



© О.Д. Брагина<sup>1,2</sup>, Л.А. Таширева<sup>1</sup>, В.И. Чернов<sup>1,2</sup>, Д.М. Лоос<sup>1</sup>,  
 А.А. Романова<sup>1</sup>, Е.Ю. Гарбуков<sup>1</sup>, М.А. Вострикова<sup>1</sup>, С.В. Паталяк<sup>1</sup>, А.А. Несынов<sup>1</sup>

## Возможность детекции статуса HER2 в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы с использованием радиофармпрепарата на основе синтетического каркасного протеина ADAPT6

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация

© Olga D. Bragina<sup>1,2</sup>, Lubov A. Tashireva<sup>1</sup>, Vladimir I. Chernov<sup>1,2</sup>, Dmitry M. Loos<sup>1</sup>,  
 Anastasia A. Romanova<sup>1</sup>, Evgeniy Yu. Garbukov<sup>1</sup>, Maria A. Vostrikova<sup>1</sup>, Stanislav V. Patalyak<sup>1</sup>,  
 Alexander A. Nesynov<sup>1</sup>

## HER2 Detection in Metastatic Axillary Lymph Nodes Using the Scaffold Protein-Based Radiopharmaceutical ADAPT6 in Breast Cancer Patients

<sup>1</sup>Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

<sup>2</sup>National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

**Введение.** Определение состояния регионарных лимфатических узлов является обязательным этапом догоспитальной диагностики у больных раком молочной железы для определения локальной и системной тактики лечения. Несмотря на развитие современных диагностических методик, определение HER2 статуса регионарных лимфатических узлов до сих пор имеет свои недостатки.

**Цель.** Изучение возможности использования радиофармпрепарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 для дифференцировки статуса HER2 в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы.

**Материалы и методы.** В анализ были включены 20 больных раком молочной железы (T1-4N1-3M0-1) до начала системного лечения. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от статуса рецептора HER2: 12 человек с положительной экспрессией и 8 человек с отрицательной. Всем больным вводился радиофармпрепарат (РФП) [<sup>99m</sup>Tc] Tc-ADAPT6 в дозировке 500 мкг, ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости проводилось через 2 ч. после введения. Оценка накопления соединений выполнялась путем измерения максимального стандартного захвата (SUV<sub>max</sub>) метастатических аксиллярных лимфатических узлов (МАЛУ), проекции контрлатеральной аксиллярной области, проекций референсных органов (печень, широчайшая мышца спины (ШМС) и селезенка), далее определяли соотношения МАЛУ/фон, МАЛУ/печень, МАЛУ/ШМС, МАЛУ/селезенка, наиболее информативный параметр выявляли с использованием ROC-анализа.

**Результаты.** Все МАЛУ были визуализированы с использованием [<sup>99m</sup>Tc] Tc-ADAPT6 через 2 ч. после инъекции. SUV<sub>max</sub> МАЛУ, а также соотношения МАЛУ/фон, МАЛУ/печень, МАЛУ/ШМС и МАЛУ/селезенка были выше у пациентов с высокой экспрессией HER2 ( $p < 0,005$ , Mann – Whitney test). Наиболее информативным параметром для

**Introduction.** Detection of regional lymph node metastases is an important part of breast cancer (BC) staging, which determines local and systemic treatment. Although diagnostic methods are improving rapidly, there are still several disadvantages to detecting HER2-positive metastases in regional lymph nodes.

**Aim.** To investigate the potential use of [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 for the discrimination of HER2 status in BC patients with metastatic axillary lymph nodes.

**Material and Methods.** 20 patients with BC (T1-4N1-3M0-1) prior to any systemic treatment were enrolled in this study. Patients were divided into two cohorts based on HER2 status: 12 patients with HER2-positive and 8 with HER2-negative tumors. All patients were injected with 500 µg [<sup>99m</sup>Tc] Tc-ADAPT6 radiopharmaceutical, and chest and upper abdomen SPECT/CT were performed 2 hours after injection. The uptake of [<sup>99m</sup>Tc] Tc-ADAPT6 was assessed by quantifying the maximum standard uptake value (SUV<sub>max</sub>) of metastatic axillary lymph nodes (mALN), contralateral axillary area, reference organs (liver, latissimus dorsi muscle (LDM) and spleen) and then determining the ratios of mALN to background, mALN to liver, mALN to LDM, mALN to spleen. The most informative measure was evaluated using ROC analysis.

**Results.** All the mALN were visualized 2 hours after injection of [<sup>99m</sup>Tc] Tc-ADAPT6. SUV<sub>max</sub> of mALN and mALN-to-background, mALN-to-liver, mALN-to-LDM and mALN-to-spleen ratios were significantly higher in patients with HER2 overexpression ( $p < 0.005$ , Mann – Whitney test). The most informative cut-off for HER2 status discrimination in mALN

дифференцировки статуса HER2 в мАЛУ, по данным ROC-анализа являлся  $SUV_{max}$  мАЛУ при пороговом значении более 4,22 усл. ед. (чувствительность — 91,67 % и специфичность — 100 %) ( $p = 0,0003$ , Mann – Whitney test).

**Выводы.** Использование РФП [ $^{99m}Tc$ ]Tc-ADAPT6 эффективно для детекции HER2 статуса в метастатических лимфатических узлах у больных раком молочной железы. Наиболее информативным параметром для дифференцировки статуса HER2 в метастатических лимфатических узлах является  $SUV_{max}$  мАЛУ (чувствительность — 91,67 %; специфичность — 100 %) при пороговом значении — > 4,22 усл.ед.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; ADAPT6; радионуклидная диагностика; метастатические аксиллярные лимфатические узлы

**Для цитирования:** Брагина О.Д., Таширева Л.А., Чернов В.И., Лоос Д.М., Романова А.А., Гарбуков Е.Ю., Вострикова М.А., Паталяк С.В., Несынов А.А. Возможность детекции статуса HER2 в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы с использованием радиофармпрепарата на основе синтетического каркасного протеина ADAPT6. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(2): 353-359.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2230

✉ Контакты: Романова Анастасия Александровна, Rom9133207716@yandex.ru

## Введение

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место по заболеваемости и 4-е место по смертности в структуре онкологических заболеваний Российской Федерации среди женского населения [1]. Для планирования оптимального объема системного и локального лечения с целью достижения лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости обязательным этапом догоспитальной диагностики является определение состояния регионарных лимфатических узлов (ЛУ). К сожалению, существующие диагностические методики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография не являются оптимальными [2]. Это связано не только с недостаточной чувствительностью и специфичностью методов, но и с затруднением одномоментной оценки распространенности опухолевого процесса в организме человека, взятия биопсийного материала, недостаточным качеством материала для морфологического и ИГХ-исследований, ухудшением состояния пациента после многократных инвазивных вмешательств, а также с гетерогенностью опухолевого процесса в 30 % случаев между первичным очагом и регионарными ЛУ [3].

В последние годы изучаются возможности выявления местно-распространенных и метастатических форм РМЖ с помощью таргетных радионуклидных методов с целью оптимизации объема планируемого системного лечения [4]. Внутривенное введение радиофармпрепаратов (РФП) позволяет оценить анатомическое расположение метастатических очагов, определить их

according to ROC analysis was mALN  $SUV_{max} > 4.22$  units (sensitivity of 91.67 % and specificity of 100 %) ( $p = 0.0003$ , Mann – Whitney test).

**Conclusion.** The use of [ $^{99m}Tc$ ]Tc-ADAPT6 is effective in detecting HER2 overexpression in BC patients with positive axillary lymph nodes. The most informative measurement for HER2 status discrimination in mALN according to ROC analysis was mALN  $SUV_{max}$  cut-off > 4.22 units (sensitivity of 91,67 % and specificity of 100 %).

**Keywords:** breast cancer; ADAPT6; radionuclide diagnosis; metastatic axillary lymph nodes

**For Citation:** Olga D. Bragina, Lubov A. Tashireva, Vladimir I. Chernov, Dmitry M. Loos, Anastasia A. Romanova, Evgeniy Y. Garbukov, Maria A. Vostrikova, Stanislav V. Patalyak, Alexander A. Nesynov. HER2 detection in metastatic axillary lymph nodes using the scaffold protein-based radiopharmaceutical ADAPT6 in breast cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 353-359. (In Rus).- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2230

молекулярные характеристики как на догоспитальном этапе, так и в процессе лечения [5]. Перспективным в качестве «нацеливающего» модуля является новый класс таргетных молекул, получивших название «альтернативные каркасные белки» (АКБ) или «скаффолды» (scaffolds), синтезирующиеся к конкретной молекулярной мишени [6].

Например, к рецептору эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), регулирующему процессы клеточного деления, роста, дифференцировки, пролиферации, миграции и апоптоза [7]. Гиперэкспрессия HER2 наблюдается у 15–20 % больных РМЖ и ассоциируется с агрессивным течением и высоким риском локального и отдаленного метастазирования [8]. На сегодняшний день обязательным компонентом лечения, увеличивающим выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у данной категории пациентов, является назначение таргетной терапии [9–11]. Так, добавление трастузумаба к адьювантной терапии таксанами у пациентов с локальной формой РМЖ привело к увеличению ВБП до 29,9 мес. и ОВ до 74,3 мес. [9], а проведение двойной HER2-блокады у больных с местно-распространенными и метастатическими формами РМЖ привело к увеличению ОВ и ВБП на 27,7 % и 78 % соответственно [10, 11].

Одним из представителей каркасных протеинов является белок ADAPT6 (ABD-Derived Affinity Proteins), синтезированный с использованием 46-аминокислотного каркаса, обладающий высокой афинностью к рецептору HER2 (1нМ) и быстрым выведением из кровотока в связи с низким связыванием с альбумином [13]. I фаза клинического исследова-

ния РФП [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 у пациенток РМЖ (ClinicalTrialsNCT03991260) продемонстрировала его безопасность, а использование соотношения первичная опухоль/контралатеральный участок через 2 ч. после инъекции в дозе 500 мкг позволило идентифицировать статус HER2 в первичной опухоли молочной железы ( $p < 0,05$ , Mann – Whitney Utest) [14].

В связи с этим следующим этапом исследования являлось изучение возможности его применения для оценки локорегионарного статуса больных РМЖ с использованием ОФЭКТ/КТ.

Целью данного исследования является изучение возможности применения радиофармацевтического препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 для анатомической визуализации аксиллярных ЛУ у больных РМЖ, а также определения их статуса HER2.

### Материалы и методы

В исследование было включено 20 пациенток с диагнозом РМЖ (сT1-4 сN1-3 M0-1) до начала системного лечения, которые были разделены на 2 группы в зависимости от экспрессии рецептора HER2 в мАЛУ: первая группа — 12 человек с положительной экспрессией HER2, вторая группа — 8 человек с отрицательной экспрессией HER2.

К участию допускались пациентки от 36 до 67 лет с показателями здоровья по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0 или 1. Пациенты были исключены из исследования, если они получали системную терапию (химиотерапию, таргетную терапию) до начала исследования, имели второе злокачественное образование, аутоиммунное заболевание в анамнезе, активное инфекционное заболевание, ВИЧ-инфекцию, гепатит В или С. Комплексное клинико-инструментальное обследование всех пациентов на догоспитальном этапе выполнялось, согласно протоколам RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) от 2023 г. [15]. Локорегионарное распространение оценивалось с помощью ультразвукового исследования, core-биопсия выполнялась из наиболее крупного аксиллярного ЛУ под УЗИ навигацией. Размер всех аксиллярных ЛУ, забравшихся для морфологического исследования, был более 20 мм.

Для клинического стадирования использовалась клиническая классификация RUSSCO от 2023 г. Количество больных с сN1 в подгруппе больных с HER2-негативным раком составило 8 (40 %), с HER2-позитивным раком — 9 (45 %). Больные с сN3 на догоспитальном этапе были выявлены только в подгруппе с HER2-позитивным раком у 3 (15 %) больных.

Случаев сN2 в обеих подгруппах выявлено не было.

У всех больных выполнялись стандартные морфологическое и ИГХ-исследования биопсийного материала первичной опухоли и мАЛУ. Экспрессия рецептора HER2 оценивалась в соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии и колледжа американских патологов (ASCO/CAP 2023) [16]. Статус HER2 считался положительным в случаях оценки 3+ по ИГХ или оценки 2+ и FISH-положительного результата. Статус HER2 считался отрицательным в случаях оценки 0 и 1+ по ИГХ или оценки 2+ и FISH-отрицательного результата. Метастатическое поражение ипсилатеральных надключичных и подключичных ЛУ верифицировалось путем тонкоигольной пункции с последующим цитологическим исследованием.

Приготовление препарата. Приготовление РФП в дозировке 500 мкг проводилось в соответствии с правилами GMP в отделении радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ непосредственно перед введением. [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-ADAPT6 очищался методом гель-хроматографии с применением стерильных колонок NAP-5. Очищенная фракция доводилась до объема 10 мл с использованием стерильного изотонического раствора NaCl<sub>2</sub> мл отбирались для определения pH и анализа радиохимической чистоты. Анализ радиохимической чистоты проводился с помощью мгновенной тонкослойной хроматографии [17].

Протокол радионуклидных исследований. Визуализация проводилась через 2 ч. после внутривенного введения РФП [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 с использованием сканера Siemens Symbia Intevo Bold с высокоразрешающим низкоэнергетическим коллиматором. У всех пациенток было выполнено ОФЭКТ/КТ — сканирование органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости (ОФЭКТ: 60 проекций по 15 сек., матрица 256 × 256; КТ: 130 кВ, 36 мАс). Реконструкция проводилась с использованием протокола xSPECT (Siemens). Обработка изображений проводилась с помощью фирменного программного комплекса Syngo.via.

Максимальные стандартные значения поглощения были нормированы к массе тела пациентов ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) и рассчитаны для метастатических аксиллярных ЛУ и симметричных контралатеральных областей, печени, широчайшей мышцы спины (ШМС) и селезенки. Определялись соотношения мАЛУ/фон, мАЛУ/печень, мАЛУ/ШМС, мАЛУ/селезенка. Выбор референсных органов основывался на литературных данных, полученных в ходе исследований с другими представителями альтернативных каркасных протеинов [19, 20].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Prism 10.2 для Windows (GraphPadSoftware, LLC, Сан-Диего, Калифорния, США). Значения были представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Показатели оценивали с помощью U-теста Манна – Уитни, значение менее 0,005 считалось значимым. Для выявления наиболее информативного диагностического показателя использовали ROC-анализ.

Исследование было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05412446.

### Результаты

Метастатические аксиллярные ЛУ визуализировались у всех больных РМЖ независимо от статуса рецептора эпидермального фактора роста 2 типа HER2. Также у трех больных в подгруппе с HER2-позитивным РМЖ отмечалась визуализация метастатических очагов в подключичной области.

### SUVmax мАЛУ

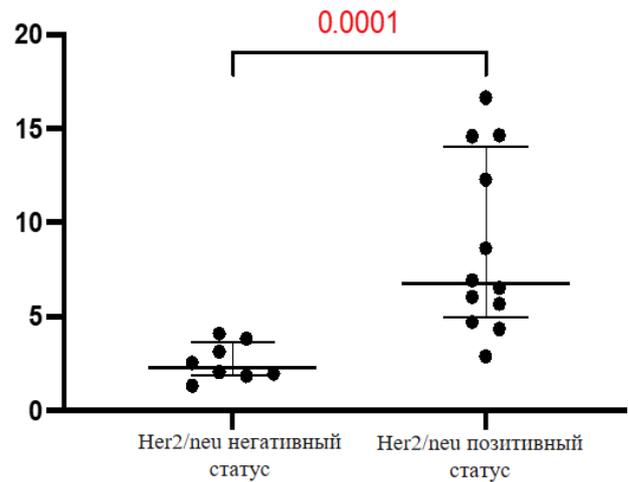


Рис. 1. SUV<sub>max</sub> мАЛУ через 2 ч. после введения РФП [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 у больных раком молочной железы с различным статусом HER2  
Fig. 1. mALN SUV<sub>max</sub> 2 hours after [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 injection in BC patients with different HER2 expression

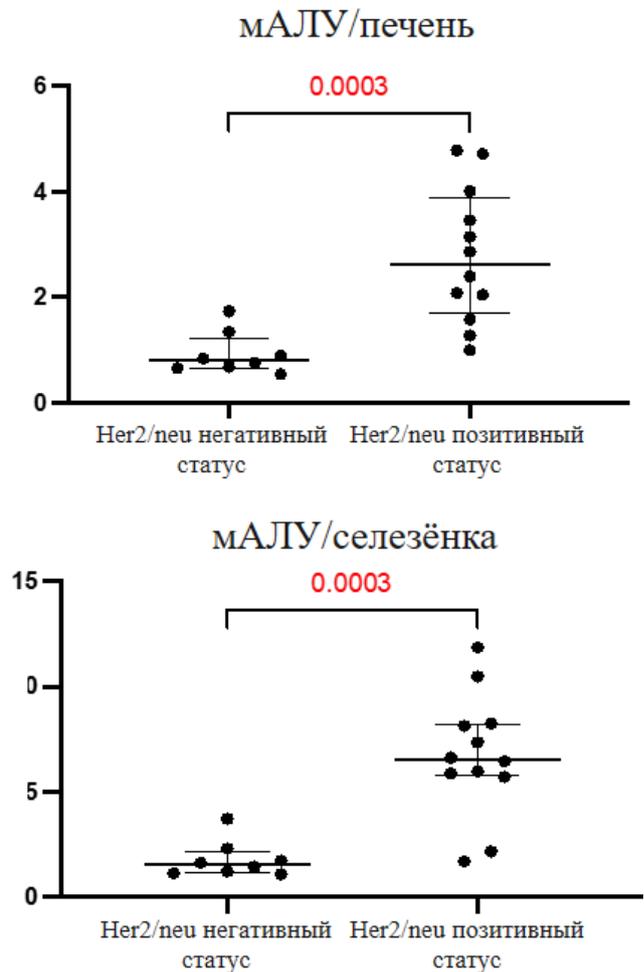
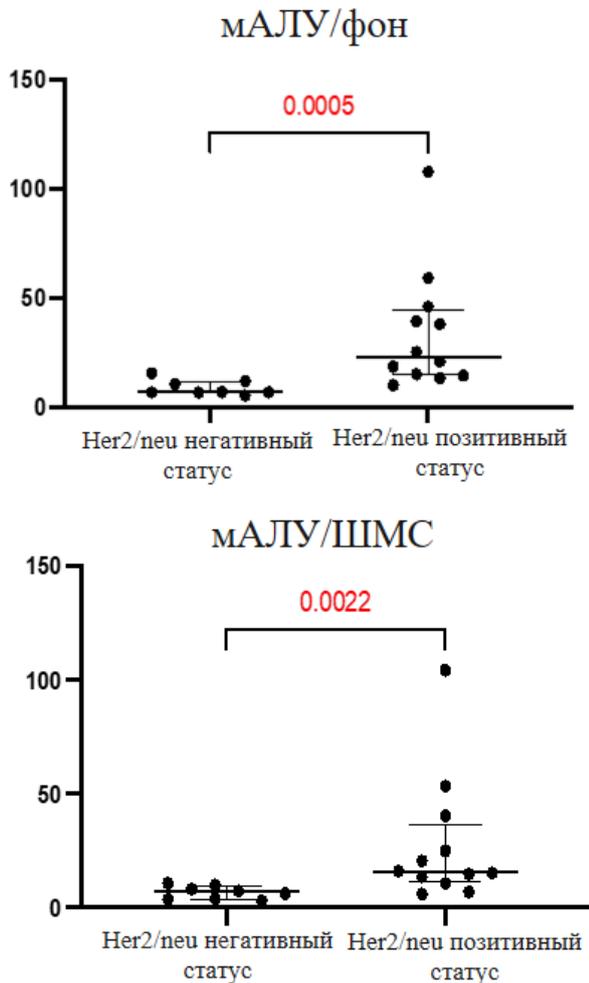


Рис. 2. Соотношения мАЛУ/фон, мАЛУ/печень, мАЛУ/ШМС и мАЛУ/селезенка через 2 ч. после введения РФП [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 у больных раком молочной железы с различным статусом HER2

Fig. 2. mALN-to-background, mALN-to-liver, mALN-to-LDM and mALN-to-spleen ratios 2 hours after [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 injection in BC patients with different HER2 expression

ROC-кривая показателя SUV<sub>max</sub> МАЛУ

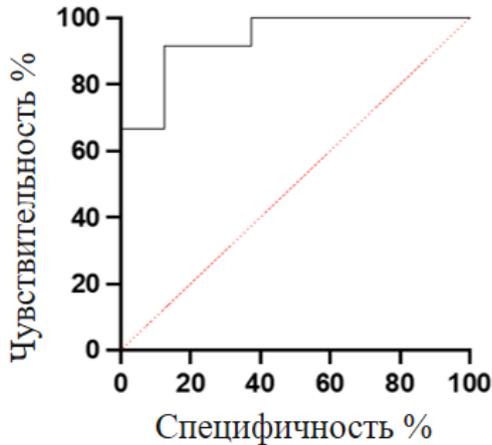


Рис. 3. ROC-кривая SUV<sub>max</sub> МАЛУ при определении статуса HER2 в МАЛУ у больных раком молочной железы через 2 ч. после введения РФП [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6  
 Fig. 3. The ROC curve shows mALN SUV<sub>max</sub> in HER2 status detection in mALN in BC patients 2 hours after [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 injection

SUV<sub>max</sub> МАЛУ был значительно выше у пациентов с положительной экспрессией HER2 (8,7 ± 4,6), по сравнению с больными с отрицательной экспрессией (2,6 ± 0,9), (p = 0,0001, Mann – Whithney test) (рис. 1). SUV<sub>max</sub> радиофармпрепарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 в печени, ШМС и селезенке для пациентов с положительной экспрессией HER2 в МАЛУ составили 2,8 ± 1,3, 27,3 ± 28,0, 6,7 ± 2,9 соответственно; для пациентов с отрицательным статусом рецептора HER2 в МАЛУ — 0,9 ± 0,4, 6,7 ± 2,9 и 1,8 ± 0,9 соответственно. При этом накопление РФП в указанных анатомических областях было значительно выше у пациентов с положительной экспрессией HER2 в МАЛУ (p < 0.003, Mann – Whitney test).

Соотношениям МАЛУ/фон, МАЛУ/печень, МАЛУ/ШМС, МАЛУ/селезёнка были выше в подгруппе пациентов с HER2-позитивным статусом МАЛУ (34,4 ± 27,6; 2,8 ± 0,51; 26,1 ± 20,1 и 7,3 ± 4,02), чем в случаях с отрицательными значениями изучаемого параметра (9,2 ± 3,5; 1,2 ± 0,5; 9,1 ± 3,9 и 2,4 ± 1,2), (p < 0.003, Mann – Whitney test) (рис. 2).

С целью определения наиболее информативного параметра для оценки статуса HER2 в МАЛУ при использовании радиофармпрепарата [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 был проведен ROC-анализ, позволивший установить параметры чувствительности и специфичности каждого из показателей. Лучшим значением при этом обладал SUV<sub>max</sub> МАЛУ — AUC 0,97 (95 % ДИ 0,89–1,00), чувствительность — 91,67 % и специфичность — 100 %; пороговое значение — > 4,22 усл. ед. Для показателя соотношение МАЛУ/фон

показатели составили AUC 0,93 (95 % ДИ 0,83–1,00), чувствительность — 91,67 % и специфичность — 87,5 %; пороговое значение — > 13,0 усл. ед. (рис. 3).

Для показателя МАЛУ/печень показатели составили AUC 0,94 (95 % ДИ 0,85–1,00), чувствительность — 83,33 % и специфичность — 87,5 %; пороговое значение — > 1,465 усл. ед.; для показателя МАЛУ/ШМС — AUC 0,89 (95 % ДИ 0,75–1,00), чувствительность — 83,33 % и специфичность — 87,5 %; пороговое значение — > 10,37 усл. ед.; для показателя МАЛУ/селезенка — AUC 0,94 (95 % ДИ 0,85–1,00), чувствительность — 83,33 % и специфичность — 87,5 %; пороговое значение — > 4,724 усл. ед.

Обсуждение

Использование альтернативных каркасных протеинов (скаффолдов) для радионуклидной рецепторной визуализации злокачественных образований является одним из перспективных направлений последнего десятилетия, что обусловлено высокой специфичностью таргетных молекул, коротким промежутком времени между введением РФП и исследованием, а также возможностью более точной оценки анатомического расположения опухолевых очагов и измерение накопления введенного соединения в организме человека с использованием современных аппаратов, совмещающих позитронно-эмиссионную томографию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с данными компьютерной томографии [20].

Можно предположить, что развитие методов ОФЭКТ-КТ визуализации HER2 рецепторов может рассматриваться в качестве важного дополнения к стандартным иммуногистохимическим и FISH исследованиям как методам молекулярной диагностики статуса HER2 в метастатических очагах. Необходимость разработки дополнительных диагностических опций в данном направлении, прежде всего, связана с трудностями выполнения биопсии метастатических очагов различных локализаций (например, метастазов в печень), возможного ухудшения состояния пациента после многократных биопсий, недостаточно качественного материала для исследований, что особенно часто встречается при локализации очагов в костях.

Результатами проведенных ранее I фаз клинических исследований радиофармпрепаратов [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 (NCT03991260), [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3 (NCT04277338) и [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ZHER2:41071 (NCT05203497), выполненных на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ на территории Российской Федерации, было про-

демонстрировано безопасность РФП, а также возможность их использования для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли молочной железы ( $p < 0,005$ , Mann – Whitney test) [14, 18, 19]. Полученные данные, а также актуальность неинвазивного определения молекулярного статуса местно-распространённых и метастатических форм РМЖ, обусловило включение таких пациентов при планировании II фаз клинических исследований этих РФП.

В настоящем исследовании, несмотря на небольшой размер выборки пациентов, доказана возможность дифференцировки статуса HER2 в метастатических аксиллярных ЛУ у больных РМЖ с использованием РФП [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 через 2 ч. после введения в дозе 500 мкг. При этом наиболее информативным для оценки статуса рецептора эпидермального фактора роста 2 типа по результатам исследования являлся показатель  $\text{SUV}_{\text{max}}$  в метастатических аксиллярных ЛУ с пороговым значением  $> 4,22$  (чувствительность — 91,67 % и специфичность — 100 %).

Несомненно, результаты настоящего анализа не являются окончательными, а лишь демонстрируют целесообразность продолжения исследований в данном направлении.

### Заключение

Использование радиофармпрепарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ADAPT6 эффективно для определения HER2 статуса в метастатических ЛУ у больных РМЖ. Наиболее информативным параметром для дифференцировки статуса HER2 в метастатических ЛУ является  $\text{SUV}_{\text{max}}$  МАЛУ (чувствительность — 91,67 %; специфичность — 100 %) при пороговом значении  $> 4,22$  усл.ед.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The work was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии ТНИМЦ, протокол № 4 от 04.03.2022. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human subjects were in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the Oncology Research Institute of

the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Protocol No. 4, dated 04.03.2022. All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of the study, including conception of the work, acquisition and analysis of data for the work, drafting and revising the manuscript, revision and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А., et al. Здравоохранение в России. Стат.сб. Росстат. 2023; 25-62. [Alexandrova G.A., Ahmetzyanova R.R., Golubev N.A., et al. Healthcare in Russia. Stat.col. Rosstat. 2023; 25-62. (In Rus)].
2. Chang J.M., Leung J.W.T., Moy L., et al. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art. *Radiology*. 2020; 295(3): 500-515.-DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192534>.
3. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G., et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*. 2014; 50(2): 277-289.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.004>.
4. Jadvar H., Chen X., Cai W., Mahmood U. Radiotheranostics in cancer diagnosis and management. *Radiology*. 2018; 286(2): 388-400.-DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170346>.
5. Garousi J., Orlova A., Frejd F.Y., Tolmachev V. Imaging using radiolabelled targeted proteins: radioimmunodetection and beyond. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2020; 5(1): 16.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s41181-020-00094-w>.
6. Tolmachev V., Orlova A., Sörensen J. The emerging role of radionuclide molecular imaging of HER2 expression in breast cancer. *Semin Cancer Biol*. 2021; 72: 185-197.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.10.005>.
7. Han L., Li L., Wang N., et al. Relationship of epidermal growth factor receptor expression with clinical symptoms and metastasis of invasive breast cancer. *J Interferon Cytokine Res*. 2018; 38(12): 578-582.-DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0085>.
8. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785): 177-182.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.3798106>.
9. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast

- cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1673-1684.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>.
10. Swain S.M., Miles D., Kim S.B., et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4): 519-530.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0).
  11. Pizzuti L., Krasniqi E., Sperduti I., et al. PANHER study: a 20-year treatment outcome analysis from a multicentre observational study of HER2-positive advanced breast cancer patients from the real-world setting. *Ther Adv Med Oncol.* 2021; 13: 17588359211059873.-DOI: <https://doi.org/10.1177/17588359211059873>.
  12. Bragina O.D., Deyev S.M., Chernov V.I., Tolmachev V.M. The evolution of targeted radionuclide diagnosis of HER2-Positive Breast Cancer. *Acta Naturae.* 2022; 14(2): 4-15.-DOI: <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11611>.
  13. Tolmachev V., Grönroos T.J., Yim C.B., et al. Molecular design of radiocopper-labelled Affibody molecules. *Sci Rep.* 2018; 8: 6542.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24785-2>.
  14. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., et al. Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20(1): 23-30.-DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>. [Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukov E.Y., 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.-DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>. (In Rus)].
  15. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2023; 13(3s2-1): 157-200.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>. [Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., et al. Practical guidelines on drug treatment of breast cancer. *Malignant Tumors.* 2023; 13(3s2-1): 157-200.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>. (In Rus)].
  16. Wolff A.C., Somerfield M.R., Dowsett M., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-college of american pathologists guideline update. *J Clin Oncol.* 2023; 41(22): 3867-3872.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02864>.
  17. Lindbo S., Garousi J., Åstrand M., et al. Influence of histidine-containing tags on the biodistribution of ADAPT scaffold proteins. *Bioconjug Chem.* 2016; 27(3): 716-726.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00677>.
  18. Bragina O.D., Chernov V.I., Schulga A.A., et al. Phase I trial of <sup>99m</sup>Tc-(HE)3-G3, a DARPIn-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *J Nucl Med.* 2022; 63(4): 528-535.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542>.
  19. Bragina O., Chernov V., Larkina M., et al. Phase I clinical evaluation of <sup>99m</sup>Tc-labeled Affibody molecule for imaging HER2 expression in breast cancer. *Theranostics.* 2023; 13(14): 4858-4871.-DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.86770>.
  20. Bragina O.D., Tashireva L.A., Loos D.M., et al. Evaluation of HER2 expression in metastatic axillary lymph node tissue of breast cancer patients using [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)3-G3. *Acta Naturae.* 2024; 16(2): 22-29.-DOI: <https://doi.org/10.32607/actanaturae.27448>.

Поступила в редакцию / Received / 12.12.2024  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 13.12.2024  
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Дмитриевна Брагина / Olga D. Bragina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5281-7758>, SPIN: 7961-5918.

Любовь Александровна Таширева / Lubov A. Tashireva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2061-8417>, SPIN: 4371-5340.

Владимир Иванович Чернов / Vladimir I. Chernov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8753-7916>, SPIN: 6301-3612.

Дмитрий Максимович Лоос / Dmitry M. Loos / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4098-6076>, SPIN: 9355-4470.

Анастасия Александровна Романова / Anastasia A. Romanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6426-9416>.

Евгений Юрьевич Гарбуков / Evgeniy Y. Garbukov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2917-8158>.

Мария Александровна Вострикова / Maria A. Vostrikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0256-5342>.

Станислав Викторович Паталяк / Stanislav V. Patalyak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-1980>, SPIN: 8497-1750.

Александр Александрович Несынов / Alexander A. Nesynov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1661-7396>.

