DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2573

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 618.19:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2573

© *М.Е. Бородина[3], А.А. Феденко[3], Л.А. Таширева[1], С.М. Деев[3,4], О.Д. Брагина[1,2]*

Возможности дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы с использованием синтетического каркасного протеина DARPinG3

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

© *Maria E. Borodina[3], Alexander A. Fedenko[3], Lyubov A. Tashireva[1], Sergey M. Deyev[4], Olga D. Bragina[1,2]*

Possibilities of HER2 Status Differentiation in Primary Tumors of Breast Cancer Patients Using the Synthetic Scaffold Protein DARPinG3

[1]Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation
[2]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation
[3]National Medical Research Radiological Centre, Moscow, the Russian Federation
[4]Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Biorganic Chemistry, Moscow, the Russian Federation

Введение. Неадекватная оценка экспрессии HER2 в опухолевой ткани больных раком молочной железы существенно влияет на качество назначаемого системного лечения и потенциально снижает его эффективность. В качестве дополнительного диагностического метода изучается радионуклидная таргетная визуализация с использованием синтетических каркасных протеинов, в частности перспективным является препарат [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3.

Цель. Определение оптимальных дозировки протеина и времени исследования для последующего клинического использования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3, а также выявление диагностических критериев для дифференцировки статуса HER2 в первичных опухолях у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 больных раком молочной железы с различной экспрессией HER2 в первичных опухолях молочной железы до начала системного лечения (T2-3N0-3M0-1). Первый этап включал 30 больных с использованием трех дозировок (1000, 2000 и 3000 мкг) (по пять пациентов с положительной и отрицательной экспрессией HER2 в каждой группе). В ходе первого этапа, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), через 2, 4 и 6 ч после введения препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 определились оптимальная дозировка протеина и время исследования после введения препарата. На втором этапе проводился добор пациенток с определенной ранее оптимальной дозировкой протеина и временем ОФЭКТ, у 30 больных раком молочной железы (по 15 больных HER2-положительным и HER2-отрицательным раком молочной железы в каждой группе) оценивались диагностические критерии, позволя-

Introduction. Inadequate assessment of HER2 expression in tumor tissue of breast cancer patients significantly affects the quality of prescribed systemic treatment and potentially reduces its effectiveness. Radionuclide targeted imaging using synthetic scaffold proteins is being investigated as an additional diagnostic method, in particular, the agent [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 appears particularly promising.

Aim. Determination of the optimal protein dosage and study time for the subsequent clinical use of [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3, and to identify diagnostic criteria for differentiating HER2 status in primary tumors of breast cancer patients.

Materials and Methods. The study included 60 breast cancer patients with varying HER2 expression in primary breast tumors prior to systemic treatment (T2-3N0-3M0-1). The first stage involved 30 patients who received three protein dosages (1000, 2000, and 3000 μg) (5 patients with positive and 5 with negative HER2 expression in each dosage group). Based on single-photon emission computed tomography (SPECT) performed at 2, 4, and 6 hours after [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 administration, the optimal protein dosage and imaging time after drug administration were determined. In the second stage, 30 patients (15 with HER2-positive and 15 with HER2-negative breast cancer) were evaluated using the previously determined optimal dosage and SPECT timing to identify diagnostic criteria enabling the most reliable differentiation of HER2 status in the primary tumor. HER2 expression in the primary tumor was assessed using standard methodology in all patients.

ющие с наибольшей достоверностью дифференцировать статус HER2 в первичной опухоли. У всех пациентов проводилась оценка экспрессии HER2 в первичной опухоли по стандартной методике.

Результаты. По результатам первого этапа исследования после введения препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 опухоли молочной железы визуализировались во всех случаях независимо от статуса HER2, дозировки протеина и времени исследования. Оптимальными для клинического использования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 являются дозировка протеина 3000 мкг с проведением исследования через 4 ч после введения. Дополнительно анализ выявил, что наиболее информативным для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы представляет собой накопление [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в опухоли (чувствительность — 85,71 %, и специфичность — 81,25 %) с пороговым значением >1975 импульсов.

Выводы. Наиболее информативным для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы с использованием препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в дозировке 3000 мкг с ОФЭКТ через 4 ч после введения является накопление в опухоли с пороговым значением >1975 импульсов.

Ключевые слова: рак молочной железы; HER2; радионуклидная диагностика; DARinG3

Для цитирования: Бородина М.Е., Феденко А.А., Таширева Л.А., Деев С.М., Брагина О.Д. Возможности дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы с использованием синтетического каркасного протеина DARPinG3. *Вопросы онкологии.* 2026; 72(5): 1078-1084.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2573

Results. Following [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 administration, breast tumors were visualized in all cases regardless of HER2 status, protein dosage, or imaging time. The optimal parameters for clinical use of [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 were a protein dosage of 3000 μg and SPECT imaging at 4 hours post-administration. Further analysis revealed that the most informative criterion for differentiating HER2 status in the primary tumor was [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 uptake in the tumor with a threshold value of >1975 counts (sensitivity 85.71 %; specificity 81.25 %).

Conclusion. The most informative criterion for differentiating HER2 status in primary tumors of breast cancer patients using [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 at a dosage of 3000 μg with SPECT imaging at 4 hours post-administration is tumor uptake with a threshold value of >1975 counts.

Keywords: breast cancer; HER2; radionuclide diagnostics; DARinG3

For Citation: Maria E. Borodina, Alexander A. Fedenko, Lyubov A. Tashireva, Sergey M. Deyev, Olga D. Bragina. Possibilities of HER2 status differentiation in primary tumors of breast cancer patients using the synthetic scaffold protein DARPinG3. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1078-1084.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2573

✉ Контакты: Брагина Ольга Дмитриевна, bragina_od@mail.ru

Введение

Рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) является одним из четырех суррогатных иммуногистохимических маркеров, определяющих разделение злокачественных опухолей молочной железы на пять молекулярно-биологических подтипов [1]. Гиперэкспрессия HER2 встречается в 15–20 % случаев рака молочной железы (РМЖ) и является показанием для назначения направленного лечения у данной категории пациенток, что, по данным проведенных исследований, существенно улучшает показатели выживаемости [2]. Так, наиболее частое используемое в настоящее время сочетание таргетных препаратов трастузумаба и пертузумаба с доцетакселом у больных HER2-позитивным раком молочной железы показало преимущества как в отношении увеличения частоты полных морфологических регрессов (pCR) до 45,8 % (p = 0,0141) при проведении неоадъювантного системного лечения [3], так и роста медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования до 56,5 и 6,3 (p < 0,001) мес. у больных метастатическим раком молочной железы [4].

Несмотря на распространенность иммуногистохимической методики, результаты которой определяют показания для назначения таргетной терапии, в настоящее время она не является оптимальной и содержит вероятность ряда диагностических ошибок, приводящих к ложноположительным и ложноотрицательным результатам [5]. В частности, ложноположительные результаты могут быть обусловлены длительной фиксацией материала в формалине, фиксацией в неформалиновых фиксаторах, обработкой ткани или фиксацией с использованием кислот и недостаточной обработкой ткани протеазами, в то время как ложноотрицательные результаты определяются продолжительностью холодовой ишемии, неправильным титрованием антител, а также неоднородной экспрессией HER2 как внутри опухоли, так и между опухолевыми узлами у одного и того же пациента [6]. В этих случаях неадекватная оценка экспрессии HER2 в опухолевой ткани больных раком молочной железы существенно влияет на качество назначаемого системного лечения и потенциально снижает его эффективность.

В качестве дополнительного диагностического метода, способного отчасти скомпенсировать недостатки иммуногистохимического анализа, изучается радионуклидная таргетная визуализация с использованием синтетических каркасных протеинов [7]. В данном случае прицельное взаимодействие таргетного модуля радиофармацевтического препарата (РФП) с внеклеточной частью рецептора HER2 и детекция специальной аппаратурой излучения от входящего в состав

соединения изотопа позволяет оценивать анатомическое расположение опухолевых очагов и уровень экспрессии рецептора в них без использования дополнительных инвазивных манипуляций [8].

В качестве одного из примеров клинического применения радиофармацевтических препаратов, тропных к рецептору HER2, стоит рассматривать результаты I фазы клинического исследования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 у больных раком молочной железы, которые продемонстрировали безопасность, удовлетворительную фармакокинетику и быструю элиминацию соединения при использовании различных дозировок протеина; при этом роль дозы протеина при накоплении соединения в опухолях с различной экспрессией HER2 до конца изучена не была [9, 10]. Положительные начальные результаты обусловили целесообразность расширения объема исследования, включая количество пациентов, и определения параметров для дифференцировки статуса рецептора эпидермального фактора роста 2 типа у больных раком молочной железы. Целью настоящего исследования являлось определение оптимальных дозировки протеина и времени исследования для последующего клинического использования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3, а также выявление диагностических критериев для дифференцировки статуса HER2 в первичных опухолях у больных раком молочной железы.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 больных раком молочной железы с различной экспрессией HER2 в первичных опухолях молочной железы до начала системного лечения (T2-3N0-3M0-1). Все пациенты проходили полное клинико-инструментальное обследование согласно российским клиническим рекомендациям, планирование лечения осуществлялось в соответствии с клинической стадией и молекулярными характеристиками первичной опухоли. Критерии включения и исключения пациентов в исследование представлены в табл. Перед проведением исследования больные подписывали информированное согласие.

Первый этап включал 30 больных раком молочной железы с использованием трех дозировок протеина DARPinG3, соответствующих 1000, 2000 и 3000 мкг (по пять пациентов с положительным и пять пациенток с отрицательным статусом HER2 в каждой группе). В ходе первого этапа определись оптимальная дозировка протеина и время исследования после введения препарата. На втором этапе проводился добор пациенток с определенной ранее оптимальной дозировкой протеина и временем исследования, у 30 человек (по 15 больных HER2-положительным и HER2-отрицательным раком молочной железы в каждой группе) оценивались диагностические критерии, позволяющие с наибольшей достоверностью дифференцировать статус HER2 в первичной опухоли.

Таблица. Критерии включения в исследование с [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 и исключения из него больных с раком молочной железы

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст старше 18 лет Морфологический диагноз рака молочной железы $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$ Наличие результатов определения статуса HER2 первичной опухоли (данные ИГХ и/или FISH-анализа) Отсутствие изменений гематологических показателей Отрицательный тест на беременность у всех пациенток в репродуктивном возрасте Общее состояние больных с оценкой по системе ECOC ВОЗ 0–2 балла Возможность прохождения пациенткой всех диагностических манипуляций, планируемых в исследовании Подписанное информированное согласие пациентки	Отказ пациентки от исследования Тяжелое состояние пациентки Клаустрофобия Беременность Вторая локализация опухолевого процесса Аутоиммунное заболевание в активной фазе или аутоиммунное заболевание в анамнезе Подтвержденная ВИЧ-инфекция или гепатиты B и C Начало таргетной анти-HER2-терапии до проведения исследования

Table. Inclusion and exclusion criteria for breast cancer patients in the [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 study

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Age ≥ 18 years Morphologically verified breast cancer ($T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$) Available results of HER2 status assessment in the primary tumor (IHC and/or FISH) Absence of clinically significant hematological abnormalities Negative pregnancy test in all patients of childbearing potential Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0–2 Ability to undergo all diagnostic procedures required by the study protocol Signed written informed consent	Patient refusal to participate Severe clinical condition Claustrophobia Pregnancy Second primary malignancy Active autoimmune disease or history of autoimmune disease Confirmed HIV infection or hepatitis B/C Initiation of anti-HER2 targeted therapy prior to the study

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование первичной опухоли выполнялось по стандартным методикам. У всех больных проводилась оценка экспрессии рецептора HER2 в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP от 2023 г. Положительными (3+) считались случаи с периферическим мембранным полным интенсивным окрашиванием более 10 % опухолевых клеток, отрицательными (0 и 1+) — при отсутствии окрашивания или со слабым прерывистым мембранным окрашиванием. При сомнительных результатах (2+) проводилась оценка амплификации гена *HER2* методом гибридизации *in situ* (FISH) с использованием ДНК-зонда ERBB2(17q12)/SE17 (Kreatech, США) [5].

Радионуклидные методы исследования. Синтез протеина осуществлялся на базе Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова с использованием бактериального дисплея. Молекулярная масса молекулы составила 18 160,29 г/моль.

Препарат [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 готовился непосредственно перед внутривенным введением по трикарбонильной методике на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ. Всем больным проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости. Для пациенток первого этапа исследование выполнялось через 2, 4 и 6 ч после инъекции препарата с оценкой накопления в первичной опухоли и печени с определением оптимальной дозировки протеина и времени исследования. Для больных второго этапа ОФЭКТ проводилась с использованием определенной ранее дозировки протеина и времени исследования с оценкой аккумуляции [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в опухоли, контрлатеральном участке противоположной молочной железы (фон), печени и широчайшей мышце спины (ШМС), а также соотношений опухоль/фон, опухоль/печень и опухоль/ШМС.

Исследование выполнялось в положении лежа на спине с заведенными за голову руками, в поле зрения детектора входили голова, шея, аксиллярная область и грудная клетка до уровня бифуркации трахеи и верхний этаж брюшной полости. Запись выполнялась в 32 проекциях (каждая проекция по 30 с) в матрицу 64×64 пикселя без аппаратного увеличения, после чего определялись временные интервалы и оптимальные параметры для исследований в основных группах пациентов с целью оценки диагностической эффективности метода. Для оценки накопления [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 при ОФЭКТ использовался объем 3,5 см^3 (*volume of interest*, VOI), который был очерчен на томограммах с центром на самом высоком уровне поглощения опухолью. Для достижения количественного счета данный объем копировался в проекцию зон интереса, числовые значения выражались в импульсах.

Статистическая обработка результатов. Для статистической обработки результатов исследования использовались программы IBM SPSS Statistics v.20.0 и Statistica 10.0. Значимость различий определялась с использованием непараметрического U-критерия Манна — Уитни при двустороннем значении $p < 0,05$ (значимая величина). Прогностическая значимость изучаемых параметров оценивалась с помощью ROC-анализа. Все критерии являлись двусторонними, и при значении уровня $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты

По результатам *первого этапа исследования* после введения препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 опухоли молочной железы визуализировались во всех случаях независимо от статуса HER2, дозировки протеина и времени исследования. При этом выполненный анализ продемонстрировал более высокое накопление [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в первичных опухолях молочной железы с гиперэкспрессией HER2 при использовании всех трех дозировок меченого протеина ($p < 0,05$, Mann — Whitney test). Однако наиболее высокие статистические различия между опухолями с положительным и отрицательным значениями HER2 были достигнуты в случаях применения 3000 мкг через 4 ч после инъекции ($p = 0,0243$, Mann — Whitney test) (рис. 1).

Изучение накопления препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в печени продемонстрировало минимальные значения и различия в зависимости от экспрессии HER2 в первичных опухолях больных раком молочной железы также в случаях использования дозировки протеина 3000 мкг через 4 ч после введения ($p = 0,011$, Mann — Whitney test) (рис. 2).

Данными, полученными в ходе второго этапа исследования, было показано, что информативными критериями для разделения опухолей молочной железы в зависимости от статуса HER2 являлись параметр накопление в опухоли ($p = 0,0011$), а также показатели опухоль/фон ($p = 0,0003$) и опухоль/ШМС ($p = 0,02$) (рис. 3).

Дополнительно выполненный ROC-анализ продемонстрировал, что показатели чувствительности и специфичности для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли у больных раком молочной железы при использовании препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 для параметра накопления в опухоли составили 85,71 и 81,25 % с пороговым значением >1975 импульсов (AUC 0,08; 95 % ДИ 0,68–0,99), а для соот-

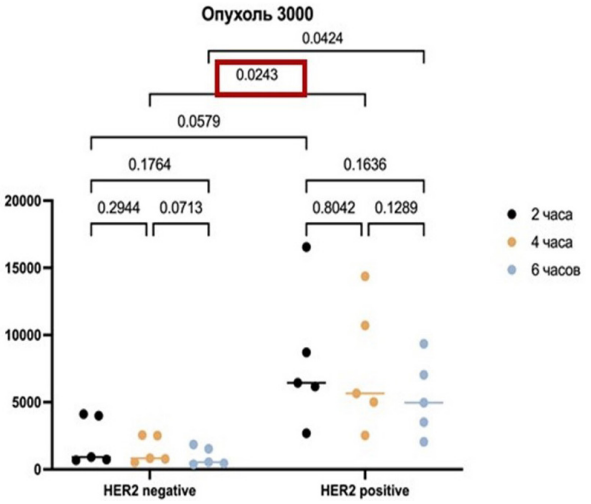


Рис. 1. Аккумуляция [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в первичной опухоли больных раком молочной железы в дозировке протеина 3000 мкг через 2, 4 и 6 ч после введения (числовые значения выражаются в импульсах)

Fig. 1. Accumulation of the [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 in the primary tumor of breast cancer patients at a protein dosage of 3000 μg, 2, 4, and 6 hours after administration (values expressed in counts)

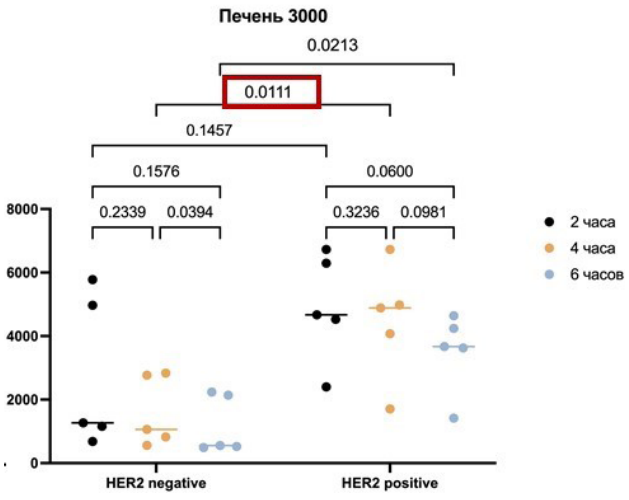


Рис. 2. Аккумуляция [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в печени у больных раком молочной железы в дозировке протеина 3000 мкг через 2, 4 и 6 ч после введения

Fig. 2. Accumulation of [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 in the liver of breast cancer patients at a protein dosage of 3000 μg, 2, 4, and 6 hours after administration

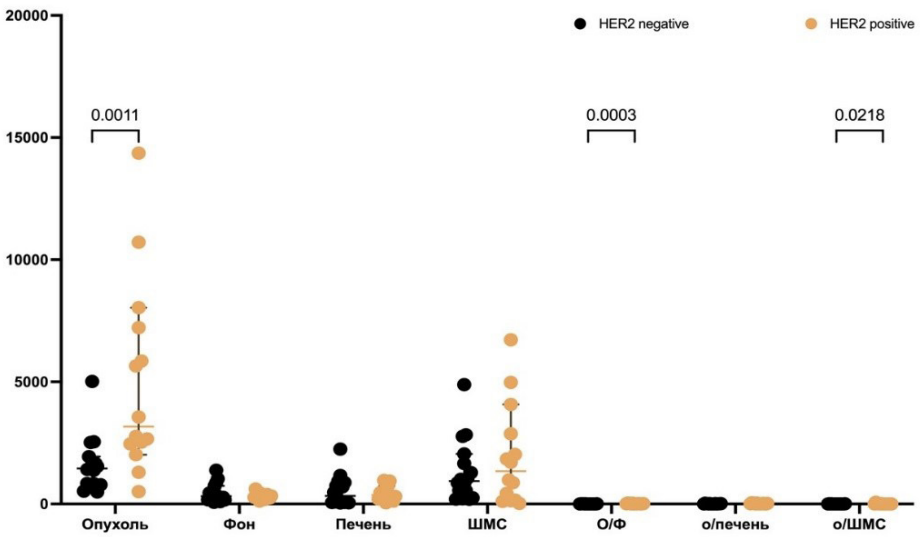


Рис. 3. Показатели накопления препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в дозе протеина 3000 мкг через 4 ч после введения у больных раком молочной железы

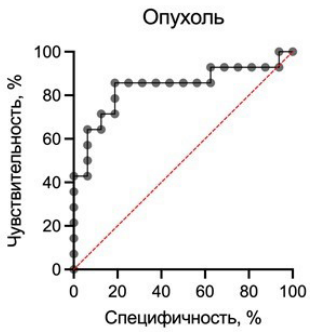
Fig. 3. Accumulation of [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 at a protein dose of 3000 μg, 4 hours after administration in breast cancer patients

ношений опухоль/фон и опухоль/ШМС — 71,43 и 87,50 %, и 85,71 и 75 % при пороговых значениях >8,31 отн. ед. (AUC — 0,06; 95 % ДИ 0,73–0,99) и >1,93 отн. ед. (AUC — 0,09; 95 % ДИ 0,56–0,93) соответственно (рис. 4).

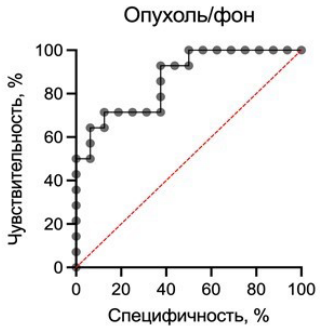
Обсуждение

Оценка экспрессии рецептора HER2 является обязательным компонентом комплексной диагностики у больных раком молочной железы и позволяет определить объем системного лечения, включающий добавление таргетной терапии в случаях диагностированной гиперэкспрессии маркера. Объективные сложности диагностических мероприятий, возникающие на преданалитическом и аналитическом этапах исследования, а также возможная неоднородность экспрессии HER2 создают объективные сложности для адекватной оценки и тем самым снижают терапевтические возможности и эффективность лечения у данной категории пациентов [2].

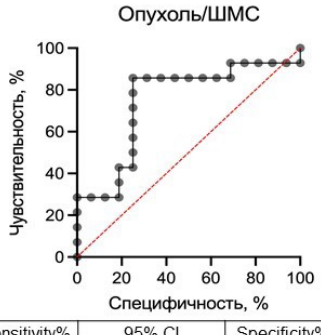
Изучаемые альтернативные методы дополнительной диагностики, такие как таргетная радионуклидная визуализация с использованием синтетических каркасных протеинов, демонстрируют свою перспективность как по результатам доклинических исследований, так и начальных клинических испытаний как в мире, так и на территории Российской Федерации.



	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI
> 1975	85,71	60,06% to 97,46%	81,25	56,99% to 93,41%



	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI
> 8.308	71,43	45,35% to 88,28%	87,50	63,98% to 97,78%



	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI
> 1.933	85,71	60,06% to 97,46%	75,00	50,50% to 89,82%

Рис. 4. Данные ROC-анализа параметров накопления [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в опухоли, а также соотношений опухоль/фон и опухоль/ШМС у больных раком молочной железы

Fig. 4. ROC curve analysis of [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 accumulation in the tumor, and tumor-to-background and tumor-to-latissimus dorsi muscle (LDM) ratios in breast cancer patients

Обнадеживающими на этом фоне выглядят результаты I фазы исследования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 у больных раком молочной железы, выполненные на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ и продемонстрировавшие потенциальную возможность развития данного направления [9–11]. Несомненно, важным моментом при этом является синтез протеина непосредственно на территории Российской Федерации и его доступность для клинического использования.

Выполненный в настоящем разделе объем исследования способствует расширению представления о возможностях использования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 у больных раком молочной железы, в частности определяет оптимальные для клинического использования дозировку протеина и время исследования, равные 3000 мкг и временному отрезку 4 ч ($p = 0,0243$, Mann — Whitney test), а также позволяет использовать конкретные диагностические критерии с наибольшей статистической достоверностью дифференцирующие статус HER2 в первичных опухолях.

Несомненно, полученные результаты оптимистичны, однако они также открывают собой ряд не менее важных и необходимых для дальнейшего изучения вопросов. В частности, перспективными направлениями представляется изучение накопления препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в опухолевой ткани больных раком молочной железы в зависимости от экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki67 и рецепторов стероидных гормонов, определение соотношения накопления и эффективности предоперационной химиотаргентной терапии и выживаемости. Важной является оценка экспрессии HER2 в регионарных лимфатических узлах и отдаленных метастатических очагах.

Заключение

Оптимальными для клинического использования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 являются дозировка протеина 3000 мкг с исследованием через 4 ч после введения. Дополнительно анализ проведенного исследования выявил, что наиболее информативным для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы стало накопление [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в опухоли (чувствительность — 85,71 %, и специфичность — 81,25 %) с пороговым значением >1975 импульсов.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Работа поддержана грантом Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2024-536).

Funding
This work was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2024-536).

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 № 2 от 10.03.2021). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures involving patients were performed in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study was approved by the Ethics Committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 2 dated March 10, 2021). All patients provided 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 conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, 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. Roy M., Fowler A., Ulaner G., Mahajan A. Molecular classification of breast cancer. *PET Clin*. 2023; 18 (4): 441-458.-DOI: 10.1016/j.cpet.2023.04.002.
2. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast*. 2022; Suppl 1(Suppl 1): S12-S16.-DOI: 10.1016/j.breast.2022.01.006.
3. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013; 24(9): 2278-84.-DOI: 10.1093/annonc/mdt182.
4. 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: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
5. 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: 10.1200/JCO.22.02864.
6. Завалишина Л.Э., Олюшина Е.М., Андреева Ю.Ю., et al. Обновленные рекомендации CAP по определению молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. *Архив патологии*. 2023; 85(4): 39-46.-DOI: 10.17116/patol20238504139. [Zavalishina L.E., Olyushina E.M., Andreeva Yu.Yu., et al. Updated CAP guidelines for determining molecular biological subtypes of breast cancer. *Russian Journal of Archive Pathology*. 2023; 85(4): 39-46.-DOI: 10.17116/patol20238504139 (In Rus)].
7. Брагина О.Д., Деев С.М., Чернов В.И., et al. Эволюция таргетной радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы. *Acta Naturae*. 2022; 14(2): 4–15.-DOI: 10.32607/actanaturae.11611. [Bragina O.D., Deev S.M., Chernov V.I., et al. Evolution of targeted radionuclide imaging for HER2-positive breast cancer. *Acta Naturae*. 2022; 14(2): 4–15.-DOI: 10.32607/actanaturae.11611 (In Rus)].
8. Eissler N., Altena R., Alhuseinalkhudhur A., et al. Affibody PET imaging of HER2-expressing cancers as a key to guide HER2-targeted therapy. *Biomedicines*. 2024; 12(5): 1088.-DOI: 10.3390/biomedicines12051088.
9. Bragina O.D., Chernov V.I., Schulga A.A., et al. Phase I trial of ^{99m}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: 10.2967/jnumed.121.262542.
10. Брагина О.Д., Таширева Л.А., Лоос Д.М., et al. Оценка экспрессии рецептора HER2/neu в ткани метастатических аксиллярных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с применением препарата [^{99m}Tc]Tc-$(HE)_3$-G3. *Acta Naturae*. 2024; 16(2): 22-29.-DOI: 10.32607/actanaturae.27448. [Bragina O.D., Tashireva L.A., Loos D.M., et al. Evaluation of HER2/neu expression in metastatic axillary lymph node tissue of breast cancer patients using [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3. *Acta Naturae*. 2024; 16(2): 22-29.-DOI: 10.32607/actanaturae.27448 (In Rus)].
11. Брагина О.Д., Несынов А.А., Ситникова Е.Ю., et al. Таргетная радионуклидная детекция злокачественных опухолей с использованием аффибоди. *Acta Naturae*. 2025; 17(4): 4–16.-DOI: 10.32607/actanaturae.27677. [Bragina O.D., Nesynov A.A., Sitnikova E.Yu., et al. Targeted radionuclide detection of malignant tumoours using affibody. *Acta Naturae*. 2025; 17(4): 4–16.-DOI: 10.32607/actanaturae.27677 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 18.12.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 09.02.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Мария Евгеньевна Бородина / Maria E. Borodina / ORCID ID: 0009-0002-5295-9195; SPIN: 2793-2138.
Александр Александрович Феденко / Alexander A. Fedenko / ORCID ID: 0000-0003-4927-5585; SPIN: 9847-7668.
Любовь Александровна Таширева / Lubov A. Tashireva / ORCID ID: 0000-0003-2061-8417; SPIN: 4371-5340.
Сергей Михайлович Деев / Sergey M. Deyev / ORCID ID: 0000-0002-3952-0631; SPIN: 2562-1845.
Ольга Дмитриевна Брагина / Olga D. Bragina / ORCID ID: 0000-0001-5281-7758; SPIN: 7961-5918.