

УДК 618.19-006.6-021.3:577.171.6]-037:615.849
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-6-12>

Возможности прогнозирования статуса рецептора HER2/neu в первичной опухоли у больных раком молочной железы с применением таргетного радионуклидного препарата «^{99m}Tc-DARPinG3»

Брагина О.Д.^{1,2}, Таширева Л.А.¹, 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

Цель. Определить информативные прогностические критерии для оценки статуса HER2/neu в первичной опухоли у больных раком молочной железы (РМЖ) с применением радиофармпрепарата «^{99m}Tc-DARPinG3».

Материалы и методы. В работу включены 10 больных РМЖ (T₁₋₄N₀₋₂M₀), которым до начала системного лечения выполнялось радионуклидное исследование с применением препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» в дозировке основного вещества 3 000 мкг: у пяти пациентов была выявлена гиперэкспрессия HER2/neu в первичной опухоли молочной железы, у пяти – нет. Во всех случаях проводились морфологическое и иммуногистохимическое исследования и FISH-анализ ткани основного опухолевого узла. Через 4 ч после введения препарата всем больным выполнялась однофотонная компьютерная томография органов грудной клетки.

Результаты. Суммарная активность препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» составила 522,4 ± 341,8 МБк. При сравнительном анализе статистически значимым являлось более высокое накопление меченого протеина в HER2-позитивных опухолях молочной железы ($p = 0,0159$, U -критерий Манна – Уитни). Анализ соотношений продемонстрировал значимые различия показателя опухоль/фон у больных в подгруппе с HER2-позитивными опухолями молочной железы ($p < 0,0159$, U -критерий Манна – Уитни). На основании проведенного исследования с применением метода логистической регрессии разработана математическая модель для прогнозирования статуса HER2/neu в первичной опухоли у больных РМЖ (специфичность и чувствительность 100%; $p = 0,0004$) при использовании препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» в дозировке 3 000 мкг через 4 ч после введения.

Заключение. Результаты данного исследования позволяют рассматривать показатель опухоль/фон через 4 ч после введения препарата «^{99m}Tc-DARPinG3» в качестве дополнительного перспективного параметра для определения статуса HER2/neu в первичной опухоли у больных РМЖ.

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 по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход» (соглашение № 075-15-2022-1103).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Для цитирования: Брагина О.Д., Таширева Л.А., Чернов В.И., Деев С.М., Толмачев В.М. Возможности прогнозирования статуса рецептора HER2/neu в первичной опухоли у больных раком молочной железы с применением таргетного радионуклидного препарата «^{99m}Tc-DARPInG3». *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-6-12>.

Possibilities of predicting the HER2 / neu status in a primary tumor in breast cancer patients using ^{99m}Tc-DARPInG3

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

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

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

³ Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, 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

Aim. To determine informative prognostic criteria for assessing the HER2 / neu status in primary breast cancer using ^{99m}Tc-DARPInG3.

Materials and methods. The study included 10 patients with breast cancer (T₁₋₄N₀₋₂M₀) before systemic therapy, who underwent a radionuclide study using ^{99m}Tc-DARPInG3 at a dose of 3,000 µg. Five patients were characterized by HER2 / neu overexpression in primary breast cancer, whereas 5 patients were HER2-negative. For all patients, morphological and immunohistochemical studies and fluorescence in situ hybridization (FISH) of the primary tumor nodule were carried out. Single-photon emission computed tomography (SPECT) of the chest was performed for all patients 4 hours after the injection of ^{99m}Tc-DARPInG3.

Results. The total activity of ^{99m}Tc-DARPInG3 was 522.4 ± 341.8 MBq. The comparative analysis showed that higher uptake of the labeled protein in HER2-positive breast cancer was significant ($p = 0.0159$, Mann – Whitney U test). The analysis of the ratios showed significant differences in the tumor-to-background ratios in patients with HER2-positive breast cancer ($p < 0.0159$, Mann – Whitney U test). Based on the logistic regression analysis, a mathematical model was developed to predict the status of HER2 / neu in primary breast cancer patients (specificity and sensitivity 100%; $p = 0.0004$) using ^{99m}Tc-DARPInG3 at a dose of 3,000 mcg 4 hours after the injection of the radiopharmaceutical.

Conclusion. The results of the study allow to consider the tumor-to-background ratio 4 hours after the injection of ^{99m}Tc-DARPInG3 as an additional prognostic parameter for determining the HER2 / neu status in primary breast cancer.

Keywords: breast cancer, radionuclide diagnosis, alternative scaffolds, DARPInG3, HER2 / neu

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

Source of financing. The study was supported by the grant of the Ministry of Science and Higher Education, Agreement No. 075-15-2022-1103, on the topic “Development of targeted molecules based on scaffold proteins for the diagnosis and therapy of malignant neoplasms: a theranostic approach”.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Bioethics Committee at Cancer Research Institute, Tomsk NRMС.

For citation: Bragina O.D., Tashireva L.A., Chernov V.I., Deyev S.M., Tolmachev V.M. Possibilities of predicting the status of the HER2 / neu receptor in a primary tumor in breast cancer patients using a targeted radiopharmaceutical «^{99m}Tc-DARPInG3». *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-6-12>.

ВВЕДЕНИЕ

HER2-позитивный рак молочной железы (PMЖ) диагностируется у более чем 20: пациенток с данной патологией, при этом данный подтип опухоли отличается неблагоприятным прогнозом и высоким риском отдаленного метастазирования. Высокая экспрессия рецептора HER2/neu является предиктором чувствительности опухоли к специфической (таргетной) терапии, для проведения которой необходим строгий отбор больных PMЖ [1, 2].

Применяемые на данный момент иммуногистохимическое исследование (ИГХ) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-исследование) не обладают оптимальными характеристиками для выявления статуса HER2/neu, в частности, при их использовании исключено одномоментное изучение состояния первичной опухоли, наличие регионарного и отдаленного метастазирования, а также определение молекулярных характеристик выявленных участков опухолевого роста. Данный факт имеет особое значение в аспекте гетерогенности экспрессии HER2/neu в первичной опухоли и метастатических очагах, что, по различным данным, может встречаться до 6–48% случаев. Забор материала для морфологического исследования в данном случае не всегда технически невыполним либо может повлечь за собой серьезные осложнения [3, 4].

Одним из современных направлений определения статуса HER2/neu является изучение возможностей радионуклидной таргетной диагностики с использованием альтернативных каркасных белков (скаффолды) [5–7]. К одним из представителей альтернативных каркасных белков относятся молекулы DARPInG3, которые представляют собой естественные анкириновые повторы пептида [8, 9]. По данным I фазы клинических испытаний препарата «^{99m}Tc-DARPInG3», у больных PMЖ выявлены отсутствие жалоб и токсического воздействия соеди-

нения на организм пациентов за весь период динамического наблюдения, более высокая аккумуляция соединения в опухолях с гиперэкспрессией рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu, а также определены оптимальная доза протеина (3 000 мкг) и временной интервал исследования после введения препарата – 4 ч [10].

В качестве продолжения исследования в подгруппе пациентов, получивших дозу протеина DARPInG3 3 000 мкг, нами был проведен дополнительный анализ по выявлению прогностических критериев и порогового значения опухоль/фон (О/Ф) препарата «^{99m}Tc-DARPInG3» для оценки статуса HER2/neu первичной опухоли молочной железы.

В данной работе проводится определение информативных прогностических критериев для оценки статуса HER2/neu в первичной опухоли у больных PMЖ с использованием соединения «^{99m}Tc-DARPInG3».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование зарегистрировано в ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT04277338) и одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол №... от). В работу включены 10 больных PMЖ (T₁₋₃N₀₋₁M₀), которым на этапе диагностики выполнялось радионуклидное исследование с препаратом «^{99m}Tc-DARPInG3» в дозировке протеина 3 000 мкг через 4 ч после введения: у пяти пациенток отмечалась гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста; у пяти – отрицательная.

У всех больных выполнялось стандартное морфологическое и ИГХ-исследование опухоли молочной железы, верификация метастатических аксиллярных лимфатических узлов проводилась цитологически. ИГХ выполнялось по стандартной методике, для этих целей использовались антитела фирмы Dako к

Таблица 1

Сравнение аккумуляции $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ у больных РМЖ через 4 ч после введения, $Me [Q_1-Q_3]$		
Накопление препарата « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ »	HER2-негативные опухоли молочной железы (суммарное количество импульсов)	HER2-позитивные опухоли молочной железы (суммарное количество импульсов)
В опухоли	835,0 (654,5–2534,0)	8184,0 (5174,0–13453,0)
$p = 0,0159$		
В фоновом участке	450,0 (81,0–1206,0)	413,5 (391,5–566,0)
$p = 0,9048$		
В широчайшей мышце спины	183,0 (58,0–790,5)	390,5 (298,8–588,0)
$p = 0,7302$		
В печени	1060,0 (690,5–6421,0)	4481,0 (2300,0–5126,0)
$p = 0,2857$		

Анализ соотношения накопления препарата продемонстрировал значимые различия показателя опухоль/фон у больных в подгруппе с HER2-позитивными опухолями молочной железы ($p < 0,0159$, U -критерий Манна – Уитни) (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2

Показатели О/Ф, О/ШМС и О/П у больных РМЖ через 4 ч после введения « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ », $Me [Q_1-Q_3]$		
Показатель	HER2-негативные опухоли молочной железы	HER2-позитивные опухоли молочной железы
Опухоль/фон	2,4 (1,8–8,0)	15,3 (12,6–32,0)
$p = 0,0159$		
Опухоль/ШМС	4,5 (3,2–12,8)	22,5 (9,4–45,1)
$p = 0,0635$		
Опухоль/печень	0,8 (0,4–1,1)	2,3 (1,0–5,6)
$p = 0,0635$		

Дополнительно для определения прогностической значимости параметра опухоль/фон в оценке статуса HER2/neu в первичной опухоли нами были построены ROC-кривые на основании ROC-анализа. Площадь под кривой составила 1,000 (95%-й доверительный интервал 1,000–1,000), $p < 0,0143$. Пороговое значение прогностической значимости маркера составило 10,39, чувствительность – 100,0%, специфичность – 100,0% (рис. 3).

На основании проведенного анализа с применением метода логистической регрессий показано, что соотношение опухоль/фон более 10,39 через 4 ч после введения препарата « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » в дозировке 3 000 мкг является фактором прогнозирования положительного статуса рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2/neu) в первичной опухоли у больных РМЖ ($\text{Chi-square} = 12,36$, $p = 0,0004$). Чувствительность и специфичность модели – 100%.

онкопротеину c-erbB-2. Экспрессия HER2/neu оценивалась согласно Американскому обществу клинической онкологии (ASCO) от 2018 г. [1].

Препарат готовился в стерильных условиях перед введением в отделении радионуклидной диагностики НИИ онкологии ТНМЦ с использованием набора CRS Isolink (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария). Очищение соединения « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » выполнялось с использованием колонок NAP-5 (GE Healthcare, Швеция). После этапа очищения соединение разбавлялось до 10 мл стерильным 0,9%-м раствором натрия хлорида, фильтровалось и медленно вводилось больному [9].

Через 4 ч после инъекции проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) органов грудной клетки в положении лежа на спине; запись выполнялась в 32 проекциях. Оценка данных выполнялась с применением пакета программ E. Soft (Siemens, Германия) с определением аккумуляции радиофармпрепарата (РФП) в первичной опухоли молочной железы, симметричном участке противоположной молочной железы, проекции широчайшей мышцы спины и печени путем обведения «зоны интереса» (region of interesting, ROI) на аксиальных срезах с наилучшей визуализацией ($v = 3,53 \text{ см}^3$). Выполнялся расчет количественных показателей О/Ф, опухоль/широчайшая мышца спины (опухоль/ШМС) и опухоль/печень (О/П).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows и Prism 9 (GraphPad, США). Проверку нормальности распределения показателей осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Учитывая ненормальное распределение изучаемых количественных признаков, для оценки достоверности различий медиан для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$. Прогностическая значимость изучаемых параметров оценивалась с помощью ROC-анализа. Метод логистической регрессии был использован для оценки риска. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Активность РФП « $^{99m}\text{Tc-DARPinG3}$ » непосредственно перед введением пациенту составила $522,4 \pm 341,8$ МБк. При сравнительном анализе накопления РФП статистическую значимость имела более высокая аккумуляция соединения в первичных опухолях молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu ($p = 0,0159$, U -критерий Манна – Уитни) (табл. 1, рис. 1).

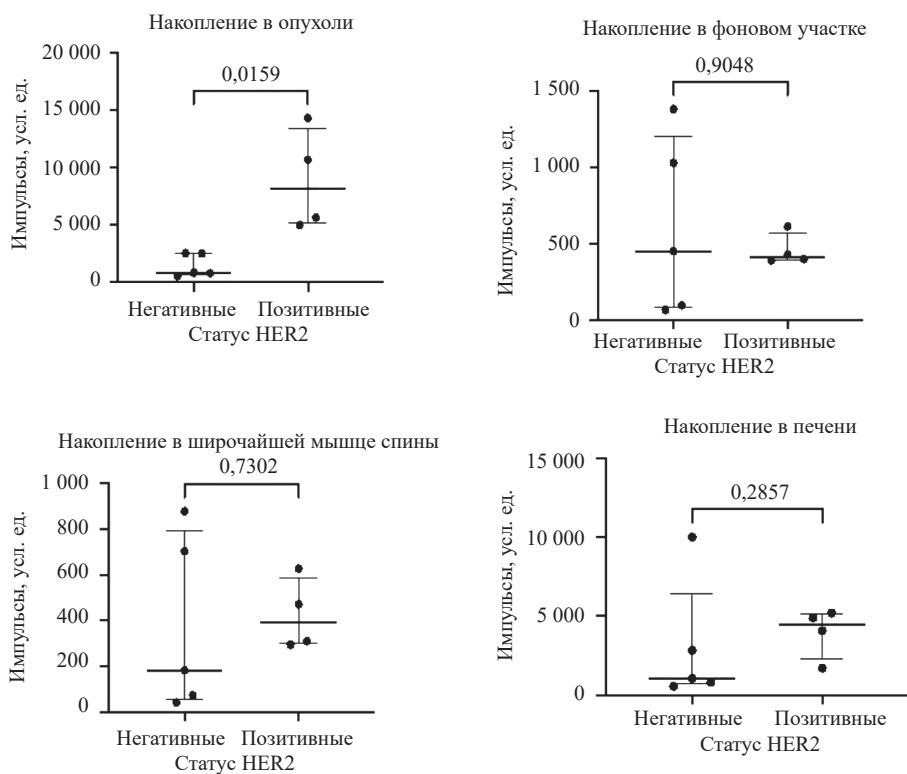


Рис. 1. Показатели накопления ^{99m}Tc-DARPinG3 у больных РМЖ через 4 ч после введения

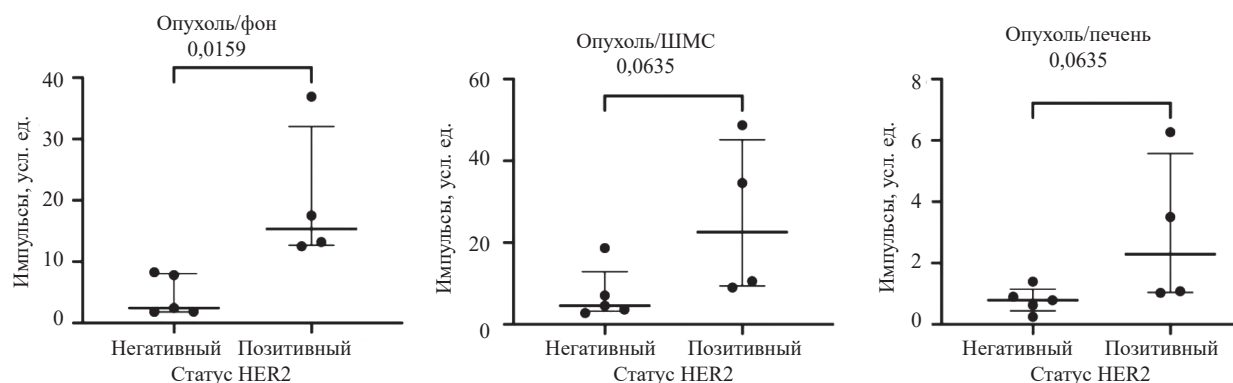


Рис. 2. Показатели О/Ф, О/ШМС и О/П у больных РМЖ через 4 ч после введения ^{99m}Tc-DARPinG3

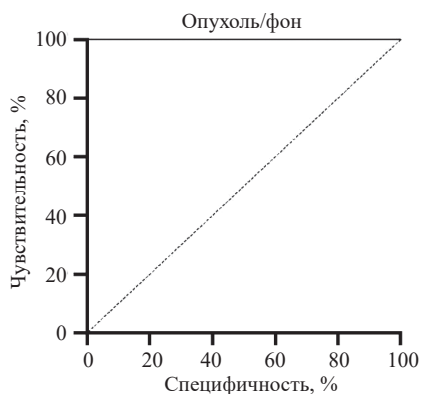


Рис. 3. ROC-кривая показателя О/Ф для оценки статуса HER2/neu первичной опухоли у больных РМЖ через 4 ч после введения ^{99m}Tc-DARPinG3

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение статуса HER2/neu является важнейшей составляющей для назначения оптимальной системной терапии у больных РМЖ. К сожалению, несмотря на существование множества диагностических методик, на сегодняшний день они не могут решить проблему одномоментного анализа распространенности опухолевого процесса в организме пациента с оценкой молекулярных характеристик выявленных очагов. Стремительное развитие методов таргетной радионуклидной визуализации и освещение возможностей данного метода исследования на мировых научных и клинических площадках позволили существенно расширить представления об его месте в диагностических алгоритмах обследования больных РМЖ и укрепить перспективность подобного рода работ.

В частности, первым клинически апробированным представителем скаффолдов, являющимся «новейшей» группой синтетических протеинов и обладающим оптимальными свойствами для переноса радионуклида к опухолевой клетке, явилась молекула аффибоди. Меченная ^{111}In и ^{68}Ga (^{111}In – АВУ-025 и ^{68}Ga – АВУ-025), она продемонстрировала свою эффективность в ОФЭКТ/КТ и позитронно-эмиссионной диагностике метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu [11, 12]. Радионуклидные исследования в отношении диагностической эффективности альтернативных каркасных белков при HER2-позитивном раке молочной железы, выполняемые на базе Томского политехнического университета и Томского НИМЦ, ранее позволили осуществить I фазу клинического исследования меченной технецием-99m синтетической молекулы ADAPT6 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ADAPT6) [13, 14] с демонстрацией хорошей переносимости соединения и высокой диагностической эффективностью в определении экспрессии HER2/neu в основном опухолевом узле молочной железы [15].

Настоящая работа является продолжением изучения другого представителя альтернативных каркасных белков – молекулы DARPInG3, меченной технецием-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DARPInG3) и тропной к HER2/neu. Полученные в ходе недавно выполненной I фазы клинических исследований результаты также продемонстрировали хорошую переносимость препарата, возможность его использования для визуализации опухолевых очагов в молочных железах, аксиллярной области, а также висцеральных органах. Данный фрагмент исследования позволил дополнительно выделить наиболее информативные параметры для разделения опухолей молочных желез в зависимости от статуса HER2/neu.

В частности, учет показателя опухоль/фон в математической модели дает возможность прогнозировать статус HER2/neu в основном опухолевом узле у больных РМЖ с высокими показателями чувствительности и специфичности (100 и 100% соответственно, $p = 0,0004$), что позволяет рассматривать соотношение опухоль/фон через 4 ч после введения препарата « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DARPInG3» в качестве дополнительного перспективного агента для определения статуса Her2/neu у данной категории пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(31):3997–4013. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
2. Zavyalova 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.
3. Bartley A.N., Washington M.K., Ventura C.B., Ismaila N., Colasacco C. Benson 3rd A.B. et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(4):446–464. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4836.
4. Furrer D., Sanschagrin F., Jabod S., Diorio C. Advantages and disadvantages of technologies for HER2 testing in breast cancer specimens. *Am. J. Clin. Pathol.* 2015;144(5):686–703. DOI: 10.1309/AJCPT41TCBUEVDQC.
5. 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.
6. Брагина О.Д., Деев С.М., Чернов В.И., Толмачев В.М. Эволюция таргетной радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы *Acta Naturae.* 2022;14(2):4–15. DOI: 10.32607/actanaturae.11611.
7. 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. *Journal of Nuclear Medicine.* 2018;59(6):885–891. DOI: 10.2967/jnumed.117.199901.
8. Shilova O.N., Deyev S.M. DARPins: Promising scaffolds for theranostics. *Acta Nature.* 2019;11(4):42–53. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-42-53.
9. Vorobyeva A., Schulga A., Konovalova E., Güler R., Löfblom J., Sandström M. et al. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled DARPIn G3. *Scientific Reports.* 2019;9(1):9405. DOI: 10.1038/s41598-019-45795-8.

10. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova 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*. 2022;Apr.;63(4):528–535. DOI: 10.2967/jnumed.121.262542.
11. Sandström M., Lindskog K., Velikyan I., Wennborg A., Feldwisch J., Sandberg D. et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 Affibody molecule ^{68}Ga -ABY-025 in breast cancer patients. *J. Nucl. Med.* 2016;57(6):867–871. DOI: 10.2967/jnumed.115.169342.
12. Sörensen J., Velikyan I., Sandberg D., Wennborg A., Feldwisch J., Tolmachev V. et al. Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [^{68}Ga]ABY-025 affibody PET/CT. *Theranostics*. 2016;6(2):262–271. DOI: 10.7150/thno.13502.
13. 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.
14. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М. и др. Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(1):23–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-23-30.
15. Брагина О.Д., Чернов В.И., Таширева Л.А., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Лукина Н.М. и др. Определение наиболее информативных прогностических параметров для оценки статуса рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu у больных раком молочной железы при использовании таргетного радионуклидного препарата « ^{99m}Tc -ADAPT6». *Вопросы онкологии*. 2021;67(3):368–373. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-368-373.

Вклад авторов

Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Толмачев В.М. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Таширева Л.А. – статистическая обработка материала.

Информация об авторах

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

Таширева Любовь Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, tashireva@oncology.tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2061-8417>

Чернов Владимир Иванович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, 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@tptu.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 «Онкотерапевтика», 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 22.12.2021;
одобрена после рецензирования 08.02.2022;
принята к публикации 09.06.2022