

## А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2021

УДК 618.19

DOI 10.37469/0507-3758-2021-67-3-368-373

Вопросы онкологии, 2021. Том 67, №3

*О.Д. Брагина<sup>1, 2</sup>, В.И. Чернов<sup>1, 2</sup>, Л.А. Таширева<sup>1</sup>, Р.В. Зельчан<sup>1, 2</sup>, А.А. Медведева<sup>1</sup>,  
Н.М. Лукина<sup>1</sup>, В.Е. Гольдберг<sup>1</sup>, В.М. Толмачев<sup>2, 3</sup>*

### **Определение наиболее информативных прогностических параметров для оценки статуса рецептора эпидермального фактора роста Her2/neu в основном опухолевом узле у больных раком молочной железы при использовании таргетного радионуклидного препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6»**

<sup>1</sup> ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

<sup>3</sup> Уппсальский университет, Швеция

Целью исследования явилось выявление наиболее информативных прогностических параметров, позволяющих оценить статус рецептора эпидермального фактора роста Her2/neu в первичном опухолевом узле у больных раком молочной железы, при использовании препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6».

**Материал и методы.** В исследование были включены 15 больных раком молочной железы (T<sub>1-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>) до начала системного лечения: у 8 пациентов была выявлена гиперэкспрессия Her2/neu в первичной опухоли молочной железы, у 7 экспрессия маркера диагностирована не была. Во всех случаях проводилось морфологическое и иммуногистохимическое исследование основного опухолевого узла. Всем больным было выполнено радионуклидное исследование с применением препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» в дозировке основного вещества 500 мкг.

**Результаты.** У больных с Her2-позитивными опухолями молочной железы отмечалось достоверно более высокое накопление препарата в первичной опухоли ( $p < 0,05$ , Mann-Whitney U test), а также высокие показатели опухоль/фон, опухоль/широчайшая мышца спина и опухоль/печень по сравнению с больными, имеющими отрицательный статус маркера ( $p < 0,05$ , Mann-Whitney U test). На основании проведенного анализа с применением метода логистической регрессии была разработана математическая модель для прогнозирования статуса Her2/neu в первичной опухоли у больных раком молочной железы (специфичность и чувствительность 100%;  $p = 0,0002$ ).

**Заключение.** Результаты проведенного объема исследований препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» позволяют рассматривать его в качестве до-

полнительного перспективного агента для определения статуса Her2/neu у больных раком молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, радионуклидная диагностика, альтернативные каркасные белки, ADAPT6, Her2/neu

#### Введение

В настоящее время для радионуклидной тераностики [1, 2] злокачественных образований в качестве нацеливающего модуля активно применяется новый класс таргетных молекул — «альтернативные каркасные белки» или «скаффолды» [3–5]. Данные молекулярные конструкции имеют высокую аффинность к «таргетному» антигену, стабильность, низкую иммуногенность и характеризуются быстрым удалением несвязавшихся частиц из организма больного [6, 7], что необходимо для получения качественного изображения опухолевых очагов и сокращения времени между введением препарата и началом исследования [8, 9].

К одним из представителей альтернативных каркасных белков относятся молекулы ADAPT6, являющиеся альбумин-связывающими доменами стрептококкового протеина G с небольшими размерами (46–59 аминокислотных остатков, молекулярная масса 5–7 кДа) и нацеленные на рецептор эпидермального фактора роста Her2/neu [10, 11].

Оценка статуса Her2/neu у онкологических больных (прежде всего пациентов с раком молочной железы) определяет прогноз заболевания, а также назначение таргетной терапии, улучшающей показатели выживаемости у больных с гиперэкспрессией данного маркера [12, 13]. К сожалению, используемые на данный момент иммуногистохимическое исследование и

флуорисцентная гибридизация *in situ* (FISH анализ) не позволяют оценить распространенность опухолевого процесса *in vivo*, что особенно актуально в аспекте существующей гетерогенности экспрессии Her2/neu в ткани первичного опухолевого узла и метастатических очагов (регионарных лимфатических узлов, отделенных органов и тканей), что по данным литературы встречается в 6–48% случаев [14].

Проведенная ранее на базе отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с научно-исследовательским центром «Онкотерапевтика» Томского Политехнического Университета I фаза клинических исследований препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» у больных раком молочной железы продемонстрировала хорошую переносимость соединения, а также высокое соотношение между накоплением меченного протеина в опухолях с гиперэкспрессией Her2/neu и опухолями, имеющими отрицательные значения данного маркера. Кроме того, в ходе выполненного анализа были определены оптимальная дозировка используемого протеина (500 мкг основного вещества) и временная точка для проведения исследования — 2 часа после инъекции препарата ( $p < 0,05$ , Mann-Whitney U test) [15, 16].

Целью настоящей работы явилось выявление наиболее информативных прогностических параметров, позволяющих оценить статус рецептора эпидермального фактора роста Her2/neu в первичном опухолевом узле у больных раком молочной железы при использовании препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6».

## Материал и методы

Клиническое исследование было зарегистрировано (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03991260) и одобрено биоэтическим комитетом НИИ Онкологии Томского НИМЦ. В него были включены 15 больных раком молочной железы ( $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ ), которым до начала системного лечения было выполнено радионуклидное исследование с применением препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» в дозировке основного вещества 500 мкг. Восемь пациентов имели положительный статус Her2neu, семь — отрицательный. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие с информацией о разглашении полученных сведений (п.3, статья 13 Федерального закона Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.).

**Морфологические методы исследования.** Во всех случаях выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое исследования биопсийного материала первичной опухоли по стандартным методикам в условиях лаборатории общей и молекулярной патологии НИИ Онкологии Томского НИМЦ. Диагноз РМЖ устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, 2019). Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала проводилось с использованием антител фирмы Dako к онкопротину c-erbB-2 (рабочее разведение 1:500, кроличьи). При оценке результатов негативными считались случаи с от-

сутствием окрашивания или со слабым, прерывистым мембранным окрашиванием (категории 0 и 1+), положительными — случаи с сильным окрашиванием всей цитоплазматической мембраны более 10% опухолевых клеток (категории 3+). При наличии от слабого до умеренного окрашивания всей цитоплазматической мембраны более 10 % опухолевых клеток (категории 2+) всем пациентам выполнялся FISH-анализ [17, 18].

FISH-анализ выполнялся с использованием ДНК-зонда ERBB2(17q12)/SE17 (Kreatech, США), оценка результата реакции проводилась с помощью люминесцентного микроскопа Axiostar PLUS, Carl Zeiss (Германия). Положительными считались результаты теста при соотношении среднего количества копий гена *ERBB2* и среднего числа центромер хромосомы 17 в клетке более 2,2.

**Радионуклидные методы исследования.** Препарат готовился непосредственно перед введением в асептических условиях в отделении радионуклидной диагностики НИИ Онкологии Томского НИМЦ по трикарбонильной методике с использованием набора «CRS Isolink» (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария) [19]. Для этого в набор «CRS Isolink» добавляли 500 мкл (2 ГБк) элюата <sup>99m</sup>TcO<sup>4-</sup> и инкубировали в течение 30 мин при температуре 100 °C. После чего 400 мкл трикарбонильного технеция помещали к 500 мкг ADAPT6 и инкубировали при температуре 50 °C в течение 60 мин. Очистка полученного соединения от белковых примесей и несвязавшихся с технецием молекул ADAPT6 проводилась с использованием очистительных колонок NAP-5 (GE Healthcare, Швеция). Очищенный препарат разбавлялся в 10 мл стерильного 0,9% раствора NaCl, забирался через стерилизующий фильтр и после измерения активности медленно вводился пациенту внутривенно.

Проводилась оценка результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) органов грудной клетки, выполненной в положении «лежа на спине» через 2 ч после введения меченного протеина. Запись выполнялась в 32 проекциях (каждая проекция по 30 сек) на матрице 64×64 пикселя без аппаратного увеличения. Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с использованием специализированного пакета программ E.Soft фирмы Siemens (Германия) с оценкой характера накопления радиофармпрепарата в исследуемой области (симметричность, интенсивность, однородность накопления, наличие и численность очаговых включений индикатора в исследуемом органе). Помимо этого, рассчитывались количественные показатели опухоль/фон, опухоль/широкая мышца спины (опухоль/ШМС) и опухоль/печень (О/П). Оценка показателей производилась путем обведения «зоны интереса» (region of interesting — ROI) опухоли на аксиальных срезах с наилучшей визуализацией последней ( $v=3,53 \text{ см}^3$ ); симметричных «зон интереса» контрлатеральной молочной железы (фон), проекции широкой мышцы спины и печени.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 for Windows и Prism 9 (GraphPad, США). Проверку нормальности распределения показателей осуществляли с помощью критерия Шапиро-Вилка. Учитывая ненормальное распределение изучаемых количественных признаков, оценку достоверности различий медиан для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Результаты отражали в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Прогностическая значимость изучаемых параметров оценивалась с помощью ROC-анализа. Метод логистической регрессии был использован для оценки риска. Обсуждались результаты с достоверностью различий при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Данные по накоплению препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» в первичных опухолях, симметричных участках противоположной молочной железы, ШМС и печени у больных раком молочной железы с положительной и отрицательной экспрессией Her2/neu представлены в табл. 1. При сравнительном анализе данных было выявлено, что у больных с Her2-положительными опухолями

молочной железы отмечалось достоверно более высокое накопление препарата в первичной опухоли ( $p < 0,05$ , Mann-Whitney U test) (рис. 1).

При оценке показателей опухоль/фон, опухоль/ШМС и опухоль/печень во всех случаях соотношение накопления препарата было достоверно выше у больных в подгруппе с Her2-положительным раком молочной железы ( $p < 0,005$ , Mann-Whitney U test). Полученные данные представлены в табл. 2 и на рис. 2.

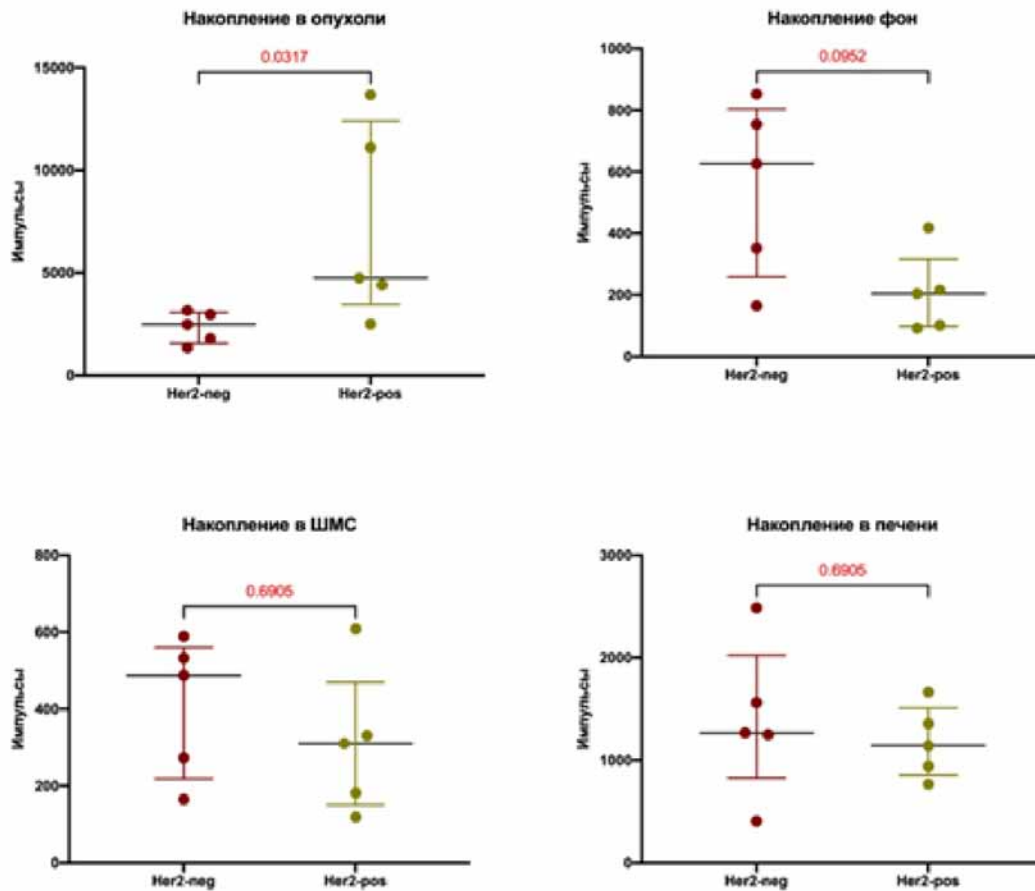


Рис. 1. Накопление препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» в первичной опухоли, симметричном участке противоположной молочной железы, проекции ШМС и печени у больных раком молочной железы с положительной и отрицательной экспрессией Her2/neu через 2 ч после введения: Her2-neg — группа Her2-негативных пациентов, Her2-pos — группа Her2-положительных пациентов

**Таблица 1. Сравнение показателей накопления препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» в первичной опухоли, симметричном участке противоположной молочной железы (фон), в проекции широчайшей мышцы спины и печени у больных раком молочной железы с различной экспрессией Her2/neu через 2 ч после введения**

Накопление препарата (суммарное количество импульсов) Me [Q1 – Q3]	Her2 статус	
	Положительный	Отрицательный
Опухоль	4745 (3462– 2394)	2482 (1570–3066)
	p=0,032	
Фон	204 (97–317)	626,0 (258,5–803,5)
	p>0,05	
Проекция широчайшей мышцы спины	310 (150,5–469,5)	487 (219–560,5)
	p>0,05	
Печень	1143 (855–1510)	1267 (829–2024)
	p>0,05	

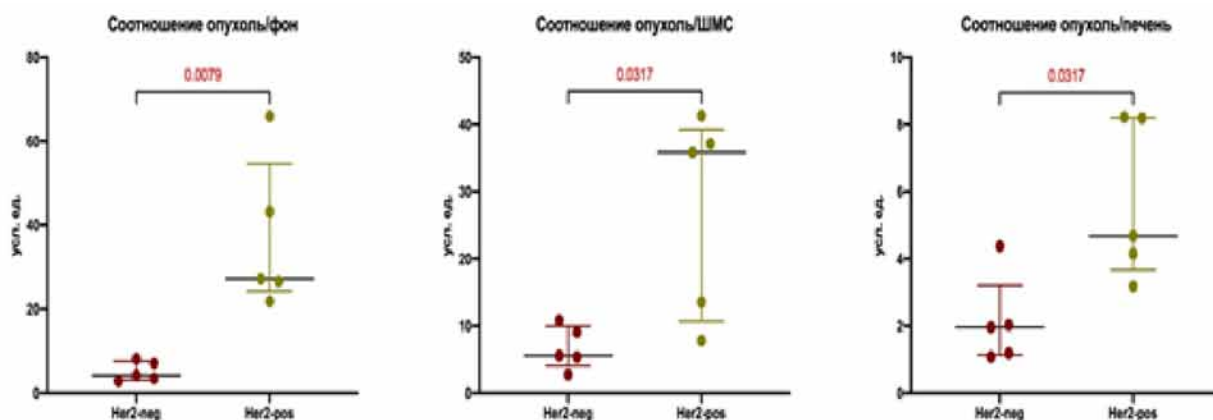
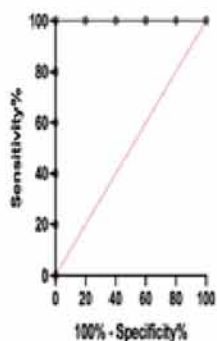


Рис. 2. Соотношения опухоль/фон, опухоль/ШМС и опухоль/печень у больных раком молочной железы с положительной и отрицательной экспрессией Her2/neu через 2 ч после введения препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6»: Her2-neg — группа Her2-негативных пациентов, Her2-pos — группа Her2-положительных пациентов

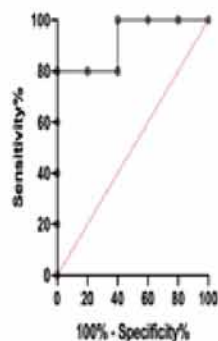
Таблица 2. Соотношения опухоль/фон, опухоль/ШМС и опухоль/печень у больных раком молочной железы с различной экспрессией Her2/neu через 2 ч после введения «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6»

Показатель Me [Q1 – Q3]	Her2 статус	
	Положительный	Отрицательный
Опухоль/фон	27,25 (24,24 – 54,65)	4,19 (3,14 – 7,62)
	p=0,0079	
Опухоль/ШМС	35,83 (10,68 – 39,21)	5,57 (4,07 – 9,96)
	p=0,0317	
Опухоль/печень	4,68 (3,66 – 8,20)	1,96 (1,13 – 3,20)
	p=0,0317	

ROC curve: соотношение опухоль/фон



ROC curve: соотношение опухоль/ШМС



ROC curve: соотношение опухоль/печень

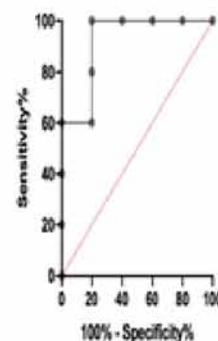


Рис. 3. ROC-кривые диагностических показателей опухоль/фон, опухоль/ШМС и опухоль/печень для определения статуса Her2/neu первичной опухоли у больных раком молочной железы через 2 ч после введения препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6»

Дополнительно, для определения прогностической значимости изучаемых параметров в определении статуса Her2/neu в первичной опухоли был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых. Наиболее информативным параметром по данным выполненного исследования оказался показатель опухоль/фон: площадь под кривой составила 1,000 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,000–1,000),  $p < 0,009$ . Пороговое значение прогностической значимости маркера — 15,05, чувствительность — 100,0%, специфичность — 100,0%.

Достоверными диагностическими критериями в определении статуса рецептора Her2/neu в первичной опухоли у больных раком молоч-

ной железы также являлись показатели опухоль/ШМС и опухоль/печень. По данным выполненного анализа площадь под кривой для параметра опухоль/ШМС составила 0,92 (95% ДИ 0,7385–1,000),  $p = 0,0283$ . Пороговое значение прогностической значимости маркера — 12,19, чувствительность — 80,0%, специфичность — 100,0%. Для показателя опухоль/печень — 0,92 (95% ДИ 0,7385–1,000),  $p = 0,0283$ . Пороговое значение прогностической значимости маркера — 2,605, чувствительность — 100,0%, специфичность — 80,0% (рис. 3).

На основании проведенного анализа с применением метода логистической регрессии было

показано, что соотношение опухоль/фон более 15,05 через 2 ч после введения препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» является фактором риска наличия положительного статуса рецептора эпидермального фактора роста Her2/neu в первичной опухоли у больных раком молочной железы (Chi-square=13,86, p=0,0002). Чувствительность и специфичность модели — 100%.

### Заключение

Изучение радиофармацевтических препаратов для определения статуса рецептора эпидермального фактора роста Her2/neu является перспективным научным направлением и все больше освещается на площадках международных форумов. Первой адресной молекулой, прошедшей клинические испытания в г. Уппсале, Швеция, являлась меченная <sup>111</sup>In и <sup>68</sup>Ga молекула аффибоди (<sup>111</sup>In - ABY-025 и <sup>68</sup>Ga - ABY-025) для ОФЭКТ и ПЭТ диагностики метастатического Her2-позитивного рака молочной железы [20, 21]. По данным анализа было получено высокое накопление меченного протеина в ткани опухоли с гиперэкспрессией Her2/neu по сравнению с опухолями, имеющими отрицательный статус. Помимо этого, была показана хорошая контрастная визуализация опухолей, характеризующаяся невысокими лучевыми нагрузками на пациентов, и удовлетворительная переносимость с отсутствием иммунных реакций на повторное введение препарата [22].

Результаты клинических исследований нового препарата на основе меченных технецием-<sup>99m</sup> адресных молекул ADAPT6 к онкопротеину Her2/neu, проведенные в отделении радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ, также продемонстрировали хорошую переносимость соединения и высокую диагностическую эффективность в типировании первичных опухолей молочной железы в зависимости от статуса рецептора эпидермального фактора роста Her2/neu.

Выполненный в аспекте настоящего исследования анализ позволил дополнительно выделить наиболее информативные параметры для типирования статуса Her2/neu у больных раком молочной железы. В частности, применение показателя опухоль/фон в математической модели с высокими показателями чувствительности и специфичности (100 и 100% соответственно, p=0,0002) позволяет прогнозировать статус Her2/neu в первичной опухоли у больных раком молочной железы.

Таким образом, проведенный объем исследований препарата «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» позволяет рассматривать его в качестве дополнительного перспективного агента для определения статуса рецептора эпидермального фактора Her2/neu у больных раком молочной железы.

### Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования соглашение № 075-15-2019-1925 по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход».

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г. и др. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы // Вопросы онкологии. 2016;1(62):24-30 [Chernov V.I., Bragina O.D., Sinilkin I.G. et al. Radioimmunotherapy: current state of the problem // Problems of oncology. 2016;1(62):24-30 (In Russ.)].
2. Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В. и др. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований // Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(3):125-133 [Bragina O.D., Chernov V.I., Zelchan R.V. et al. Alternative scaffolds in radionuclide diagnosis of malignancies // Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18(3):125-133 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-125-133>.
3. Azhar A., Ahmad E., Zia Q. et al. Recent advances in the development of novel protein scaffolds-based therapeutics // International Journal of Biological Macromolecules. 2017;102:630-641. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.045>.
4. Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С. и др. Разработка высокоспецифического радиохимического соединения на основе меченных <sup>99m</sup>Tc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her2/neu // Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(3):25-33. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-25-33> [Bragina O.D., Larkina M.S., Stasyuk E.S. et al. Development of highly specific radiochemical compounds based on <sup>99m</sup>Tc-labeled recombinant molecules for targeted imaging of cells overexpressing Her-2/neu // Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(3):25-33 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-25-33>.
5. Vorobyeva A, Schulga A, Konovalova E. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of <sup>99m</sup>Tc-labeled DARPIn G3. Scientific Reports // 2019;9(1):9405. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45795-8>.
6. Nilvebrant J, Hober S. The albumin-binding domain as a scaffold for protein engineering // Comput Struct Biotechnol J. 2013;6:1-8. <https://doi.org/10.5936/csbj.201303009>.
7. Nilvebrant J, Astrand M, Georgieva-Kotseva M. et al. Engineering of bispecific affinity proteins with high affinity for ERBB2 and adaptable binding to albumin // PLoS One. 2014;9: e103094. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103094>.
8. Krasniqi A., D'Huyvetter M., Devoogdt N. et al. Same-Day Imaging Using Small Proteins: Clinical Experience

- and Translational Prospects in Oncology // Journal of Nuclear Medicine. 2018;59: 885–891. [https://doi: 10.2967/jnumed.117.199901](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.199901).
9. Simeon R., Chen Z. In vitro-engineered non-antibody protein therapeutics // Protein Cell. 2018;9:3-14. [https://doi: 10.1007/s13238-017-0386-6](https://doi.org/10.1007/s13238-017-0386-6).
  10. Garousi J., Lindbo S., Nilvebrant J. et al. ADAPT, a novel scaffold Protein-based probe for radionuclide imaging of molecular targets that are expressed in disseminated cancers // Cancer Res. 2015;75: 4364–4371. [https://doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3497](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3497).
  11. Lindbo S., Garousi J., Åstrand M. et al. Influence of histidine-containing tags on the biodistribution of ADAPT scaffold proteins // Bioconj Chem. 2016;27:716-726. [https://doi: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00677](https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00677).
  12. Zavyalova M., Vtorushin S.V., Telegina N. et al. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes // Experimental Oncology. 2016;38(2):122–127.
  13. Babyshkina N., Malinovskaya E., Cherdyntseva N. et al. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population // Medical Oncology. 2014;9(31):1-12.
  14. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю. 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. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30> [Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukhov E.Yu. et al. Possibilities of radionuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer using technetium-99m-labeled target molecules: the first experience of clinical use // Bulletin of Siberian Medicine. 2021;20(1):23-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>.
  15. Bragina O., Witting E., Garousi J. et al. Phase I study of <sup>99m</sup>Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of HER2 expression in breast cancer // J Nucl Med. 2021; 62 (4):493-499. [https://doi: 10.2967/jnumed.120.248799](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.248799).
  16. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю. и др. Сравнительный анализ клинического использования меченных технецием-99m рекомбинантных таргетных молекул в различных дозировках для радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. 2021; 102 (2): 89-97. [doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-2-89-97](https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-2-89-97) [Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukhov E.Yu. et al. Comparative analysis of the clinical use of technetium-99m labeled recombinant target molecules in different dosages for radionuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer// Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2021; 102 (2): 89-97. [doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-2-89-97](https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-2-89-97) (In Russ.)].
  17. Wolff A.C., Hammond M. E. H., Hicks D.G. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update // J Clin Oncol. 2013;31:3997-4013. [https://doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984).
  18. Tolmachev V., Orlova A., Andersson K. Methods for radiolabelling of monoclonal antibodies // Methods Mol Biol. 2014;1060:309-30. [https://doi: 10.1007/978-1-62703-586-6\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-586-6_16).
  19. Bartley A.N., Washington M.K., Ventura C.B. et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. 2017;35:446-464. [https://doi: 10.5858/arpa.2016-0331-CP](https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0331-CP).
  20. Sandström M., Lindskog K., Velikyan I. et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 Affibody molecule <sup>68</sup>Ga-ABY-025 in breast cancer patients // J Nucl Med. 2016;57:867-871. [https://doi: 10.2967/jnumed.115.169342](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.169342).
  21. Sörensen J., Velikyan I., Sandberg D. et al. Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [<sup>68</sup>Ga] ABY-025 Affibody PET/CT // Theranostics. 2016;6:262-271. [https://doi: 10.7150/thno.13502](https://doi.org/10.7150/thno.13502).
  22. Keyaerts M., Xavier C., Heemskerck J. et al. Phase I study of <sup>68</sup>Ga-HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma // J Nucl Med. 2016;57:27-33. [https://doi: 10.2967/jnumed.115.162024](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.162024).

Поступила в редакцию 20.01.2021 г.

*O.D. Bragina<sup>1, 2</sup>, V.I. Chernov<sup>1, 2</sup>, L.A. Tashireva<sup>1</sup>,  
R.V. Zelchan<sup>1, 2</sup>, A.A. Medvedeva<sup>1</sup>, N.M. Lukina<sup>1</sup>,  
V.E. Goldberg<sup>1</sup>, V.M. Tolmachev<sup>2, 3</sup>*

**Determination of the most informative prognostic parameters for assessing the status of the epidermal growth factor receptor Her2/neu in the primary tumor in breast cancer patients using the targeted radiopharmaceutical «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6»**

<sup>1</sup> Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences Cancer Research institute  
<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University  
<sup>3</sup> Uppsala University, Sweden

The aim of the study was to identify the most informative prognostic parameters that allow assessing the status of the epidermal growth factor receptor Her2/neu in the primary tumor in breast cancer patients using the radiopharmaceutical «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6».

**Material and methods.** The study included 15 patients with breast cancer (T1-4N0-2M0) before the system therapy. Eight patients were found to overexpress Her2/neu in the primary breast tumor, in 7 cases the expression of the marker was not diagnosed. Morphological and immunohistochemical studies were performed in all cases. All patients are undergoing a radionuclide study using the radiopharmaceutical «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» at a dosage of protein 500 µg.

**Results.** Patients with Her2-positive breast tumors showed a significantly higher accumulation of «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» in primary tumor (p<0.05, Mann-Whitney U test), as well as high tumor/background, tumor/latissimus dorsi muscle and tumor/liver as compared with patients with negative status of Her2/neu (p<0.005, Mann-Whitney U test). Based on the analysis performed using the logistic regression method, there was a mathematical model for predicting the Her2/neu status in primary tumor of breast cancer patients (specificity and sensitivity 100%; p=0.0002)

**Conclusion.** The results of the study make it possible to consider the radiopharmaceutical «<sup>99m</sup>Tc-ADAPT6» as an additional promising agent for determining the Her2/neu status in breast cancer patients.

**Key words:** breast cancer, radionuclide diagnostics, alternative scaffold proteins, ADAPT6, Her2 / neu