при интернализации внутрь ядра. Радиофармпрепарат с такими свой-

Таблица 4

Характеристики радионуклидов, используемых для создания диагностических радиофармпрепаратов в онкологии (по D. Gosmann и соавт. [24], с изменениями)

Table 4

Characteristics of radionuclides used to create diagnostic radiopharmaceuticals in oncology (adapted from D. Gosmann et al. [24])

Радионуклид	ПЭТ/ОФЭКТ	Период полураспада	Энергия излучения (МэВ)	Способ производства
Фтор-18 (^{18}F)	ПЭТ	109,77 мин	0,634	Циклотрон
Углерод-11 (^{11}C)	ПЭТ	20,38 мин	0,386	Циклотрон
Галлий-68 (^{68}Ga)	ПЭТ	67,71 мин	1,899	Генератор
Цирконий-89 (^{89}Zr)	ПЭТ	78,41 ч	0,9	Циклотрон
Медь-64 (^{64}Cu)	ПЭТ	12,7 ч	0,278	Циклотрон
Иттрий-86 (^{86}Y)	ПЭТ	14,7 ч	0,66	Циклотрон
Марганец-5 (^{52}Mn)	ПЭТ	5,6 дней	0,242	Циклотрон
Кобальт-55 (^{55}Co)	ПЭТ	17,5 ч	0,57	Циклотрон
Тербий-152 (^{152}Tb)	ПЭТ	17,5 ч	1,14	Протон-индуцированное расщепление
Ниобий-90 (^{90}Nb)	ПЭТ	14,6 ч	0,62	Циклотрон
Астат-72 (^{72}At)	ПЭТ	26,0 ч	1,17	Циклотрон
Германий-69 (^{69}Ge)	ПЭТ	39,1 ч	0,49	Циклотрон
Йод-124 (^{124}I)	ПЭТ	4,18 дней	0,687	Циклотрон
Технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)	ОФЭКТ	6,1 ч	0,141	Генератор
Индий-111 (^{111}In)	ОФЭКТ	2,8 дня	0,245	Циклотрон
Йод-123 (^{123}I)	ОФЭКТ	13,22 ч	0,159	Циклотрон
Йод-131 (^{131}I)	ОФЭКТ	8,02 дня	0,364	Реактор

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

ПЭТ (PET) — positron emission tomography; ОФЭКТ (SPECT) — single-photon emission computed tomography.

Таблица 5

Характеристики радионуклидов, применяемых для создания терапевтических радиофармпрепаратов (по G. Sgourus и соавт. [22], с изменениями)

Table 5

Characteristics of radionuclides used to create therapeutic radiopharmaceuticals (adapted from G. Sgourus et al. [22])

Радионуклид	α/β -эмиттер	Приблизительный пробег в тканях, мм	Период полураспада
Иттрий-90 (^{90}Y)	β^-	5,3	64,1 ч
Йод-131 (^{131}I)	β^-	0,8	8,0 сут
Самарий-153 (^{153}Sm)	β^-	0,4	46,5 ч
Лютеций-177 (^{177}Lu)	β^-	0,62	6,6 сут
Астат-211 (^{211}At)	α	0,05	7,2 ч
Радий-223 (^{223}Ra)	α	0,05–0,08	11,4 сут
Актиний-225 (^{225}Ac)	α	0,05–0,08	10,0 сут
Торий-227 (^{227}Th)	α	0,05–0,08	18,7 сут

ствами был создан на основе нимотузумаба: ^{111}In -bp-DTPA-нимотузумаб. Он продемонстрировал двукратное повышение степени торможения опухолевого роста на модели MDA-MB-468 [11, 39].

Препараты ^{64}Cu -HDACi и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-siRNA1 предназначены для использования с предсказательной целью. ^{64}Cu -HDACi позволяет оценить экспрессию гистоновой деацетилазы (HDAC), модулирующей транскрипцию ряда генов и оценить целесообразность применения ингибиторов HDAC (роми-депсин, панобиностат, воиностат, белиностат). Рецептор хемокина CXCR4 — потенциальная

мишень генотерапии с использованием технологии РНК — интерференции. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-siRNA1 позволяет оценить экспрессию мишени и целесообразность применения этого метода лечения [41, 45].

Препараты ^{68}Ga -DOTA-ADX-CG34, ^{89}Zr -трансферрин, ^{64}Cu -NOTA-ALT-836-Fab и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -S1-ар-MUC1 предназначены для оценки прогноза. ^{68}Ga -DOTA-ADX-CG34 связывается с CMKLR1 — хемокин-подобным рецептором, участвующим в регуляции ангиогенеза, воспаления и пролиферации и ассоциированным с длительным безрецидивным периодом. Мишенью ^{89}Zr -трансферрина являются

Диагностические и терапевтические радиофармпрепараты для трижды негативного рака молочной железы

Table 6

Diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals for triple negative breast cancer

Мишени	Препарат	Структура нацеливающего модуля	Диагностический (Д)/терапевтический (Т)	Метод визуализации
EGFR [39, с. 38–42]	^{99m} Tc-PmFab-His6	Fab	Д	ОФЭКТ/КТ
CMKLR1 [40, с. 6723–6725]	¹¹¹ In-bn-DTPA-нимотузумаб	Антитело	Т	ОФЭКТ
HDAC [41, с. 858–860]	⁶⁸ Ga-DOTA-ADX-CG34	Пептид	Д	ПЭТ/МРТ
MYC [42, с. 54–56]	⁶⁴ Cu-HDACi	Аптамер	Д	ПЭТ/КТ
TF [43, с. 3–8]	⁸⁹ Zr-трансферрин	Белок	Д	ПЭТ
MUC1 [44, с. 2496–2498]	⁶⁴ Cu-NOTA-ALT-836-Fab	Fab	Д	ПЭТ
CXCR4 [45, с. 1806–1810]	^{99m} Tc-S1-ap-MUC1	Конъюгат аптамер-наночастица	Д	ОФЭКТ
GRPR/FA [46, с. 217–218]	^{99m} Tc-HYNIC-siRNA1	siRNA	Д	ОФЭКТ
	^{99m} Tc-BBN-FA	Биспецифический пептид	Д	ОФЭКТ/КТ
	¹⁷⁷ Lu — BBN-FA	Биспецифический пептид	Т	ОФЭКТ/КТ
EGFR/c-MET [47, с. 386–390]	[⁸⁹ Zr] ZrDFO-амивантамаб	Биспецифическое антитело	Д	ПЭТ/КТ
T/CEA [48, с. 4990–4992]	⁸⁹ Zr-AMG211	Биспецифическое антитело	Д	ПЭТ
αβ3/CD13 [49, с. 3–10]	⁶⁸ Ga-NGR-RGD	Биспецифический пептид	Д	ПЭТ/КТ
PSMA [50, с. 4–9]	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617/ ⁶⁸ Ga-PSMA-11	Пептид	Т	ПЭТ/КТ

EGFR — рецептор эндотелиального фактора роста; CMKLR1 — хемокин-подобный рецептор; HDAC — гистоновая деацетилаза;

MYC — протоонкоген; TF — тканевой фактор (тромбокиназа, CD142); MUC1 — муцин 1; FA — рецептор фолата; CXCR4 — рецептор хемокинов; GRPR — рецептор гастрин-высвобождающего пептида; FA — рецептор фолата; HER-2 — рецептор эпидермального фактора роста; cMET — тирозин-киназа; CEA — раково-эмбриональный антиген; CD13 — аминопептидаза N, маркер супрессорных клеток миелоидного происхождения; PSMA — простат-специфический мембранный антиген; siRNA — малая интерферирующая РНК; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; КТ — компьютерная томография.

EGFR — epidermal growth factor receptor; CMKLR1 — chemokine-like receptor; HDAC — histone deacetylase; MYC — protooncogene;

TF — tissue factor; MUC1 — mucin 1; FA — folate receptor; CXCR4 — C-X-C chemokine receptor type 4; GRPR — gastrin-releasing peptide receptor; FA — folate receptor; HER-2 — receptor tyrosine-protein kinase erb-2; cMET — tyrosine-protein kinase Met; CEA — cancer embryonic antigen; CD13 — aminopeptidase N, marker of myeloid-derived suppressor cells; PSMA — prostate — specific membrane antigen; siRNA — small interfering RNA; siRNA — small interfering RNA; (SPECT) — single-photon emission computed tomography; ПЭТ (PET) — positron emission tomography; КТ (CT) — computed tomography.

клетки с гиперэкспрессией протоонкогена MYC, участвующего в регуляции клеточной пролиферации, апоптоза, метаболизма и гиперэкспрессированного у 87% пациенток ТНРМЖ. ⁶⁴Cu-NOTA-ALT-836-Fab связывается с тканевым фактором TF (тромбокиназа, CD142), гиперэкспрессия которого связана с плохим прогнозом. ^{99m}Tc-S1-ap-MUC1 используется для оценки экспрессии MUC1 — поверхностного гликопротеина, связанного с высокой частотой метастазирования и экспрессирующегося в 94% образцов ТНРМЖ [42, с. 54–56; 43, с. 3–8; 44, с. 2496–2498].

Фолат (FA) — основной компонента метаболизма ДНК. Рецептор фолата (FR), так же как и рецептор гастрин-высвобождающего пептида (GRPR), гиперэкспрессированы в большинстве образцов ТНРМЖ. С использованием биспецифического пептида созданы два препарата для визуализации этих мишеней и терапии. Препарат [⁸⁹Zr] ZrDFO-амивантамаб

предназначен для оценки целесообразности применения таргетного препарата амивантамаб, блокирующего эндотелиальный и гепатоцитарный факторы роста. Два других препарата, созданных на основе биспецифических молекул: ⁸⁹Zr-AMG211 и ⁶⁸Ga-NGR-RGD — могут использоваться для оценки прогноза заболевания [46–49].

Простатспецифический мембранный антиген (PSMA) — мишень для тераностики рака предстательной железы. В ряде работ продемонстрировано, что PSMA экспрессируется на клетках ТНРМЖ, что демонстрирует перспективность применения пары ¹⁷⁷Lu-PSMA-617/⁶⁸Ga-PSMA-11 для диагностики и лечения этой патологии [50].

Наноструктуры, применяемые для лечения трижды негативного рака молочной железы. В последние несколько десятилетий развиваются технологии, связанные с созданием наночастиц, которые могли бы обеспечить доставку диагностических и терапевтиче-

ских агентов к мишени, обеспечив при этом минимальное токсическое воздействие. ТНРМЖ находится в первой десятке опухолей, на которых испытываются наноструктуры, что связано с неудовлетворительными отдаленными результатами при стандартных вариантах лечения. К настоящему времени разработано более тридцати различных наночастиц, пригодных для доставки диагностических и терапевтических агентов. В табл. 7 приведены примеры наночастиц, продемонстрировавших диагностический и/или терапевтический потенциал в доклинических и клинических исследованиях.

Липосомы — сферические наночастицы около 400 нм в диаметре, окруженные двойным слоем липидов. Они обладают способностью легко конъюгироваться с нацеливающими модулями и могут нести сразу несколько терапевтических агентов. W. Dai и соавт. продемонстрировали липосомы, содержащие доксорубин и рапамицин, модифицированные октапептидом, связывающимся с интегрином- $\alpha 3$, в большей степени ингибировали рост опухоли, чем растворы препаратов [51].

Мицеллы — коллоидные частицы (5–100 нм) с гидрофобным ядром и гидрофильной оболочкой.

Таблица 7

Наноструктуры, применяемые для доставки эффекторных агентов к клеткам трижды негативного рака молочной железы [11, 18]

Table 7

Nanostructures used to deliver effector agents to cells of triple-negative breast cancer [11, 18]

Наночастица	Описание	Преимущества	Недостатки
Липосомы	Везикулы с липидной мембраной	Хороший профиль безопасности. Длительный период полураспада. Возможность функционализации	Нестабильность. Малая емкость. Сложность стерилизации
Мицеллы	Коллоидные носители с гидрофильной оболочкой и гидрофобным ядром	Быстрая биodeградация. Усиленное поглощение за счет EPR эффекта	Высокая концентрация поверхностно-активных веществ
Дендримеры	Макромолекулы размером 10–100 нм, состоящие из разветвленных мономеров, радиально выходящих из центрального ядра	Возможность функционализации	Токсичность
«Золотые» наночастицы	Наночастицы, содержащие золото	Возможность функционализации. Возможность инфракрасной визуализации	Не изучены
Нанокристаллы	Наноразмерные кристаллы	Простая загрузка терапевтических средств. Легкая масштабируемость	Токсичность
Карбоновые нанотрубки	Однослойные (1–2 нм) или многослойные (5–100 нм) углеродные трубки	Возможность функционализации. Возможность инфракрасной визуализации	Токсичность
Солидные липидные наночастицы (SLNs)	Липидные наночастицы, находящиеся в твердом состоянии при комнатной температуре	Хорошая биodeградируемость. Длительное высвобождение эффекторного агента	Низкая стабильность
Наноструктурированные липидные носители (NLCs)	Наночастицы, включающие жидкие и твердые липиды	Хорошая биосовместимость. Длительное высвобождение эффекторного агента	Низкая стабильность (выше, чем у SLNs)
Пористые частицы кремния (MSNs)	Наночастицы кремния с четко определенной пористостью	Хорошая биосовместимость. Возможность функционализации. Регулируемый размер пор	Сложность масштабирования
ДНК наноструктуры	Наночастицы, состоящие из ДНК, формирующей различные третичные структуры (тетраэдр, куб, пирамида)	Возможность функционализации	Не изучены

EPR — эффект повышенной проницаемости и удерживания.

EPR — the effect of increased permeability and retention.

Наиболее изучены к настоящему времени липосомы, мицеллы, дендримеры и металлические наночастицы.

R. V. Kutty и S. S. Feng разработали содержащие доцетаксел-содержащие цетуксимаб-связанные мицеллы альфа-токоферола, которые ингибировали

рост опухолевых клеток в значительно большей степени, чем доцетаксел [52].

Дендримеры — синтетические макромолекулы (10–100 нм), состоящие из мономеров одинаковой или разной структуры. Как и липосомы, они имеют гидрофобное ядро и гидрофильную периферию. Дендримеры могут использоваться для доставки малой интерферирующей РНК (siRNA) и для создания диагностических препаратов, визуализирующихся в инфракрасном свете и на MPT (GDOTA)₄₂-G4РАМАМ-DL680 [53, 54].

Металлические наночастицы, включающие золото, серебро, платину, цинк, оксид титана, представляются наиболее перспективными носителями эффекторных агентов в онкологии ввиду уникального сочетания магнитных, оптических и электрических свойств, позволяющих использовать их для мультимодальной противоопухолевой терапии. Наиболее изучены наночастицы золота (AuNPs). Современные технологии позволяют использовать их в различных конфигурациях: наноболочки (AuNS), наностержни (AuNR), нанокластеры (AuNC). Т. Andey и соавт. на моделях продемонстрировали противоопухолевый эффект AuNR с цисплатином в сочетании с низкоинтенсивным лазером. Y. Wu и соавт. получили результаты, подтверждающие эффективность фототермального эффекта, достигаемого при комбинации термогеля и AuNPs с доксорубицином [55, 56].

Заключение. Тераностика в настоящее время представляет собой одно из наиболее динамично развивающихся направлений в онкологии. Тераностические подходы в отношении ТНРМЖ создают новые воз-

можности как с точки зрения разработки новых терапевтических опций, так и в области разработки прогностических систем. Трижды негативный рак представляет собой один из самых агрессивных вариантов опухолей молочной железы. В последнее десятилетие был апробирован ряд методов лечения, включая иммунотерапию (атезолизумаб, пембролизумаб) и ингибиторы поли-АДФ-рибоза полимеразы 1/2 (PARP1/2; олапариб, талазопариб, нирапариб, рупарин, велипариб), которые позволили улучшить отдаленные результаты у отдельных групп пациенток. В то же время стало очевидно, что использование индивидуализированных лечебных программ в ближайшей перспективе является ключевым моментом повышения эффективности лечения. В отдаленной перспективе основные усилия должны быть направлены на разработку препаратов, направленных на известные молекулярные мишени. В отличие от многих других опухолей, ТНРМЖ характеризуется наличием большого числа биомаркеров, ассоциированных со зрелыми и стволовыми опухолевыми клетками, а также компонентами микроокружения опухоли, которые могут быть мишенями для диагностических и терапевтических препаратов. Для селекции наиболее перспективных биомаркеров ТНРМЖ, требующей анализа больших объемов данных, ряд исследователей предлагают внедрять технологии искусственного интеллекта в клиническую практику [57]. Перспективы повышения эффективности лечения ТНРМЖ связаны также с внедрением наночастиц, которые позволяют снизить токсичность традиционных методов лечения и обеспечить реализацию одновременно нескольких методов лечения.

Сведения об авторах:

Молчанов Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: molchanovo@mail.ru; ORCID 0000–0003–3882–1720.

Майстренко Дмитрий Николаевич — доктор медицинских наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: may64@inbox.ru; ORCID 0000–0001–8174–7461.

Станжевский Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: stanzhevsky@yandex.ru; ORCID 0000–0002–1630–0564.

Information about the authors:

Oleg E. Molchanov — Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Research of the Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 197758, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya st., 70; e-mail: molchanovo@mail.ru; ORCID 0000–0003–3882–1720.

Dmitry N. Maystrenko — Dr. of Sci (Med.), Head of A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya st. 70; ORCID 0000–0001–8174–7461;

Andrei A. Stanzhevskii — Dr. of Sci (Med.), Deputy Director for Research, A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya st. 70; ORCID 0000–0002–1630–0564;

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: *О. Е. Молчанов, А. А. Станжевский* — подготовка и редактирование текста рукописи; *Д. Н. Майстренко* — утверждение окончательного варианта рукописи.

Author contribution. All authors confirm the compliance of their authorship, according to the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). The greatest contribution is distributed as follows: *OEM, AAS* — preparation and editing of the text of the manuscript; *DNM* — approval of the final version of the manuscript.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Государственное задание 37.15–2021; 121040200135–3.

Financing. The research was supported financially by Ministry of Health of the Russian Federation. State assignment 37.15–2021; 121040200135–3.

Поступила/Received: 14.12.2022.

Принята к печати/Accepted: 29.05.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hwang S.Y., Park S., Kwon Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer // *Pharmacology & Therapeutics*. 2019. Vol. 199. P. 30–57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.006.
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021. Vol. 71, No. 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Kaprin A.D., Starinski V.V., Shachzadova A.O., editors. *The state of oncological care to the population of Russian Federation in 2019*. Moscow: MNI OI named after P. A. Gercen. 2020. 239 p. (In Russ.).]
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumors // *Nature*. 2000. Vol. 406, No. 6797. P. 747–752. doi: 10.1038/35021093.
- Prat A., Perou C.M. Deconstruction the molecular portraits of breast cancer // *Molecular Oncology*. 2010. Vol. 5, No. 1. P. 5–23. doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003.
- Perou C.M. Molecular stratification of triple-negative breast cancer // *The Oncologist*. 2011. Vol. 16 (suppl 1). P. 61–70. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-61.
- Yao H., He G., Yan S. et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? // *Oncotarget*. 2016. Vol. 8, No. 1. P. 1913–1924. doi: 10.18632/oncotarget.12284.
- Fragomeni S.M., Sciallis A., Jeruss J.S. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer // *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2018. Vol. 27, No. 1. P. 95–120. doi: 10.1016/j.soc.2017.08.005.
- Sharma P. Identification and management of patients with triple-negative breast cancer // *The Oncologist*. 2016. Vol. 21, No. 9. P. 1050–1062. doi: 10.1634/theoncologist.2016–0067.
- Bhushan A., Gonsalves A., Menon J.U. Current state of breast cancer diagnosis, treatment, and theranostics // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 723. doi: 10.3390/pharmaceutics13050723.
- Thakur V., Kuttly R.V. Recent advances nanotheranostics for triple negative breast cancer treatment // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019. Vol. 38, No. 1. P. 430. doi: 10.1186/s13046-019-1443-1.
- Curtis C., Shah S.P., Chin S.F. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumors reveals novel subgroups // *Nature*. 2012. Vol. 486, No. 7403. P. 346–352. doi: 10.1038/nature10983.
- Lehmann B.D., Pietersen J.A. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes // *The Journal of Pathology*. 2013. Vol. 232, No. 2. P. 142–150. doi: 10.1002/path.4280.
- Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M. et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer // *Clinical Cancer Research*. 2015. Vol. 21, No. 7. P. 1688–1698. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
- Liu Y.R., Jiang Y.Z., Xu X.E. et al. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Res*. 2016. Vol. 18, No. 1. doi: 10.1186/s13058-016-0690-8.
- Walcher L., Kistenmacher A.K., Suo H. et al. Cancer stem cells — origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01280.
- Sivaganesh V., Promi N., Maher S., Peethambaran B. Emerging immunotherapies against novel molecular targets in breast cancer // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 5. P. 2433. doi: 10.3390/ijms22052433.
- Pawar A., Prabhu P. Nanosodiers: a promising strategy to combat triple negative breast cancer // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 110. P. 319–341. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.122.
- Fang H., Cavaliere A., Li Z. et al. Preclinical advances in theranostics for the different molecular subtypes of breast cancer // *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 9, No. 12. P. 627693. doi: 10.3389/fphar.2021.627693.
- Molchanov O.E., Maistrenko D.N., Granov D.A. et al. Biomarkers and potential targets for immune and cellular therapy in triple negative breast cancer // *Cellular Therapy and Transplantation*. 2022. Vol. 11, No. 2. P. 16–30. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-2-16-30.
- Schaefer N., Prior J.O., Schottelius M. From theranostics to immunotheranostics: the concept // *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020. Vol. 54, No. 2. P. 81–85. doi: 10.1007/s13139-020-00639-6.
- Sgouros G., Bodei L., McDevit M.R., Nedrow J.R. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020. Vol. 19, No. 9. P. 589–608. doi: 10.1038/s41573-020-0073-9.
- Freise A.S., Wu A.M. *In vivo* imaging with antibodies and engineered fragments // *Molecular Immunology*. 2015. Vol. 67, No. 2. P. 142–152. doi: 10.1016/j.molimm.2015.04.001.
- Gosmann D., Russell L., Weber W.A. et al. Promise and challenges of clinical non-invasive T-cell tracking in the era of cancer immunotherapy // *EJNMMI Research*. 2022. Vol. 12, No. 5. doi: 10.1186/s13550-022-00877-z.
- Zhang C., Yu X., Gao L. et al. Noninvasive imaging of CD206-positive M2 macrophages as an early biomarker for post-chemotherapy tumor relapse and lymph node metastasis // *Theranostics*. 2017. Vol. 7, No. 17. P. 4276–4288. doi: 10.7150/thno.20999.
- Giesel F.L., Kratochwil C., Lindner T. et al. 68Ga-FAPI PET/CT: biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers // *Journal of Nuclear Medicine*. 2018. Vol. 60, No. 3. P. 386–392. doi: 10.2967/jnumed.118.215913.
- Wolska-Washer A., Robak T. Safety and tolerability of antibody-drug conjugates in cancer // *Drug Safety*. 2019. Vol. 42, No. 2. P. 295–314. doi: 10.1007/s40264-018-0775-7.
- Bardia A., Mayer I.A., Vahdat L.T. et al. Sacituzumab Govitecan-hzyi in refractory metastatic triple-negative breast cancer // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380, No. 8. P. 741–751. doi: 10.1056/nejmc1903943.
- Nejadmoghaddam M.R., Minai-Tehrani A., Ghahremanzadeh R. et al. Antibody-drug conjugates: possibilities and challenges // *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2019. Vol. 11, No. 1. P. 3–23.
- Gomez-Roca C.A., Boni V., Moreno V. et al. A phase I study of SAR566658, an anti- CA6-antibody drug conjugate (ADC) in patients with CA6-positive advanced solid tumors (NCT01156870) // *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34 (Suppl. 15). P. 2511. doi: 10.1200/jco.2016.34.15_suppl.2511.
- Li W., Yang H., Li X. et al. Signaling pathway inhibitors target breast cancer stem cells in triple-negative breast cancer // *Oncology Reports*. 2018. Vol. 41, No. 1. P. 437–446. doi: 10.3892/or.2018.6805.
- Hung C.H., Chen F.M., Lin Y.C. et al. Altered monocyte differentiation and macrophage polarization patterns in patients with breast cancer // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, No. 1. doi: 10.1186/s12885-018-4284-y.
- Millrud C.R., Bergenfelz C., Leandersson K. On the origin of myeloid-derived suppressor cells // *Oncotarget*. 2016. Vol. 8, No. 2. P. 3649–3665. doi: 10.18632/oncotarget.12278.
- Wculek S.K., Cueto F.J., Mujal A.M. et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy // *Nature Reviews Immunology*. 2019. Vol. 20, No. 1. P. 7–24. doi: 10.1038/s41577-019-0210-z.
- Lorenzo-Sanz L., Muñoz P. Tumor-infiltrating immunosuppressive cells in cancer-cell plasticity, tumor progression and therapy response // *Cancer Microenvironment*. 2019. Vol. 12, No. 2–3. P. 119–132. doi: 10.1007/s12307-019-00232-2.
- Chiosso L., Dumas P.Y., Vienne M., Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer // *Nature Reviews Immunology*. 2018. Vol. 18, No. 11. P. 671–688. doi: 10.1038/s41577-018-0061-z.

37. Lin L., Hu X., Zhang H., Hu H. Tertiary lymphoid organs in cancer immunology: mechanisms and the new strategies for immunotherapy // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01398.
38. Galon J., Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019. Vol. 18, No. 3. P. 197–218. doi: 10.1038/s41573-018-0007-y.
39. Chan C., Fonge H., Lam K., Reilly R.M. Effectiveness and normal tissue toxicity of auger electron (AE) radioimmunotherapy (RIT) with [¹¹¹In]-Bn-DTPA-nimotuzumab in mice with triple-negative or trastuzumab-resistant human breast cancer xenografts that overexpress EGFR // *Nuclear Medicine and Biology*. 2019. Vol. 80–81. P. 37–44. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2019.10.001.
40. Erdmann S., Niederstadt L., Koziolok E.J. et al. CMKLR1-targeting peptide tracers for PET/MR imaging of breast cancer // *Theranostics*. 2019. Vol. 9, No. 22. P. 6719–6733. doi: 10.7150/thno.34857.
41. Meng Q., Li F., Jiang S., Li Z. Novel ⁶⁴Cu-labeled CUDC-101 for *in Vivo* PET imaging of histone deacetylases // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2013. Vol. 4, No. 9. P. 858–862. doi: 10.1021/ml400191z.
42. Henry K.E., Dilling T.R., Abdel-Atti D. et al. Noninvasive ⁸⁹Zr-transferrin PET shows improved tumor targeting compared with ¹⁸F-FDG PET in MYC-overexpressing human triple-negative breast cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2017. Vol. 59, No. 1. P. 51–57. doi: 10.2967/jnumed.117.192286.
43. Shi S., Hong H., Orbay H. et al. ImmunoPET of tissue factor expression in triple-negative breast cancer with a radiolabeled antibody Fab fragment // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015. Vol. 42, No. 8. P. 1295–1303. doi: 10.1007/s00259-015-3038-1.
44. Pascual L., Cerqueira-Coutinho C., García-Fernández A. et al. MUC1 aptamer-capped mesoporous silica nanoparticles for controlled drug delivery and radio-imaging applications // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2017. Vol. 13, No. 8. P. 2495–2505. doi: 10.1016/j.nano.2017.08.006.
45. Fu P., Shen B., Zhao C., Tian G. Molecular imaging of MDM2 messenger RNA with ^{99m}Tc-labeled antisense oligonucleotides in experimental human breast cancer xenografts // *Journal of Nuclear Medicine*. 2010. Vol. 51, No. 11. P. 1805–1812. doi: 10.2967/jnumed.110.077982.
46. Aranda-Lara L., Ferro-Flores G., Azorín-Vega E. et al. Synthesis and evaluation of Lys 1 (α,γ -Folate)Lys 3 (¹⁷⁷Lu-DOTA)-Bombesin(1–14) as a potential theranostic radiopharmaceutical for breast cancer // *Applied Radiation and Isotopes*. 2016. Vol. 107. P. 214–219. doi: 10.1016/j.apradiso.2015.10.030.
47. Cavaliere A., Sun S., Lee S. et al. Development of [⁸⁹Zr]ZrDFO-amivantamab bispecific to EGFR and c-MET for PET imaging of triple-negative breast cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020. Vol. 48, No. 2. P. 383–394. doi: 10.1007/s00259-020-04978-6.
48. Waaijer S.J.H., Warners F.J., Stienen S. et al. Molecular imaging of radiolabeled bispecific T-cell engager ⁸⁹Zr-AMG211 targeting CEA-positive tumors // *Clinical Cancer Research*. 2018. Vol. 24, No. 20. P. 4988–4996. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-18-0786.
49. Gai Y., Jiang Y., Long Y. et al. Evaluation of an integrin $\alpha\beta 3$ and aminopeptidase N dual-receptor targeting tracer for breast cancer imaging // *Molecular Pharmaceutics*. 2020. Vol. 17, No. 1. P. 349–358. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01134.
50. Morgenroth A., Tinkir E., Vogg A. T. et al. Targeting of prostate-specific membrane antigen for radio-ligand therapy of triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Research*. 2019. Vol. 21, No. 1. doi: 10.1186/s13058-019-1205-1.
51. Dai W., Yang F., Ma L. et al. Combined mTOR inhibitor rapamycin and doxorubicin-loaded cyclic octapeptide modified liposomes for targeting integrin $\alpha 3$ in triple-negative breast cancer // *Biomaterials*. 2014. Vol. 35, No. 20. P. 5347–5358. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.036.
52. Kutty R.V., Feng S.-S. Cetuximab conjugated vitamin E TPGS micelles for targeted delivery of docetaxel for treatment of triple negative breast cancers // *Biomaterials*. 2013. Vol. 34, No. 38. P. 10160–10171. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.043.
53. Finlay J., Roberts C.M., Lowe G. et al. RNA-based TWIST1 inhibition via dendrimer complex to reduce breast cancer cell metastasis // *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 1–12. doi: 10.1155/2015/382745.
54. Zhang L., Varma N.R., Gang Z.Z. et al. Targeting triple negative breast cancer with a small-sized paramagnetic nanoparticle // *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*. 2016. Vol. 7, No. 5. doi: 10.4172/2157-7439.1000404.
55. Andey T., Sudhakar G., Marepally S. et al. Lipid nanocarriers of a lipid-conjugated estrogenic derivative inhibit tumor growth and enhance cisplatin activity against triple-negative breast cancer: pharmacokinetic and efficacy evaluation // *Molecular Pharmaceutics*. 2015. Vol. 12, No. 4. P. 1105–1120. doi: 10.1021/mp5008629.
56. Wu Y., Wang H., Gao F. et al. An injectable supramolecular polymer nanocomposite hydrogel for prevention of breast cancer recurrence with theranostic and mam-moplastic functions // *Advanced Functional Materials*. 2018. Vol. 28, No. 12. P. 1801000. doi: 10.1002/adfm.201801000.
57. Bouaud J., Pelayo S., Lamy J.B. et al. Implementation of an ontological reasoning to support the guideline-based management of primary breast cancer patients in the desire project // *Artificial Intelligence in Medicine*. 2020. Vol. 108. P. 101922. doi: 10.1016/j.artmed.2020.101922.

Уважаемые коллеги!

15 декабря 2023 года состоится VII Телеконференция «Современные стандарты анализа лучевых изображений и принципы построения заключения».

В этом году программа включает молекулярное и мультипараметрическое картирование при раке молочной железы, лучевую диагностику нейроэндокринных опухолей, тераностику рака предстательной железы, аномалии развития ЦНС, легких и сердца и пр.

Мероприятие пройдет в онлайн-формате. Регистрация на мероприятие будет открыта в ноябре 2023 на сайте anobnic.ru.

Подробная информация:

тел.: +7 (921) 956-92-55

на сайте: anobnic.ru