

УДК 618.19-006.6-071:577.112.017
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-132-139>

Клинические возможности диагностики HER2-положительного рака молочной железы с применением альтернативных каркасных белков

Брагина О.Д.^{1,2}, Чернов В.И.^{1,2}, Деев С.М.^{2,3}, Толмачев В.М.^{2,4}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30

³ Институт биоорганической химии (ИБХ) им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (РАН)
117997, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

⁴ Уппсальский университет
75236, Швеция, г. Уппсала, Segerstedthuset, Dag Hammarskjölds väg 7

РЕЗЮМЕ

HER2-положительный рак молочной железы (РМЖ) встречается у 15–20% пациенток с РМЖ и ассоциируется прежде всего с неблагоприятным прогнозом заболевания и необходимостью назначения высокоспецифичной таргетной терапии. Несмотря на клиническую важность определения рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа, существующие диагностические методики являются несовершенными и требуют изучения новых дополнительных методов исследования.

Представленные в обзоре данные позволяют рассмотреть современные тенденции в радионуклидной диагностике HER2-положительного РМЖ с применением новейшего класса «нацеливающих» модулей (альтернативных каркасных белков), а также демонстрируют различные аспекты их использования в клинической практике.

Ключевые слова: рак молочной железы, радионуклидная диагностика, альтернативные каркасные белки, DARPInG3, HER2/neu

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования (соглашение № 075-15-2022-1103) по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход».

Для цитирования: Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Толмачев В.М. Клинические возможности диагностики HER2-положительного рака молочной железы с применением альтернативных каркасных белков. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):132–139. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-132-139>.

Clinical possibilities of HER2-positive breast cancer diagnosis using alternative scaffold proteins

Bragina O.D.^{1,2}, Chernov V.I.^{1,2}, Deyev S.M.^{2,3}, Tolmachev V.M.^{2,4}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., 634009, Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University 30, Lenina Av., 634050, Tomsk, Russian Federation

³ Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences 16/10, Miklukho-Maklaya Str., 117997, Moscow, Russian Federation

⁴ Uppsala University 7, Dag Hammarskjölds väg, Segerstedthuset, 75236, Uppsala, Sweden,

ABSTRACT

HER2-positive breast cancer occurs in 15–20% of breast cancer patients and is associated primarily with a poor prognosis of the disease and the need for highly specific targeted therapy. Despite the clinical importance of determining HER2/neu, traditional diagnostic methods have their disadvantages and require the study of new additional research techniques.

The information presented in this review makes it possible to consider current trends in the radionuclide diagnosis of HER2-positive breast cancer using the latest class of alternative scaffold proteins and to consider various aspects of their use in clinical practice.

Keywords: breast cancer, radionuclide diagnosis, alternative scaffold proteins, HER2/neu

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the grant of the Ministry of Science and Higher Education (agreement No. 075-15-2022-1103) on the topic “Development of targeted molecules on the basis of scaffold proteins for diagnosis and therapy of cancers: theranostic approach”.

For citation: Bragina O.D., Chernov V.I., Deyev S.M., Tolmachev V.M. Clinical possibilities of HER2-positive breast cancer diagnosis using alternative scaffold proteins. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):132–139. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-132-139>.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее изученных молекулярных мишеней, встречающейся на поверхности опухолевых клеток, является рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2/neu), относящийся к семейству трансмембранных рецепторов тирозинкиназ EGF (рецепторы эпидермального фактора роста) [1]. Наиболее часто высокая экспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа наблюдается у больных раком молочной железы (РМЖ) (15–20% случаев) и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания и его агрессивным течением [2]. Кроме этого, согласно клиническим рекомендациям, гиперэкспрессия HER2/neu требует назначения

таргетной терапии, включающей обязательное использование таких препаратов, как трастузумаб (герцептин), лапатиниб (тайверб), пертузумаб (перьета) и трастузумаб эмтанзин (Т-DM1, кадсила) [3, 4].

Назначение таргетной терапии высокоспецифично и диктует необходимость тщательного отбора кандидатов на планируемое лечение. В настоящее время для определения статуса HER2/neu используются несколько одобренных FDA (U.S. Food and Drug Association) методик, к которым относятся иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Согласно Американскому обществу клинической онкологии (ASCO) от 2018 г., негативными считаются случаи категории 0 и 1+, положительными – категории 3+. «Сомнитель-

ные» случаи «2+» требуют проведения FISH; положительной считается амплификация при наличии среднего количества копий гена *ERBB2* и среднего числа центромер хромосомы 17 в клетке более 2,2 [5].

Очевидным недостатком ИГХ, несмотря на доступность и относительную дешевизну исследования, является значительное влияние множества факторов на результаты исследования, включающих методику приготовления препарата (продолжительность фиксации и используемый фиксатор), характеристику используемых антител (производитель), квалификацию персонала и интерпретацию полученных результатов, преимущественно случаев с оценкой 2+ [6]. FISH-анализ остается очень надежным методом оценки амплификации гена *ERBB2*, однако занимает в девять раз больше времени (36 ч против 4 ч) и стоит в несколько раз дороже по сравнению со стандартной ИГХ, а также требует дорогостоящего оборудования для обнаружения и распознавания сигналов и высококвалифицированного персонала для обработки полученных результатов [7].

К одним из главных недостатков описанных выше методик относятся необходимость выполнения инвазивных манипуляций для получения диагностического материала, а также невозможность одномоментной оценки распространенности опухолевого процесса у пациента с анализом молекулярных характеристик выявленных опухолевых очагов до назначения специального лечения [8]. Последний фактор особенно актуален в аспекте существующей вероятности различия экспрессии HER2/neu между первичной опухолью и метастазами в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы и ткани, что может встречаться, по данным различных анализов, в 6–48% случаев [9].

Нерешенной также остается проблема внутриопухолевой гетерогенности, встречающейся в 40% случаев РМЖ и характеризующейся более низкими показателями безрецидивной выживаемости и эффективностью таргетной терапии трастузумабом. Все это обуславливает необходимость разработки новых дополнительных диагностических методик для оптимизации процесса диагностики у больных РМЖ [10].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ HER²-ПОЗИТИВНОГО РМЖ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ КАРКАСНЫХ БЕЛКОВ

В последние годы для выявления злокачественных новообразований изучаются таргетные радионуклидные методы исследования. Они имеют ряд существенных преимуществ: неинвазивный харак-

тер исследования с возможностью проведения повторных исследований, оценка экспрессии маркера в динамике на фоне проводимого лечения, одномоментная визуализация всего тела больного с оценкой экспрессии рецептора HER/neu в первичной опухоли и метастатических очагах [11], а также совершенствование диагностического оборудования, проявляющееся в разработке аппаратов, сочетающих модули для радионуклидных исследований и модули для анатомической визуализации выявленных метастатических очагов (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) [12].

В течение последнего десятилетия большую популярность приобретает новый класс «нацеливающих» модулей, получивших название «альтернативные каркасные белки» (АКБ), или скаффолды (scaffolds), и отвечающих всем требованиям для оптимальной доставки радионуклида к опухолевым клеткам [13]. К несомненным преимуществам таргетных молекул относятся значительно меньшие размеры по сравнению со стандартным антителом, что увеличивает проникновение вещества в опухоль; стабильная структура; дополнительная функционализация и экспрессия в бактериальной системе, обеспечивающие низкие затраты на производство; высокая термостабильность, способствующая длительному хранению препарата при комнатной температуре, а также возможность прямого химического синтеза [14]. На данный момент клиническую апробацию в диагностике HER2-позитивного РМЖ прошли три представителя скаффолдов: аффибоди, адапты и дарпины.

Аффибоди. Молекулы аффибоди представляют собой три плотно упакованные альфа-спирали, стабилизированные гидрофобным ядром. Они состоят из 58 аминокислот с молекулярной массой 6–7 кДа и являются протеинами, обладающими небольшими размерами. Наибольшее количество исследований по аффибоди основано на их варианте с высокой аффинностью к рецептору HER2/neu [15].

В I фазе клинического исследования препарата «¹¹¹In-ABY-025» (¹¹¹In, период полураспада 2,8 дней), включающей больных с местно-распространенным и метастатическим РМЖ: пять пациентов с гиперэкспрессией HER2/neu и две – без экспрессии рецептора. J. Sorensen и соавт. продемонстрирована безопасность использования данного соединения и возможность дифференцировки первичной опухоли и метастатических очагов в зависимости от статуса HER2/neu [16]. Однако данное исследование выявило ограниченную возможность визуализации очагов небольших размеров у HER2-позитивных пациенток, что, вероятно, было

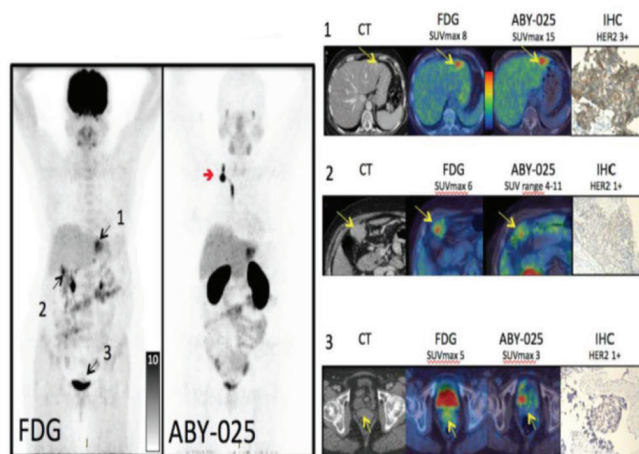
связано с низким разрешением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ). Полученные данные обусловили начало изучения препарата « $^{68}\text{Ga-ABY-025}$ » (^{68}Ga , период полураспада 68 мин) уже для позитронной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ).

I фаза клинического исследования препарата « $^{68}\text{Ga-ABY-025}$ » продемонстрировала безопасность использования соединения у восьми больных метастатическим РМЖ, а также показала важность используемой дозировки препарата. Так, применение 78 мкг протеина приводило к статистически более высокому накоплению препарата в печени и почках по сравнению с аккумуляцией, полученной при использовании 427 мкг белка [17]. Изучение препарата « $^{68}\text{Ga-ABY-025}$ » J. Sorensen и соавт. на 16 больных метастатическим РМЖ (12 с гиперэкспрессией HER2/neu, четыре – без) показало не только возможность визуализации метастазов в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы и ткани во всех случаях, но и возможность их точного разделения в зависимости от экспрессии рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа [18].

Одной из наиболее ярких находок, выявленных в ходе данного исследования, являлось клиническое наблюдение больной РМЖ с HER2-негативной опухолью молочной железы и обнаруженного с помощью « $^{68}\text{Ga-ABY-025}$ » метастаза в печень с гиперэкспрессией HER2/neu, что было подтверждено данными иммуногистохимического исследования биопсийного материала из выявленного очага (рис. 1).

При дополнительном анализе препарата « $^{111}\text{In-ABY-025}$ » и « $^{68}\text{Ga-ABY-025}$ » на 23 пациентках с метастатическим РМЖ D. Sandberg и соавт. также определили, что селезенка являлась лучшим референсным органом по всем модальностям, при этом соотношение опухоль/селезенка достигало точности 100% по разделению опухолевых узлов в зависимости от статуса HER2/neu через 4 ч после инъекции, по данным ПЭТ, и 24 ч – по данным ОФЭКТ [19].

ADAPT (ABD-Derived Affinity Proteins). Молекулы были разработаны с использованием 46-аминокислотного каркаса, полученного из альбуминсвязывающего домена, который спонтанно складывается в трехспиральную структуру и не зависит от дисульфидных мостиков [20]. Тропная к рецептору эпидермального фактора роста HER2/neu молекула ADAPT6 была выбрана из-за ее высокого сродства к нему (1 нМ) и быстрого выведения из кровотока в связи с низким связыванием с альбумином, что было отражено результатами доклинических исследований [21].



→ Место введения

Рис. 1. Пациентка с HER2-негативной первичной опухолью молочной железы HER2-позитивным метастазом в левую долю печени по данным ПЭТ/КТ исследования с препаратом « $^{68}\text{Ga-ABY-025}$ »

В I фазе клинических исследований препарата « $^{99\text{m}}\text{Tc-ADAPT6}$ » ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, период полураспада 6,01 ч), включающей 22 больных РМЖ с различной экспрессией HER2/neu в первичной опухоли, изучались три дозировки протеина: 250, 500 и 1 000 мкг. По результатам исследования препарат продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие изменений со стороны жизненно важных органов. Лучшее распределение между опухолями с положительным и отрицательным статусами HER2/neu отмечалось через 2 ч после инъекции соединения в дозировке 500 мкг со средним значением опухоль/фон 37 ± 19 для HER2-позитивных опухолей по сравнению с 5 ± 2 для HER2-негативных опухолей ($p < 0,05$, *U*-критерий Манна – Уитни). Различия между группами на других временных отрезках было недостоверно. Соотношение опухоль/фон для HER2-позитивных опухолей молочной железы было значительно выше у пациентов, получивших дозу протеина 500 мкг по сравнению с 250 и 1 000 мкг ($p < 0,05$, *U*-критерий Манна – Уитни). Помимо этого, по данным исследования, была определена относительно низкая дозовая нагрузка на пациента при использовании 500 и 1 000 мкг протеина – $0,009 \pm 0,002$ и $0,010 \pm 0,003$ мЗв/МБк соответственно, что сопоставимо с данными, полученными при изучении других представителей АКБ (рис. 2) [22].

В описанном выше исследовании одна из больных РМЖ была включена с HER2-позитивным статусом опухоли по ИГХ биопсийного материала, однако после введения препарата « $^{99\text{m}}\text{Tc-ADAPT6}$ » было выявлено низкое соотношение опухоль/фон (1,33 через 2 ч после инъекции протеина в дозе 500 мкг).

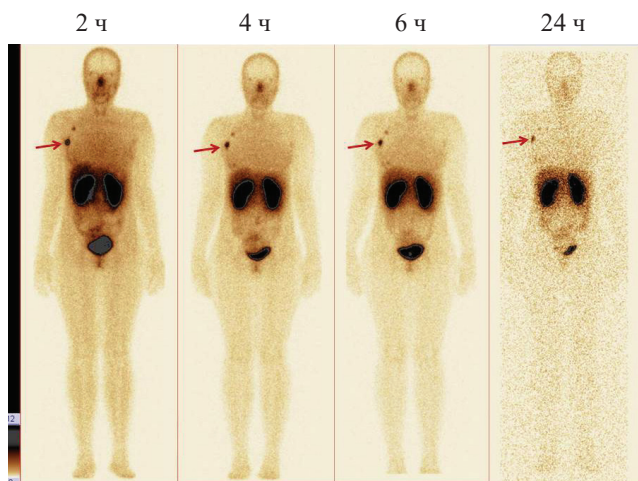


Рис. 2. Передние проекции планарной сцинтиграфии больной РМЖ с положительной экспрессией HER2/neu через 2, 4, 6 и 24 ч после инъекции 500 мкг препарата «^{99m}Tc-ADAPT6» (стрелками указана опухоль правой молочной железы)

При пересмотре ИГХ статус опухоли был изменен на 2+, а выполненный впоследствии FISH-анализ показал отсутствие амплификации гена *ERBB2*. По результатам комплекса исследований HER2-статус опухоли молочной железы был изменен на «отрицательный», а планируемая таргетная терапия отменена (рис. 3) [23].

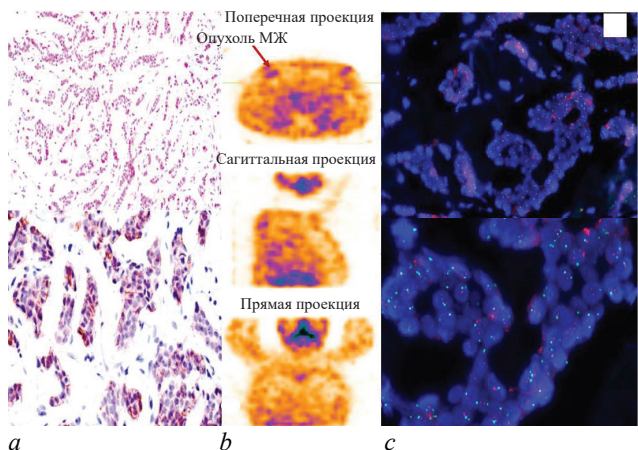


Рис. 3. Данные ИГХ, FISH-анализа и радионуклидного исследования с препаратом «^{99m}Tc-ADAPT6» в дозировке 500 мкг у больной РМЖ: *a* – данные ИГХ исследования биопсийного материала (экспрессия HER2/neu 2+); *b* – данные исследования с препаратом «^{99m}Tc-ADAPT6» (стрелкой указана опухоль правой молочной железы); *c* – данные FISH-анализа с отсутствием амплификации гена *ERBB2* в биопсийном материале опухоли

Другим ярким клиническим примером использования препарата «^{99m}Tc-ADAPT6» в дозировке 500 мкг является выявление дополнительных метастатических очагов у больной с HER2-позитивным РМЖ в

проекции 5-го ребра справа по срединно-ключичной линии, а также в проекции тел 8-го и 9-го грудных позвонков. Выявленные изменения не были диагностированы стандартными остеосцинтиграфией и компьютерной томографией органов грудной клетки, а подтверждены данными магнитно-резонансной томографии (рис. 4) [24].

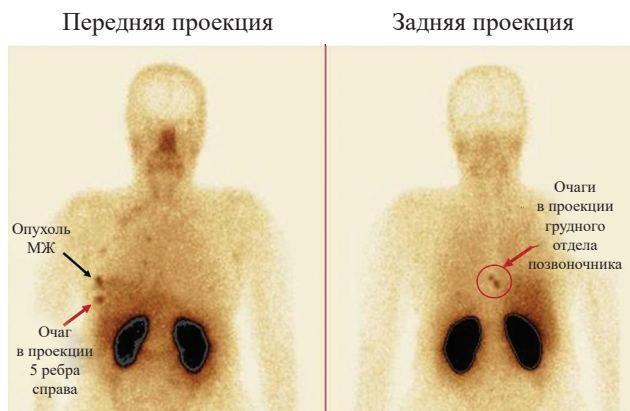


Рис. 4. Данные планарной сцинтиграфии скелета больной HER2-позитивным РМЖ через 2 ч после введения препарата «^{99m}Tc-ADAPT6» (передняя и задняя проекции): черная стрелка – визуализация очагов патологической гиперфиксации радиоиндикатора в проекции первичной опухоли правой молочной железы; красные стрелки – очаги в проекции 5-го ребра справа по срединно-ключичной линии и тел 8-го и 9-го грудных позвонков

Дарпины (Designed Ankyrin Repeat Proteins, DARPins). Одни из представителей АКБ, которые были сконструированы на основе белков анкиринов. Анкирины участвуют в прикреплении мембранных белков к цитоскелету. Каркас дарпинов может включать 4–6 анкириновых доменов, каждый из которых содержит 33 аминокислоты; домены организованы как две антипараллельные α-спирали с β-поворотом между ними [25]. Поскольку молекулярная масса одного модуля чуть больше 3,5 кДа, а дарпины состоят из 4–6 модулей, их молекулярный вес колеблется от 14 до 21 кДа и составляет примерно одну десятую размера обычного антитела (IgG) или одну треть размера Fab [26].

I фаза клинических исследований препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» выполнена на 28 больных РМЖ с различной экспрессией HER2/neu с использованием трех доз протеина: 1 000, 2 000 и 3 000 мкг. Пациентам выполнялись планарная сцинтиграфия в режиме Wholebody и ОФЭКТ органов грудной клетки через 2, 4, 6 и 24 ч после введения. Результаты показали отсутствие токсического воздействия препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» на организм пациен-

тов за весь период наблюдения, быстрое его выведение с током крови, а также относительно низкую дозовую нагрузку на пациента при использовании 1 000, 2 000 и 3 000 мкг протеина ($0,011 \pm 0,001$; $0,012 \pm 0,006$ и $0,012 \pm 0,003$ мЗв/МБк соответственно) (рис. 5). Лучшее соотношение опухоль/фон отмечалось у больных с гиперэкспрессией HER2/neu через 2 и 4 ч после инъекции 1 000 и 2 000 мкг меченого протеина и через 2, 4 и 6 ч для подгруппы с использованием 3 000 мкг ($p < 0,05$, U -критерий Манна – Уитни). При этом наиболее эффективной дозировкой препарата, позволяющей визуализировать метастазы в печень, являлась доза протеина 3 000 мкг [27].

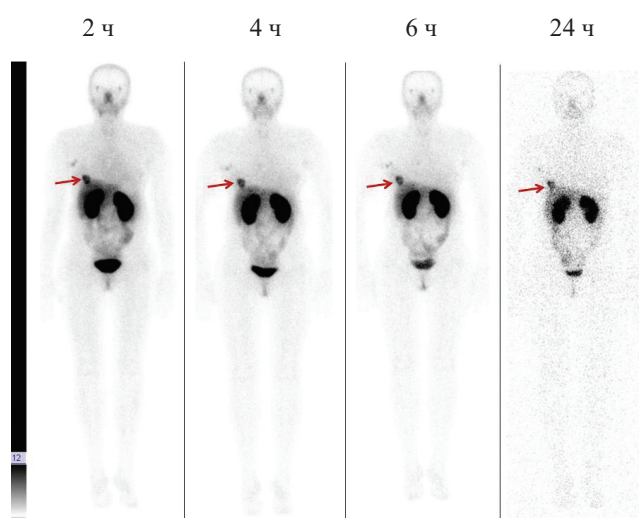


Рис. 5. Передние проекции планарной сцинтиграфии больной РМЖ с положительной экспрессией HER2/neu через 2, 4, 6 и 24 ч после инъекции 3 000 мкг препарата « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » (стрелками указана опухоль правой молочной железы)

Одна из пациенток с HER2-негативным РМЖ (HER2/neu 1+ по данным ИГХ биопсийного материала), включенных в исследование, после введения препарата « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » продемонстрировала высокое соотношение опухоль/фон (12,5 через 4 ч после введения 2 000 мкг протеина). При FISH-анализе операционного материала данной больной была выявлена амплификация гена *ERBB2* у 35% опухолевых клеток, а данные ИГХ определили гиперэкспрессию рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа. В результате статус опухоли пациентки был изменен на «положительный», таргетная терапия добавлена в планируемый объем системного лечения (рис. 6).

Похожий пример наблюдался у пациентки с HER2-негативной опухолью молочной железы по данным ИГХ-исследования, у которой после введе-

ния « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » также отмечалось высокое соотношение опухоль/фон (14,4 через 4 ч после введения 2 000 мкг протеина). По результатам FISH-анализа биопсийного материала была выявлена амплификация гена *ERBB2* и статус опухоли изменился на «положительный» (рис. 7) [28].

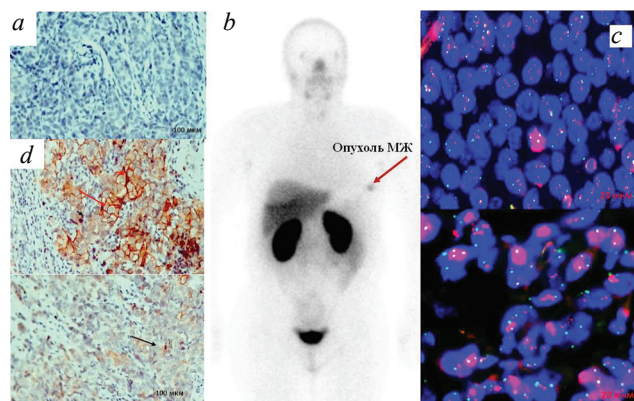


Рис. 6. Данные ИГХ, FISH-анализа и радионуклидного исследования с препаратом « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » в дозировке 2 000 мкг у больной РМЖ: *a* – данные ИГХ исследования биопсийного материала, демонстрирующие отрицательную экспрессию HER2/neu; *b* – данные исследования с препаратом « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » (стрелкой указана опухоль левой молочной железы); *c* – данные FISH-анализа с амплификацией гена *ERBB2* у 35% опухолевых клеток операционного материала; *d* – данные ИГХ, демонстрирующие гиперэкспрессию HER2/neu в операционном материале опухоли

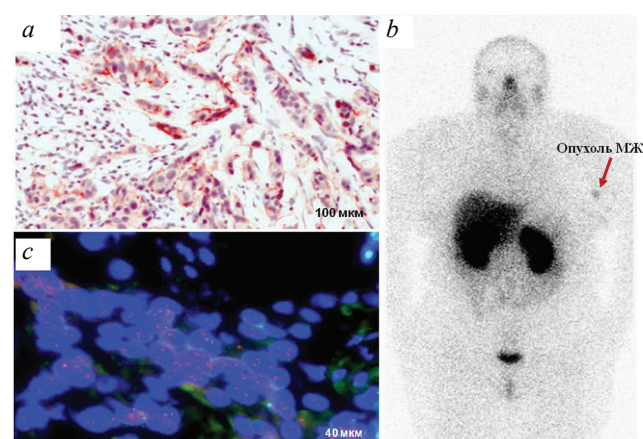


Рис. 7. Данные ИГХ, FISH-анализа и радионуклидного исследования с препаратом « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » в дозировке 2 000 мкг у больной РМЖ: *a* – данные ИГХ исследования биопсийного материала, демонстрирующие отрицательную экспрессию HER2/neu; *b* – данные исследования с препаратом « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » (стрелкой указана опухоль левой молочной железы); *c* – данные FISH-анализа с амплификацией гена *ERBB2* в опухолевой ткани биопсийного материала

ОБСУЖДЕНИЕ

HER2-позитивный РМЖ относится к подтипам с наиболее неблагоприятным прогнозом заболевания, требующим высокоспецифичного направленного лечения (таргетная терапия). К сожалению, существующие в настоящее время иммуногистохимическое исследование и FISH-анализ не являются оптимальными и не могут решить всех поставленных задач. К одному из вариантов оптимизации диагностического алгоритма HER2-позитивного РМЖ относится изучение радионуклидных методов визуализации с применением альтернативных каркасных протеинов, меченных различными радионуклидами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированные в настоящем обзоре результаты клинических исследований радиофармпрепаратов на основе меченных молекул аффибоди, адаптов и дарпинов для ОФЭКТ и ПЭТ/КТ позволяют рассмотреть различные аспекты их применения в клинической практике, недоступные «традиционным» диагностическим методикам. В частности, наибольшую актуальность представляет возможность одномоментной оценки распространенности опухолевого процесса и молекулярных характеристик выявленных опухолевых очагов. Полученные в ходе выполненных клинических анализов данные, несомненно, свидетельствуют о перспективности данного метода исследования и необходимости его дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Han L., Li L., Wang N., Xiong Y., Li Y., Gu Y. Relationship of epidermal growth factor receptor expression with clinical symptoms and metastasis of invasive breast cancer. *Interferon Cytokine Res.* 2018;38(12):578–582. DOI: 10.1089/jir.2018.0085.
- Zavvalova M., Vtorushin S., Krakhmal N., Savelieva O., Tashireva L., Kaigorodova E. et al. Clinicopathological features of non-specific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. *Experimental Oncology.* 2016;38(2):122–127.
- Pernas S., Tolaney S.M. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019;11:1758835919833519. DOI: 10.1177/1758835919833519.
- Babyshkina N., Malinovskaya E., Cherdyntseva N., Patalyak S., Bragina O., Tarabanovskaya N. et al. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population. *Medical Oncology.* 2014;31(9):1–12. DOI: 10.1007/s12032-014-0165-7.
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H., Harvey B.E., Mangu P.B., Bartlett J.M. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/ College of American pathologist clinical practice guideline focused update. *Pathol. Lab. Med.* 2018;142(11):1364–1382. DOI: 10.5858/arpa.2018-0902-SA.
- Tsai Y.F., Tseng L.M., Lien P.J., Hsu C., Lin Y., King K. et al. HER2 immunohistochemically scores provide prognostic information for patients with HER2-type invasive breast cancer. *Histopathology.* 2019;74(4):578–586. DOI: 10.1111/his.13801.
- Ahn S., Woo J., Lee K., Park S.Y. Her2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J. Pathol. Transl. Med.* 2020;54(1):34–44. DOI: 10.4132/jptm.2019.11.03.
- Agersborg S., Mixon C., Nguyen T., Aithal S., Sudarsanam S., Blocker F. et al. Immunohistochemistry and alternative FISH testing in breast cancer with HER2 equivocal amplification. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018;170(2):321–328. DOI: 10.1007/s10549-018-4755-5.
- Lower E.E., Khan S., Kennedy D., Baughman R.P. Discordance of the estrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. *Breast Cancer – Targets and Therapy.* 2017;9:515–520. DOI: 10.2147/BCTT.S137709.
- Griguolo G., Pascual T., Dieci M.V., Guarneri V., Prat A. Interaction of host immunity with HER2-targeted treatment and tumor heterogeneity in HER2-positive breast cancer. *J. Immunother. Cancer.* 2019;7(1):90. DOI: 10.1186/s40425-019-0548-6.
- Tolmachev V., Orlova A., Sorensen J. The emerging role of radionucleide molecular imaging of HER2 expression in breast cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2021;72:185–197. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.10.005
- Garousi J., Orlova A., Freid F.Y., Tolmachev V. Imaging using radiolabelled targeted proteins: radioimmunodetection and beyond. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry.* 2020;5(1):16. DOI: 10.1186/s41181-020-00094-w.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Ларкина М.С. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(3):125–133. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-125-133.
- Krasniqi A., D’Huyvetter M., Devoogdt N., Frejd F.Y., Sorensen J., Orlova A. et al. Same-day imaging using small proteins: clinical experience and translational prospects in oncology. *J. Nucl. Med.* 2018;59(6):885–891. DOI: 10.2967/jnumed.117.199901.
- Tolmachev V., Gronroos T.J., Yim C.B., Garosi J., Yue Y., Grimm S. et al. Molecular design of radiocopper-labelled Affibody molecules. *Sci. Rep.* 2018;8(1):6542. DOI: 10.1038/s41598-018-24785-2.
- Sorensen J., Sandberg D., Sandstrom M., Wennborg A., Feldwisch J., Tolmachev V. et al. First-in-human molecular imaging of HER2 expression in breast cancer metastases using the ¹¹¹In-ABY-025 affibody molecule. *J. Nucl. Med.* 2014;55(5):730–735. DOI: 10.2967/jnumed.113.131243.
- Sandström M., Lindskog K., Velikyan I., Wennborg A., Feldwisch J., Sandberg D. et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 Affibody molecule 68Ga-ABY-025 in breast cancer patients. *J. Nucl. Med.* 2016;57(6):867–871. DOI: 10.2967/jnumed.115.169342.

18. Sörensen J., Veliky I., Sandberg D., Wennborg A., Feldwisch J., Tolmachev V. et al. Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [68Ga]ABY-025 affibody PET/CT. *Theranostics*. 2016;6(2):262–271. DOI: 10.7150/thno.13502.
19. Sandberg D., Tolmachev V., Veliky I., Olofsson H., Wennborg A., Feldwisch J. et al. Intra-image referencing for simplified assessment of HER2-expression in breast cancer metastases using the Affibody molecule ABY-025 with PET and SPECT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017;44(8):1337–1346. DOI: 10.1007/s00259-017-3650-3.
20. Garousi J., Lindbo S., Borin J., von Witting E., Vorobyeva A., Oroujeni M. et al. Comparative evaluation of dimeric and monomeric forms of ADAPT scaffold protein for targeting of HER2-expressing tumours. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019;134:37–48. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.11.004.
21. Von Witting E., Garousi J., Lindbo S., Vorobyeva A., Altai M., Oroujeni M. et al. Selection of the optimal macrocyclic chelators for labeling with ¹¹¹In and ⁶⁸Ga improves contrast of HER2 imaging using engineered scaffold protein ADAPT6. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019;140:109–120. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.05.008.
22. Bragina O., Witting E., Garousi J., Zelchan R., Sandström M., Medvedeva A. et al. Phase I study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of HER2 expression in breast cancer. *J. Nucl. Med.* 2021;62(4):493–499. DOI: 10.2967/jnumed.120.248799.
23. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М. и др. Возможности радионуклидной диагностики Her2-положительного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(1):23–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-23-30.
24. Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Медведова А.А., Фролова И.Г., Дудникова Е.А. и др. Оценка распространенности опухолевого процесса с применением радиофармпрепарата на основе меченных технецием-99m таргетных молекул у больной раком молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu (клиническое наблюдение). *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(5):170–178. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-170-178.
25. Shilova O.N., Deyev S.M. DARPins: Promising scaffolds for theranostics. *Acta Naturae*. 2019;11(4):42–53. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-42-53.
26. Vorobyeva A., Schulga A., Konvalova E., Güler R., Löfblom J., Sandström M. et al. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of ^{99m}Tc-labeled DARPIn G3. *Scientific Reports*. 2019;9(1):9405. DOI: 10.1038/s41598-019-45795-8.
27. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konvalova E., Garbukov E., Vorobyeva A. et al. Phase I trial of ^{99m}Tc-(HE)3-G3, a DARPIn-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021. DOI: 10.2967/jnumed.121.262542.
28. Брагина О.Д., Деев С.М., Чернов В.И., Толмачев В.М. Эволюция таргетной радионуклидной диагностики HER2-положительного рака молочной железы. *Acta Naturae*. 2022;14(2):4–15.

Вклад авторов

Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Толмачев В.М. – разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Брагина Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, врач-онколог, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ст. науч. сотрудник, Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск, bragina_od@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5281-7758>

Чернов Владимир Иванович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, chernov@tnimc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5524-9546>

Деев Сергей Михайлович – д-р биол. наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения молекулярной иммунологии, ИБХ РАН, г. Москва, deev_sm@tpu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3952-0631>

Толмачев Владимир Максимилианович – профессор, руководитель лаборатории иммунологии, генетики и патологии, Уппсальский университет, г. Уппсала; руководитель, Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск, Vladimir.tolmachev@igp.uu.se, <https://orcid.org/0000-0002-6122-1734>

✉ **Брагина Ольга Дмитриевна**, bragina_od@mail.ru

Поступила в редакцию 16.11.2021;
одобрена после рецензирования 14.12.2021;
принята к публикации 20.01.2022