

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Парнас Александр Вадимович

**ПЭТ/КТ С ¹⁸F-ФТОРЭСТРАДИОЛОМ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
РЕЦЕПТОР-ЭСТРОГЕН ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Пронин Артем Игоревич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Актуальность проблемы. Статистика	13
1.2 Рак молочной железы, генетические подтипы.....	14
1.3 Подходы к лечению рака молочной железы	16
1.4 Методы лучевой диагностики рака молочной железы.....	20
1.5 ПЭТ/КТ в диагностике рака молочной железы.....	22
1.6 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при раке молочной железы	23
1.7 ^{18}F -ФЭС, историческая сводка	31
1.8 Особенности применения ^{18}F -ФЭС в клинической практике.....	32
1.9 Сравнение ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФЭС	34
1.10 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при РЭ+ и РЭ-	36
1.11 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в настоящее время	38
1.12 Иные РФЛП в молекулярной визуализации рака молочной железы.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Характеристика больных. Распределение больных на группы.....	43
2.2 Методы обследования больных с люминальными подтипами рака молочной железы.....	43
2.3 Синтез РФЛП.....	44
2.3.1 Синтез ^{18}F -ФДГ	44
2.3.2 Синтез ^{18}F -ФЭС	48
2.4 Этапы ПЭТ/КТ сканирований.....	49
2.5 Статистическая обработка полученных данных.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1 I когорты пациентов с впервые выявленным РМЖ	56
3.1.1 Характеристики I когорты пациентов с впервые выявленным РМЖ.....	56
3.1.2 Уровень накопления SUVmax в первичном опухолевом очаге	58

3.1.3 Уровень накопления SUVmax в подмышечных лимфоузлах на стороне поражения.....	58
3.1.4 Влияние дополнительных факторов на значения SUVmax в первичном опухолевом очаге	59
3.1.4.1 Фиксация ^{18}F -ФЭС в печени и интактной ткани молочной железы.....	60
3.1.4.2 Фиксация ^{18}F -ФЭС в жировой клетчатке, матке и пуле крови.....	61
3.1.4.3 Фиксация ^{18}F -ФЭС в первичном опухолевом очаге и индекс массы тела. Корреляция уровня накопления SUVmax в жировой клетчатке и ИМТ	63
3.1.4.4 Корреляция уровня накопления SUVmax в первичном опухолевом очаге и размеры по КТ.....	65
3.1.5 Отдаленные метастазы на этапе первичного обследования по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС	66
3.1.6 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на этапе первичного обследования и данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС.....	68
3.2 II когорты пациентов с метастатическими очагами	68
3.2.1 Характеристики II когорты пациентов с метастатическими очагами	68
3.2.2 Характеристики опухолевых очагов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС во II когорте пациентов с метастатическими очагами.....	70
3.2.3 Корреляция размеров метастатических очагов и уровня накопления SUVmax во II когорте пациентов.....	76
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ А	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Согласно глобальной статистике Международного агентства по изучению рака (IARC, проект GLOBOCAN 2022), злокачественные новообразования молочной железы занимают лидирующую позицию в мировой структуре онкозаболеваемости и являются основной причиной смерти от рака среди женского населения [1]. В Российской Федерации, по данным на 2024 год, на долю РМЖ приходится 19,1% от общего числа случаев злокачественных новообразований, учитывая оба пола [2].

Среди молекулярных подтипов РМЖ наибольшая распространенность характерна для люминального рака, который отличается относительно благоприятным прогнозом. Поскольку при первичном выявлении болезни в 75% наблюдений выявляется экспрессия рецепторов эстрогена (РЭ), ее определение оказывает непосредственное влияние на выбор тактики лечения [3]. Ведущим методом (так называемым «золотым стандартом») для оценки экспрессии РЭ служит иммуногистохимическое исследование (ИГХ).

Терапевтическая стратегия при распространенных формах РМЖ в настоящее время формируется на основе комплексной оценки как клинико-анамнестических данных и степени диссеминации процесса, так и биологических свойств рецидивной опухолевой ткани. Однако в реальной клинической практике зачастую отсутствует возможность для повторной биопсии и морфологической верификации, в связи с чем лечебная тактика нередко выстраивается исключительно на результатах клинико-рентгенологического обследования. Это особенно актуально для случаев поражения внутригрудных лимфоузлов и костных структур. Серьезные диагностические проблемы, связанные с дифференциацией метастатических очагов и процессов неопухолевой природы, а также некорректная трактовка данных стандартной визуализации при

мониторинге пациенток с РМЖ, способны существенно изменять план лечения и провоцировать неадекватную коррекцию медикаментозной терапии [4, 5].

В настоящее время в онкологии намечается четкий тренд на переход от чисто морфологической визуализации к методам, отражающим молекулярные особенности опухоли. В научной литературе отмечается устойчивый рост числа работ, посвященных ПЭТ/КТ – технологии, демонстрирующей превосходные показатели чувствительности и специфичности в оценке распространенности злокачественного процесса по сравнению с альтернативными методами лучевой диагностики [6]. Широкое внедрение в клиническую практику ПЭТ/КТ с использованием различных радиофармпрепаратов открыло перспективы для неинвазивной оценки биологического портрета новообразования [3].

В современной радионуклидной диагностике в качестве основного радиофармпрепарата (РФП) продолжает использоваться ^{18}F -фтор-2-дезоксид-глюкоза (^{18}F -ФДГ). Ее применение стандартно для решения широкого круга задач: первичного выявления, определения стадии, контроля эффективности терапии, а также диагностики рецидивов и прогрессирования различных злокачественных процессов [7–9]. В частности, при раке молочной железы методика ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ находит применение для обнаружения метастазов и подтверждения рецидива местно-распространенных форм заболевания [10–12]. Однако ключевым ограничением ^{18}F -ФДГ является ее неспецифичность в отношении опухолевой ткани, поскольку данный РФП активно накапливается не только в злокачественных очагах, но и в зонах воспаления и инфекции, что является частой причиной ложноположительных результатов и осложняет дифференциальную диагностику [13, 14].

Альтернативным и высокоспецифичным подходом выступает ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом (^{18}F -ФЭС). Как следует из мета-анализа, выполненного Venema et al., в который вошли более 20 исследований, данная методика обладает высокой диагностической ценностью в сложных клинических ситуациях, когда стандартные методы визуализации исчерпали свой потенциал, а выполнение биопсии проблематично [15]. Особенно это актуально для пациенток с

инвазивной лобулярной карциномой. Для данного гистологического типа характерна потеря E-кадгерина, обуславливающая диффузный, а не узловой, характер роста, что значительно снижает его детектируемость при помощи стандартных инструментальных методов [16]. Низкий уровень метаболизма глюкозы в лобулярных карциномах, проявляющийся слабым накоплением ^{18}F -ФДГ по сравнению с протоковыми и гормонально-негативными подтипами, дополнительно ограничивает информативность стандартной ПЭТ/КТ [17]. Ключевым достоинством ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является возможность тотальной оценки тела пациента для анализа неоднородности экспрессии эстрогеновых рецепторов как в первичном новообразовании, так и в его метастазах [18]. Согласно упомянутому анализу Venema et al., объединенные данные четырех клинических исследований демонстрируют исключительно высокую специфичность (98%) и высокую чувствительность (84%) метода у пациенток с РЭ-позитивным РМЖ [15].

В России в 2017-2018 годах были опубликованы две научные работы, посвященные применению ^{18}F -ФЭС в дифференциальной диагностике очагового поражения легких при РМЖ: описание клинических случаев [4,5].

Других научных работ и исследований в области применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом при РЭ+ в России нами не обнаружено.

Поэтому, учитывая актуальность проблемы, мы выбрали комплексный подход с применением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, а также ИГХ-исследование для оценки рецепторного статуса опухоли, метастатических очагов, и для оценки распространенности процесса.

Цель исследования

Изучить диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у рецептор-эстроген-позитивных больных раком молочной железы.

Задачи исследования

1. Разработка методики оценки ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС больных эстроген-рецептор положительным раком молочной железы.
2. Определить чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в оценке рецепторного статуса первичного опухолевого поражения и подмышечных лимфоузлов.
3. Определить чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в оценке рецепторного статуса отдаленного опухолевого поражения.
4. Сравнить диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС со стандартной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в когорте пациентов с метастатическим поражением.
5. Разработать диагностический алгоритм комплексного подхода с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в дифференциальной диагностике эстроген-рецептор положительного рака молочной железы.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проспективно и ретроспективно на большом клиническом, ИГХ подтвержденном, материале будет выполнена комплексная оценка, диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Будет разработан диагностический алгоритм комплексного подхода в дифференциальной диагностике рецептор-эстроген-позитивных форм рака молочной железы в зависимости от количества РЭ и их функциональной активности с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ИГХ исследования, в сравнении с стандартной оценкой гликолитической активности по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые в России на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) будет проведена комплексная оценка данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС применительно к диагностике рецептор-эстроген-позитивных форм рака молочной железы. На основании полученных данных будет разработан алгоритм диагностики пациентов с рецептор-эстроген-позитивным раком молочной железы, а также оценка рецепторного статуса отдаленных метастазов, что в значительной мере может повлиять на подход к комплексному лечению.

Разработанная методика комплексной диагностики с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ дополнит классические методы лучевой диагностики (КТ, МРТ, ММГ, УЗИ), повысит качество и эффективность лечения первичных образований и отдаленных метастазов, что позволит увеличить продолжительность и качество жизни пациента.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа основана на анализе исследований ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, полученных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в отделении радиоизотопной диагностики номер 2 научно исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии с 2017 года по 2023 год. Исследование включает результаты диагностики 93 пациентов, которые отбирались в исследовании при наличии гистологического подтвержденного люминального подтипа рака молочной железы. Все пациенты были разделены на 2 когорты в зависимости от клинической задачи: 1. на этапе первичного обследования или 2. для оценки метастатического процесса.

Личный вклад автора

Автором проведен поиск и углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, разработаны методы проведения и дизайн исследования, осуществлен набор клинического и архивного материала, создана база данных и осуществлена ее статистическая обработка. Автором самостоятельно выполнено и проанализировано 160 ПЭТ/КТ исследований, включенных в работу, сформулированы выводы, разработаны практические рекомендации и оформлена диссертационная работа.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная методика оценки ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в диагностике РЭ+ РМЖ позволяет оптимизировать показания к исследованию, а также расширить возможности применения метода в ядерной медицине.
2. Установленный пороговый уровень $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС согласуется с РЭ+ тканью по данным ИГХ, что позволяет выявлять опухолевые очаги люминального рака молочной железы с высокой диагностической точностью.
3. Более высокие показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в выявлении отдаленных метастазов РЭ+ РМЖ по сравнению с ^{18}F -ФДГ делают ^{18}F -ФЭС препаратом выбора для ПЭТ/КТ диагностики прогрессирования данного типа опухоли.
4. Высокие показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в выявлении отдаленных метастазов РЭ+ РМЖ позволяют расценивать метод как значимый в рамках неинвазивной верификации труднодоступных очагов прогрессирования РЭ+ РМЖ и делают ^{18}F -ФЭС радиофармпрепаратом выбора в сравнении со стандартной ^{18}F -ФДГ.
5. На основе полученных данных разработан диагностический алгоритм с применением комплексного подхода на основе ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -ФДГ при РЭ+ РМЖ на этапе первичного стадирования и в диагностике

рецидива/прогрессирования. Что позволяет оптимизировать подход к ПЭТ/КТ диагностике люминального рака молочной железы.

6. Выявленные слабые корреляции между SUVmax в первичном опухолевом очаге при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и жировой клетчатке, ИМТ, размерами образований по КТ, требуют дальнейших исследований и повышенного внимания врача-радиолога при интерпретации данных у пациенток с пониженной массой тела.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют области науки 3. Медицинские науки, научной специальности 3.1.25. «Лучевая диагностика»:

П.2. Определение нормативных качественных и количественных параметров, оценка воспроизводимости результатов, получаемых с помощью методов лучевой диагностики.

П.5. Создание методов стандартизации и оптимизации процессов при применении технических средств и программ получения медицинских изображений или другой информации, получаемой с помощью методов лучевой диагностики.

П.7. Развитие теоретических основ и практических приложений оценки и обеспечения качества, эффективности и безопасности на этапах жизненного цикла лекарственных средств для лучевой диагностики, включая радиофармацевтические и контрастные препараты.

П.9. Развитие и изучение возможностей гибридных технологий (фьюжентехнологий) лучевой диагностики, основанных на одновременном применении нескольких видов излучений, для повышения диагностической информативности лучевой диагностики и своевременного выявления патологических процессов.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования тщательно обработаны статистически, достоверность выводов не вызывает сомнений. Анализ результатов обследования 93 больных РМЖ, проведенных в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2023 года, позволяет считать материал исследования достаточным. Всем пациентам выполнено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, 77 пациентов также обследованы по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 2 оригинальных статьи, литературный обзор, клинические случаи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 192 источника. Работа иллюстрирована 21 рисунком, 10 таблицами, клиническими примерами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальность проблемы. Статистика

Согласно данным глобального проекта IARC (GLOBOCAN 2020), злокачественные новообразования молочной железы лидируют в мировой структуре онкологической заболеваемости и являются главной причиной смерти от рака среди женского населения. Эта тенденция характерна и для Российской Федерации, где в 2021 году на долю РМЖ пришлось 19,1% от общего числа регистрируемых злокачественных опухолей, что вывело его на первое место в отечественной статистике онкозаболеваемости [2, 23].

Мировые показатели демонстрируют масштаб проблемы: в 2020 году было зафиксировано около 2,3 миллиона новых случаев РМЖ и 685 000 летальных исходов, непосредственно связанных с этим заболеванием [24, 25]. РМЖ доминирует по уровню заболеваемости в 159 из 185 стран и является ведущей причиной онкологической смертности в 110 государствах, что подчеркивает его глобальный характер [24].

В Российской Федерации, как и в мировом масштабе, рак молочной железы представляет собой наиболее часто диагностируемую злокачественную патологию у женщин. В 2021 году под учет с впервые установленным диагнозом попало 62 729 пациенток. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 50,39 на 100 тысяч женского населения, что соответствует среднемировым значениям, в то время как «грубый» показатель в РФ (82,77 на 100 тыс.) превысил общемировую (61,5 на 100 тыс.). Бремя смертности остается существенным: в 2021 году абсолютное число пациенток, умерших от РМЖ, достигло 22 534 человек [2].

Долгосрочный мониторинг онкологической статистики свидетельствует о стабильном улучшении показателей выживаемости при РМЖ, что, по всей видимости, является следствием совершенствования методов ранней диагностики

и внедрения в клиническую практику новых эффективных терапевтических подходов [2]. При этом необходимо отметить, что на мужскую популяцию приходится не более 1% от общего глобального бремени этой болезни [1].

1.2 Рак молочной железы, генетические подтипы

Современная онкология выделяет несколько принципиально различающихся биологических подтипов рака молочной железы, что определяет персонализированный подход к лечению. К ним относятся: гормоночувствительные (люминальные) новообразования, экспрессирующие рецепторы эстрогена (РЭ) и/или прогестерона (ПР); HER2-позитивные опухоли, для которых характерна гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа; а также трижды негативный РМЖ, лишенный экспрессии как стероидных гормональных рецепторов, так и белка HER2. В рутинной клинической практике стратификация пациентов осуществляется с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ), позволяющего оценить статус ER, PR, HER2 и определить индекс пролиферативной активности Ki-67. В сомнительных случаях для уточнения амплификации гена HER2 применяется метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) [14, 16].

Выделяют 5 клинически значимых подтипов РМЖ: люминальные А, В, HER2-положительный, трижды негативный (базальноподобный) и неклассифицируемый (claudin-low). Верификация молекулярного подтипа является краеугольным камнем в выборе терапевтической стратегии, поскольку каждый из них ассоциирован с характерными особенностями течения заболевания, специфическим паттерном метастазирования, радикально различающейся чувствительностью к системной терапии и, как следствие, вариабельным прогнозом для пациента [16–18].

К люминальным относятся опухоли, экспрессирующие ER и/или PR. Выделяют люминальный А подтип (РЭ+ и/или ПР+, HER2–, Ki-67 <14 %) и

люминальный В подтип (PЭ+ и/или PП+, HER2–, Ki-67 \geq 14 %), а также люминальный В HER2+ подтип (PЭ+ и/или PП+, HER2+).

Примерно у 70% пациентов определяется гормонозависимый рак молочной железы, обозначенный как люминальный А и В, экспрессирующими PЭ. В этих опухолях эстрогены являются основными сигнальными путями, которые играют важную роль в росте и прогрессировании опухолевых клеток. Клеточное действие эстрогенов в первую очередь опосредовано ядерными PЭ α , PЭ β и связанным с мембранным белком GER (GPER, также называемым GPR30). PЭ α считается наиболее важным в развитии рака молочной железы [1], поэтому представляет собой основную цель для терапии.

На долю люминального подтипа А приходится от 30 до 45% всех случаев рака молочной железы. Данный вариант новообразования преобладает у женщин в постменопаузальном периоде. Его ключевыми клиническими особенностями являются благоприятный прогноз, обусловленный высокими показателями общей выживаемости, низкой частотой рецидивирования и выраженной чувствительностью к эндокринной терапии [27]. Люминальный подтип В, составляющий 10–15% в структуре заболеваемости РМЖ, чаще выявляется у пациенток молодого возраста. Прогностические показатели при этом подтипе менее благоприятны: заболевание характеризуется значительно более высоким потенциалом к метастазированию и развитию рецидивов по сравнению с люминальным А-подтипом. Важной клинической проблемой является также часто наблюдаемая резистентность опухоли как к гормональной, так и к химиотерапии [27].

На молекулярном уровне люминальные В-опухоли ассоциированы с более высокой частотой мутаций гена-супрессора p53 (29% случаев) по сравнению с люминальными А-опухолями (12% случаев), что частично объясняет их агрессивное поведение [7]. В целом, вся группа люминальных новообразований демонстрирует менее агрессивное течение и более оптимистичные прогнозы выживаемости в сравнении с HER2-позитивным и трижды негативным раком молочной железы [7].

В HER2-положительных раковых опухолях рецепторы PЭ α и PП не экспрессируются. Повышенная экспрессия рецептора HER2 активирует различные сигнальные пути, такие как Ras/MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы) или PI3K/AKT (фосфоинозитид 3-киназа/протеинкиназа B), что приводит к увеличению пролиферации и выживаемости клеток. Это способствует развитию метастазов и делает этот тип рака молочной железы более агрессивным, чем люминальные раки [8].

Базальноподобные опухоли, которые не экспрессируют основные биомаркеры (ER α , PR и HER2), были поэтому определены как трижды негативные по отношению к другим группам. Эти опухоли более агрессивны и гетерогенны, имеют высокий индекс пролиферации, высокую гистологическую степень и высокую частоту местных и отдаленных рецидивов и, следовательно, плохой прогноз [9].

1.3 Подходы к лечению рака молочной железы

Благоприятный прогноз при раке молочной железы напрямую зависит от двух ключевых факторов: своевременного выявления заболевания и адекватно подобранного системного лечения. Современный арсенал противоопухолевых методов включает хирургическое вмешательство, лучевую (радиотерапия), химиотерапию, гормональную (антиэстрогеновую), таргетную и иммунотерапию. Применение двух из перечисленных методов в рамках одного лечебного плана определяется как комбинированная терапия, в то время как задействование трех и более методов характеризует комплексный подход. Лечение РМЖ является наглядным примером реализации последнего [21].

Стратегия лечения выстраивается поэтапно и может включать в различной последовательности хирургический этап, радио- и химиотерапию. Выбор конкретной схемы и очередности методов диктуется индивидуальной клинической ситуацией: стадией заболевания, молекулярно-биологическим подтипом опухоли и общим состоянием пациентки. Например, при выявлении

гиперэкспрессии HER2/neu в протокол обязательно включается таргетная терапия моноклональными антителами [21].

Хирургическая резекция новообразования остается краеугольным камнем радикального лечения РМЖ несмотря на то, что первые методики мастэктомии были разработаны более полутора веков назад. На сегодняшний день хирургия продолжает играть ведущую роль в достижении полной ремиссии заболевания [28]. Удаление подмышечных лимфатических узлов (ALN) остается стандартом у пациентов с клинически подтвержденным поражением подмышечных узлов на момент первоначальной диагностики [2]. Для пациентов с отсутствием признаков поражения подмышечных лимфоузлов (cN0) хирургическое лечение остается дискуссионным. Результаты безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) между подмышечной лимфаденэктомией и биопсией сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) сопоставимы в эпоху современных системных методов лечения [3]. Кроме того, несколько перспективных исследований продемонстрировали, что не было значимой разницы в БРВ и ОВ между одной только БСЛУ и БСЛУ в сочетании с лучевой терапией у пациентов с cN0 и поражением одного-двух СЛУ [4–6].

Таким образом, БСЛУ может быть достаточной для большинства пациентов с cN0, а дополнительное ЛТ на подмышечную область – только для отдельных пациентов, например, пациентов с поражением трех СЛУ.

Хирургическое лечение также играет важную роль в лечении локально-регионального рецидивирующего рака молочной железы. Тотальная мастэктомия остается стандартом лечения рецидивирующих пациентов, изначально прошедших секторальную резекцию, а спасительная мастэктомия может обеспечить 85–95% локо-регионального контроля при РМЖ [2]. Пациенты, с локальным рецидивом после первичной мастэктомии имели более высокий риск метастазирования, чем те, кому изначально была выполнена органосохраняющая операция [7].

Лучевая терапия. Лучевая терапия представляет собой вид локального противоопухолевого воздействия, основной мишенью которого является

молекула ДНК. Под влиянием ионизирующего излучения в клетках генерируются свободные радикалы, индуцирующие повреждение структуры хроматина. Этот процесс служит триггером для запуска программируемой клеточной гибели (апоптоза). В клинической практике применяются два основных способа подведения дозы излучения: дистанционный (внешний) и контактный (брахитерапия). Низкая селективность лучевого воздействия делает брахитерапию предпочтительным вариантом в ряде случаев, поскольку она позволяет сфокусировать максимальную дозу на патологическом очаге, минимизируя радиационную нагрузку на окружающие здоровые ткани [35]. В качестве источников излучения преимущественно используются рентгеновские лучи и гамма-излучение, которые, будучи видами электромагнитного излучения, обладают сходными физическими свойствами и идентичным механизмом цитотоксического действия [36]. Согласно современным клиническим рекомендациям, адъювантная (послеоперационная) лучевая терапия показана пациенткам с РМЖ при первично крупных размерах опухоли (категории T3–T4 по TNM) вне зависимости от статуса регионарных лимфоузлов [37].

Гормональная терапия. Исторически связь гормонального статуса и РМЖ была впервые документально подтверждена в 1896 году, когда было зафиксировано, что овариэктомия приводит к регрессии как ткани молочной железы, так и опухолевого процесса [38]. С тех пор методы эндокринной терапии претерпели значительную эволюцию. Современный арсенал включает как хирургические методы (адреналэктомия, овариэктомия), так и широкий спектр фармакологических агентов: антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, прогестины и их антагонисты [39]. Общий принцип действия всех этих методов заключается либо в снижении концентрации эндогенных эстрогенов в плазме крови, либо в конкурентном блокировании рецепторов к ним, что лишает гормоночувствительную опухоль ключевого стимула для роста. В связи с этим, обязательным условием для назначения гормональной терапии является предварительное определение уровня экспрессии РЭ и ПР в опухолевой ткани [29].

Химиотерапия. Тактика химиотерапевтического лечения РМЖ строго зависит от стадии заболевания. Наиболее сложные и многокомпонентные протоколы применяются при местно-распространенных формах. Критериями для отнесения РМЖ к данной категории служат: размер первичной опухоли более 5 см, ее прорастание в кожу или грудную стенку, а также наличие множественных метастазов в регионарных лимфатических узлах. Согласно классификации TNM, к местно-распространенному РМЖ принято относить стадии IIIA, IIIB, IIIC и некоторые случаи стадии IIB [40]. Подавляющее большинство таких пациенток изначально являются неоперабельными, в связи с чем стандартом лечения становится неoadъювантная (предоперационная) химиотерапия. Ее основной задачей является редукция размеров опухоли и перевод заболевания в операбельную форму, что создает условия для последующего выполнения хирургического вмешательства и лучевой терапии. После проведения локального лечения назначается адъювантная системная терапия с целью эрадикации возможных микрометастазов [41, 42].

Учитывая системный характер РМЖ, циторедуктивная химиотерапия (как в адъювантном, так и в неoadъювантном режиме) является фундаментальным компонентом лечения. Согласно данным современных исследований, степень ответа на неoadъювантную химиотерапию служит важным прогностическим фактором и в значительной мере детерминирована молекулярно-биологическим подтипом опухоли [43].

Таргетная терапия. Пациентам с HER2-положительным раком молочной железы назначается терапия, направленная на HER2, в сочетании с химиотерапией. Первоначальные испытания, рандомизирующие пациентов на химиотерапию или химиотерапию с добавлением таргетных препаратов, направленных против рецептора HER2, продемонстрировали почти 50%-ное снижение частоты рецидивов [8–12]. В настоящее время пациенты с HER2-положительным РМЖ I стадии часто получают схему лечения паклитакселом (Т) с трастузумабом (H) [13]. До одобрения пертузумаба (P), ингибитора димеризации HER2, FDA в 2013 году пациенты с HER2-положительным РМЖ II-III стадии

получали схемы лечения с трастузумабом, добавленным к доксорубину и циклофосфамиду AC-T (AC-TH) или к доцетакселу и карбоплатину (DCbH). Данные показали улучшение частоты патологического полного ответа при добавлении пертузумаба к трастузумабу в неоадьювантной терапии. Введение двойных агентов HER2 (HP) в неоадьювантной терапии теперь является стандартом для пациентов с HER2-положительным раком молочной железы II-III стадии [14, 15]. Исследование APHINITY продемонстрировало небольшое, но статистически значимое преимущество адьювантной терапии на основе HP по сравнению с терапией на основе трастузумаба в течение одного года [16].

1.4 Методы лучевой диагностики рака молочной железы

Маммография признана основным скрининговым методом для раннего выявления рака молочной железы. В рамках организованного скрининга, действующего в большинстве стран мира с середины 2000-х годов, это исследование рекомендуется проводить женщинам в возрасте 50–69 лет с регулярностью один раз в два года. Для пациенток моложе 40 лет, не входящих в группу повышенного риска, рутинная маммография не показана. Несмотря на высокую чувствительность (по разным данным, 90–95%), метод имеет существенный недостаток – склонность к гипердиагностике, которая, по оценкам, затрагивает примерно треть всех выявленных случаев РМЖ [53]. Кроме того, более 75% образований, обнаруживаемых при маммографии, в последующем верифицируются как доброкачественные [54]. Тем не менее, на сегодняшний день маммография остается наиболее эффективным инструментом для доклинической диагностики РМЖ.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез представляет собой безопасную и неинвазивную методику, не связанную с ионизирующим излучением. В диагностическом алгоритме УЗИ преимущественно играет вспомогательную роль, дополняя данные маммографии, а также служит для точного наведения при проведении биопсии подозрительных образований. К

основным ограничениям метода относятся его низкая специфичность и значительная зависимость от квалификации оператора. Чувствительность УЗИ в самостоятельном обнаружении опухолей относительно невысока и составляет, по данным литературы, около 36% [55]. Наибольшая эффективность ультразвукографии демонстрируется при дифференциальной диагностике кистозных и солидных образований, оценке изменений в предоперационном периоде и при динамическом наблюдении. УЗИ является ценным инструментом для обследования молодых женщин с высокой плотностью ткани молочной железы, а также пациенток из групп высокого риска [56].

Магнитно-резонансная томография – это неинвазивный и безопасный метод, в основе которого не лежит использование ионизирующей радиации. В рутинной практике МРТ, как правило, применяется в качестве дополнительного метода после маммографии, существенно повышая detectability (выявляемость) злокачественных процессов [57]. При использовании внутривенного контрастного усиления (динамическая контрастная МРТ) метод приобретает черты инвазивности, однако это позволяет достичь уровня чувствительности до 88%. Ключевое преимущество МРТ – unparalleled (непревзойденная) точность визуализации мягких тканей, недостижимая для других методов лучевой диагностики. Наличие наследственных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у молодых пациенток является одним из основных показаний для проведения МРТ молочных желез в рамках программ мониторинга [58, 59].

Чувствительность МРТ молочных желез с контрастным усилением (на основе гадолиния) достигает 88–95%, что значительно превосходит маммографию (70–85%) и УЗИ (75–90%) в выявлении инвазивного рака, особенно при плотной паренхиме [17]. Однако специфичность метода остается умеренной (70–80%), что обусловлено гиперваскуляризацией как злокачественных, так и доброкачественных образований. Ложноположительные результаты чаще всего связаны с интенсивным накоплением контрастного препарата при фиброаденомах (20–30% случаев), очаговых формах мастита, а также в послеоперационных изменениях [17].

Ключевое преимущество контрастной МРТ – возможность динамической оценки васкуляризации опухоли (с помощью кривых «усиление-вымывание») и визуализации структур размером менее 5 мм, включая внутривенные компоненты и микрокальцинаты, которые не определяются при маммографии [18]. Для повышения специфичности применяются дополнительные протоколы, такие как диффузионно-взвешенная визуализация (ДВИ), оценивающая клеточную плотность, или спектроскопия, анализирующая метаболиты опухоли [19].

1.5 ПЭТ/КТ в диагностике рака молочной железы

Позитронно-эмиссионный томограф (ПЭТ) был разработан в середине 1970-х годов, и первоначальное применение было направлено на исследования сердца и головного мозга [20]. Однако широкое применение ПЭТ в клинической практике началось только в 2000 году после двух важных событий: создания коммерческого производства и распространения аналога глюкозы, 2-[¹⁸F]фтор-2-дезоксид-глюкозы (ФДГ), и разработку аппаратуры, позволяющей объединить ПЭТ с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [21]. За последние годы из более чем 2000000 ПЭТ/КТ исследований, проведенных по всему миру в год, 98% приходилось на оценку онкологических заболеваний. ПЭТ/КТ все еще остается недостаточно изученным и бурно развивающимся методом. Несмотря на широкое распространение метода в ядерной медицине, а также в онкологии, полное понимание возможностей и ограничений ПЭТ/КТ среди врачей общей практики и терапевтов остается на сравнительно низком уровне [22].

ПЭТ представляет собой радионуклидный метод визуализации, в основе которого лежит внутривенное введение биологически активного соединения, меченного позитрон-излучающим радиофармпрепаратом (РФП) с ультракоротким периодом полураспада. Используемые в ПЭТ РФП испускают позитроны, которые, проходя небольшое расстояние в тканях, аннигилируют при столкновении с электронами. Результатом этого процесса является образование

двух гамма-квантов (фотонов), разлетающихся в практически противоположных направлениях (под углом $\sim 180^\circ$). Именно эти парные кванты, регистрируемые детекторами ПЭТ-сканера в режиме совпадений (coincidence detection), и формируют первичные данные для последующей реконструкции изображения [23].

Функционирование ПЭТ-сканера направлено на создание серии изображений в ортогональных проекциях путем регистрации аннигиляционных гамма-квантов. Этот подход предоставляет не только визуальную, но и количественную информацию, отражающую как физиологические процессы, так и морфологические особенности исследуемых тканей [23]. Ее ключевое преимущество заключается в возможности совмещения данных, полученных при сканировании: детализированных анатомических срезов от КТ и функциональных ПЭТ-изображений, отображающих метаболическую активность тканей на клеточном уровне. Такой синтез позволяет проводить не только визуальную (структурную) оценку выявленных изменений, но и их качественный, а также полуколичественный анализ (например, расчет стандартизированного уровня накопления SUV_{max}), что значительно повышает точность диагностики и стадирования онкологических заболеваний [23].

1.6 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при раке молочной железы

^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ) – это аналог глюкозы, который транспортируется переносчиками в клетки и фосфорилируется гексокиназой [23]. Во время первых ферментативных реакций в клетках ФДГ метаболизируется тем же путем, что и глюкоза, но поскольку у ФДГ отсутствует гидроксильная группа в положении С-2, она не вступает в дальнейшие химические реакции и физически удерживается в опухолевых клетках [23]. Фундаментом для применения ^{18}F -ФДГ в онкологии служит феномен повышенного поглощения глюкозы злокачественными клетками, известный как «эффект Варбурга». Данный метаболический сдвиг обусловлен усиленной экспрессией транспортера глюкозы

GLUT-1, а также повышенной активностью ключевых ферментов гликолиза, таких как гексокиназа и фосфофруктокиназа, по сравнению с доброкачественными клетками [24]. Эта интенсивная гликолитическая активность обеспечивает контрастное изображение опухолевых очагов при проведении ПЭТ. В клинической практике при РМЖ метод ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ находит применение для решения широкого круга задач: стадирования заболевания, оценки ответа на терапию, прогнозирования исхода, планирования полей облучения и диагностики рецидивов.

Несмотря на высокую диагностическую ценность, использование ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для первичного выявления РМЖ имеет ряд существенных ограничений. К ним относятся высокая стоимость исследования и недостаточная чувствительность в визуализации новообразований малого размера (< 5 мм), обусловленная физическими пределами пространственного разрешения метода. В связи с этим, в соответствии с современными рекомендациями NCCN и SNMMI, ПЭТ/КТ не рассматривается в качестве рутинного скринингового инструмента для ранней диагностики РМЖ [25].

Диагностическая точность метода (чувствительность и специфичность) демонстрирует значительную вариабельность (48–96% и 73–100% соответственно), находясь в прямой зависимости от гистологического подтипа и объема опухолевой массы [26–28]. Показано, что метод обладает высокой чувствительностью (свыше 90%) при оценке крупных пальпируемых первичных опухолей [24]. В то же время, его чувствительность для обнаружения образований размером менее 1 см не превышает 50% [69]. Уровень накопления РФП также коррелирует с биологическими характеристиками опухоли: хорошо дифференцированные РЭ-позитивные новообразования аккумулируют 18F-ФДГ менее интенсивно, тогда как инвазивные карциномы демонстрируют более высокий SUV_{max} по сравнению с протоковой карциномой *in situ* (DCIS) [26, 27, 29]. Внутри люминальной группы подтип А ассоциирован с большей гликолитической активностью, нежели подтип В [30].

Ключевым лимитирующим фактором является неспецифичность ^{18}F -ФДГ. РФП активно накапливается не только в опухолевой ткани, но и в очагах воспаления, а также в ряде доброкачественных процессов (фиброаденома, гранулематозный мастит, фиброзно-кистозная мастопатия), что приводит к ложноположительным результатам и снижению специфичности [60]. Дополнительным осложнением является физиологическое накопление препарата в структурах головного мозга и мышечной ткани, что может затруднять интерпретацию данных [31].

Для повышения специфичности метода авторы предложили двухвременную визуализацию, то есть получение второй серии ПЭТ-изображений, сфокусированных на ткани молочной железы примерно через 2 часа после инъекции ^{18}F -ФДГ [24]. Накопление ^{18}F -ФДГ со временем возрастает в опухолевых образованиях, в то время как большинство воспалительных изменений демонстрируют или снижение или стабилизацию фиксации РФЛП. Современные ПЭТ/КТ – томографы обладают улучшенной чувствительностью, что позволяет проводить исследования спустя 5-6 периодов полураспада РФЛП. Поэтому возможно проводить исследования спустя 120 минут после введения РФЛП, что потенциально может улучшить специфичность в визуализации опухолевых образований [74]. Однако двухвременная визуализация требует много времени, и требуются крупные исследования для достоверной оценки метода [68].

Стадирование. Оценка распространенности процесса на этапе первичного обследования является критически важной для выбора верной терапевтической тактики. Исследования, изучающие диагностическую эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на этапе первичного обследования, продемонстрировали, что метод имеет дополнительное преимущество в обнаружении метастатического поражения лимфоузлов вне подмышечной области (подключичные, надключичные и внутренние грудные), а также отдаленного метастатического поражения [68]. Дополнительные данные, полученные с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, могут привести к изменению стадии заболевания у 25% пациентов с РМЖ [71, 74, 76]. Тем не менее, место ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на этапе первичного

обследования остается дискуссионным [68]. Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) от 2024 года целесообразно проведение ПЭТ/КТ при IB – IV стадиях опухолевого процесса или когда стандартные методы обследования неоднозначны [69]. Также в рекомендациях указано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ можно проводить вместо, а не в дополнение к отдельным традиционным методам визуализации, может использоваться для оценки раннего метаболического ответа при метастатическом раке молочной железы, особенно при трижды негативном и HER2 + подтипах, и возможно рекомендовать для определения очага, наиболее подходящего для биопсии или для улучшения планирования радиотерапии [69].

Оценка подмышечных лимфатических узлов. Определение метастатического поражения лимфоузлов является крайне важным в планировании лечения РМЖ. Метаанализ и систематический обзор 25 исследований, определяющих эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при сравнении с биопсией сторожевого лимфатического узла (БСЛУ), продемонстрировали, что эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ уступает БСЛУ [24].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не является альтернативой БСЛУ из-за невозможности обнаружить метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов на начальном этапе или микрометастазы [67]. Таким образом, из-за ограниченной чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, БСЛУ по-прежнему остается методом выбора для диагностики поражения подмышечных лимфоузлов [68].

Оценка отдаленных метастазов. Установлено, что по мере повышения стадии РМЖ увеличивается вероятность отделенного метастатического поражения [75]. Хотя ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ малоэффективно по сравнению с маммографией, УЗИ, МРТ молочных желез при ранней диагностике заболевания, но на более поздних стадиях опухолевого процесса метод становится более ценным, особенно для выявления отдаленных метастазов [25].

При III стадии РМЖ выявляется наиболее высокая частота обнаружения метастатического поражения лимфоузлов, кроме подмышечных, а также

отделенных очагов на этапе первичного обследования [72]. Обнаружение ранее не выявленных отдаленных метастазов играет важную роль в терапевтической стратегии, повышая стадию заболевания у пациентов до IV [26]. У пациентов с IIВ стадией по данным маммографии, УЗИ или МРТ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ имеет более низкую эффективность в выявлении отдаленных метастазов или повышения стадии процесса [78]. Случаи повышения стадии заболевания I и IIА очень низкие, и проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в таких ситуациях не целесообразно [69].

В метаанализе из восьми исследований ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (суммарно 748 пациентов) Хонг и др. сообщают о чувствительности 96% и специфичности 95% при выявлении отдаленных метастазов РМЖ [27]. Другие исследователи сообщили о чувствительности 99% и специфичности 95% в метаанализе шести исследований (609 пациентов) [68].

Кости являются наиболее распространенной локализацией отдаленного опухолевого поражения при РМЖ, составляя до 65% пациентов с отдаленными метастазами [75]. Благодаря своей высокой чувствительности и доступности скинтиграфия костей остается стандартной процедурой для диагностики костных метастазов при РМЖ [28]. Хотя ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ превосходит КТ или скинтиграфию при выявлении литических и смешанных костных очагов, а также инфильтрации костного мозга, однако, менее чувствительно в диагностике бластических очагов [26,28,29]. Поэтому в отдельных клинических ситуациях возможно выполнение сканирования костей даже после проведенного ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [69]. В метаанализе из семи исследований Ронг и др. сравнили сканирование костей и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (всего 668 пациентов), ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ превзошла скинтиграфию костей с чувствительностью 93% и специфичностью 99%, тогда как скинтиграфия костей имела чувствительность 81% и специфичность 96% соответственно [29]. Недавнее исследование, сравнивающее ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и стандартные методы обследования у 74 пациентов с ER + РМЖ I-II стадии, продемонстрировало, что стадирование по данным ПЭТ было неверным в 22,9% случаев [30]. Поэтому тщательная оценка

КТ части исследования имеет важное значение, особенно когда патологическая гликолитическая активность ФДГ не выявлена [30].

Стоит отметить, что существуют изменения, приводящие к ложноположительному повышенному накоплению РФЛП, например: активация костного мозга колониестимулирующими факторами, болезнь Педжета, переломы, аваскулярный некроз, ятрогенные повреждения, доброкачественные новообразования, системные воспалительные заболевания и иные [71]. В связи с этим требуется тщательная и комплексная оценка результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в корреляции с анамнезом, оценкой распределения накопления ФДГ и КТ изображений [71].

ПЭТ обладает низкой чувствительностью для выявления очагов в легких размерами менее 5 мм из-за эффекта частичного объема и артефактов от дыхательных движений [31]. Преимущество гибридного ПЭТ/КТ-исследования заключается в том, что очаги малых размеров, которые не накапливают РФЛП, могут быть обнаружены по данным КТ, хотя отмечено, что КТ со свободным дыханием, полученная во время гибридного ПЭТ/КТ, менее эффективна, чем стандартная диагностическая КТ с задержкой дыхания [77]. Более того, ФДГ не является туморотропным РФЛП и также накапливается в воспалительных процессах, таких как туберкулез и саркоидоз [25].

Прогноз. По ряду данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ имеет дополнительное преимущество по – сравнению с методами традиционной визуализации в рамках прогностической стратификации первичного опухолевого поражения [68]. Высокие значения SUVmax до лечения коррелируют с агрессивностью опухоли и худшим прогнозом, в том числе с более высокой вероятностью рецидива заболевания [68]. Кроме того, высокие значения SUVmax коррелируют с размером опухоли, клинической стадией, более агрессивным молекулярным подтипом и уровнем Ki-67 [32]. Также снижения уровня показателей SUVmax после химиотерапии предсказывает лучшую общую выживаемость, при сравнении с постоянным повышенным накоплением РФЛП [70].

Оценка ответа на лечение. Зачастую для оценки динамики на фоне лечения используется КТ трех зон [33]. Однако ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявить повышенную метаболическую активность в опухолевой ткани ранее, чем изменятся размеры по КТ. Подобные изменения могут наблюдаться на фоне таргетной терапии [84].

Для эндокринной терапии увеличение уровня накопления ФДГ опухолью через 7–10 дней после начала лечения является предиктором хорошего ответа. Это явление можно объяснить тем фактом, что эндокринная терапия имеет начальные агонистические паттерны до того, как доминируют антагонистические эффекты [84].

Исторически неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) применялась для уменьшения размера опухоли и улучшения эффективности хирургического лечения при местнораспространенном и нерезектабельном РМЖ. Однако в последнее время роль НАХТ изменилась и включает в себя пациентов с ранней стадией резектабельного рака молочной железы, чтобы улучшить возможность сохранения молочной железы или избежать подмышечной лимфодиссекции [34]. По данным исследователей выявлена корреляция между ранними изменениями показателей SUV_{max} и ответом на проводимую НАХТ по данным гистологического исследования [35]. Zucchini и др. оценили метаболические изменения с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после проведенной НАХТ у 60 пациентов с ранним или местно-распространенным РМЖ, продемонстрировав, что раннее отсутствие метаболического ответа коррелировало с плохим прогнозом у РЭ-положительных/HER2-отрицательных пациентов [35]. В обзорной статье, включающей 745 пациентов в 15 исследованиях, были продемонстрированы показатели чувствительности 80,5% и специфичности 78,8% соответственно в рамках дифференцировки пациентов с ответом и отсутствием эффективности НАХТ после 1 или 2 курсов [31]. Исследования продемонстрировали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ превосходит КТ и сцинтиграфию костей в оценке ответа костных метастазов на лечение [71].

Оценка повышения уровня фиксации РФП при сканировании костей также не всегда отражает динамику на фоне проводимого лечения, т.к. может быть обусловлено или появлением новых очагов или репаративными процессами [28]. Эта «вспышка» на фоне нарастания бластического компонента может сохраняться в течение нескольких месяцев [36]. Метаболическая вспышка может проявляться и при выполнении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, которая характеризуется повышением фиксации РФЛП в первые 1-2 недели после начала терапии. Существуют данные, что подобные изменения не будут визуализироваться спустя несколько месяцев после начала терапии [67]. Отмечается, что метаболическая вспышка при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может свидетельствовать о лучшем ответе на будущую терапию [37].

Однако в настоящее время нет единого мнения относительно оптимальных метаболических параметров и времени проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для мониторинга ответа костных метастазов на проводимую терапию [69].

Оптимальное время проведения ПЭТ/КТ зависит от фенотипа опухоли и терапевтических схем [69].

В систематическом обзоре 2019 года оценивался ответ на системную терапию первой или второй линии у пациентов с метастатическим РМЖ. Авторы выделили одно исследование, в котором сравнивали использование RECIST 1.1 и PERCIST и продемонстрировали, что в 40% отмечалась ответ на терапию по данным PERCIST, и противоположные результаты по данным RECIST 1.1. Метаболическая оценка с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть лучшим предиктором как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости, чем КТ у пациентов с метастатическим РМЖ. Несмотря на обширную литературу по использованию (полу)количественных параметров ПЭТ в онкологии, конкретные исследования и апробированные критерии по оценке изменений отсутствуют, что требует дальнейшего изучения [69].

1.7 ^{18}F -ФЭС, историческая сводка

На протяжении более столетия было известно, что эстрогены, вырабатываемые яичниками, оказывают заметное стимулирующее воздействие на матку и ткань молочной железы. Фактически, еще в 1896 году было показано, что овариэктомия может использоваться для лечения рака молочной железы [38]. Только в начале 1960-х годов в связи с синтезом [3H] эстрадиола и [3H] гексэстрола с высокой молярной активностью, было обнаружено специфическое взаимодействие с тканями матки крыс и овец [88]. Вскоре после этого было выявлено, что связывание обусловлено растворимым белком [89], который являлся долгожданным рецептором эстрогена.

В начале 1970-х годов было обнаружено, что возможно применять аналоги эстрогена с высокой молярной активностью для визуализации РЭ в опухолях молочной железы с помощью гамма-сцинтиграфии. В то время эндокринная терапия включала овариэктомию (иногда даже адреналэктомию или гипофизэктомию), терапевтические операции, которые начались в 1890-х годах [36]. Однако подобные хирургические методы обеспечивали благоприятные результаты только примерно у 35% пациентов [90]. В 1970-х годах был синтезирован антиэстроген – тамоксифен, первый таргетный препарат в онкологии, который смог заменить хирургическую овариэктомию [90].

Таким образом, настали времена для разработки новых диагностических или прогностических методов для улучшения отбора пациентов, которым может быть полезна эндокринная терапия [91].

В 1988 году в журнале «Radiology» были опубликованы первые ПЭТ-изображения РЭ-позитивных опухолей молочной железы у женщин [92]. Одно из изображений, представленное до публикации на национальном собрании Общества ядерной медицины 1987 года, было оценено как «Изображение года» [93]. Поскольку это было первое ПЭТ-изображение, позволяющее визуализировать рецептор, оно представляло собой важную веху в дальнейшей разработке туморотропных РФЛП [91].

Начиная с 1988 года авторы [91] опубликовали серию клинических исследований по ПЭТ/КТ с: было продемонстрировано, удельное поглощение ФЭС (% введенной дозы/грамм) количественно коррелирует с рецепторным статусом по данным ИГХ [4,5].

Впоследствии было выявлено, что накопление ^{18}F -ФЭС при рецидивирующем метастатическом процессе коррелирует с радиометрическими данными РЭ в первичной опухоли, с различиями, аналогичными между результатами при [91] повторных биопсиях первичного и метастатических очагов. Впервые в России клинические случаи посвященные применению ^{18}F -ФЭС были опубликованы сотрудниками НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина в 2017-2018 годах [4, 5].

1.8 Особенности применения ^{18}F -ФЭС в клинической практике

Биораспределение ^{18}F -фторэстрадиола (^{18}F -ФЭС) детерминировано уровнем экспрессии функциональных рецепторов эстрогена (РЭ) как в физиологических, так и в опухолевых тканях [15]. Метаболические пути данного РФП сходны с эндогенным эстрадиолом. Характерной особенностью его физиологического распределения у человека и лабораторных животных является первичное накопление в печени, где он подвергается биотрансформации с образованием полярных конъюгатов (сульфатов и глюкуронидов) с последующим выделением с желчью. Благодаря феномену энтерогепатической циркуляции, основная часть введенной активности (около 93%) экскретируется через мочевыводящую систему, и лишь незначительная доля (приблизительно 7%) – через желудочно-кишечный тракт [15, 45].

После болюсного внутривенного введения ^{18}F -ФЭС сканирование рекомендуется проводить в интервале от 20 до 120 минут. Данный временной окон оптимален, поскольку пиковая концентрация РФП в плазме крови достигается в течение первых 10–20 минут и остается на стабильном плато на протяжении последующих двух часов [94]. Стандартная практика предполагает

начало сканирования через 60 ± 10 минут после инъекции. Подготовка пациента не требует соблюдения голодного режима, а также не ограничивает вербальную и двигательную активность. Для минимизации артефактов, обусловленных высокой физиологической радиоактивностью мочи в мочевом пузыре, применяется гидратационный режим: пациенту предлагается выпить 1 литр воды до исследования и 0,5 литра – после введения РФП.

Дозировка вводимой активности рассчитывается индивидуально, с учетом модели ПЭТ-сканера и массы тела пациента. Согласно данным Venema et al., стандартная активность составляет в среднем 200 МБк [15]. Это согласуется с результатами других исследований: в работе Liu C. et al. средняя доза достигала 222 МБк [19], а в исследовании Seenu V. et al. – 185 МБк [22].

Липофильная природа ^{18}F -ФЭС обуславливает его фармакокинетику. У пациентов с повышенной массой жировой ткани может наблюдаться сниженное накопление РФП в опухолевых очагах вследствие более широкого распределения препарата в организме [15]. При этом, как показали Peterson et al., концентрация эндогенного эстрадиола в плазме (в том числе > 30 пг/мл) не оказывает значимого влияния на уровень захвата ^{18}F -ФЭС у пациенток в пременопаузе [95].

Подобно натуральному эстрадиолу, ^{18}F -ФЭС циркулирует в крови в состоянии, связанном с белками плазмы: примерно 45% препарата прочно связывается с гликопротеином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), а остальная часть – с альбумином. Процент связывания с ГСПГ варьируется и зависит от его концентрации в плазме [96].

Критическим фактором, влияющим на результаты исследования, является предшествующая гормональная терапия. Антагонисты РЭ, такие как фулвестрант, блокируют сайт связывания рецептора, что препятствует накоплению РФП. Рекомендуется отмена таких препаратов не менее чем за 5 недель до сканирования. Однако, учитывая длительный период полувыведения фулвестранта (около 40 дней) и его механизм действия, заключающийся не только в блокировке, но и в деградации РЭ, может потребоваться более продолжительный период отмены, что зачастую клинически невыполнимо [97]. В

отличие от антагонистов, ингибиторы ароматазы не взаимодействуют напрямую с РЭ и, следовательно, не мешают накоплению ^{18}F -ФЭС. Более того, подавление синтеза эндогенных эстрогенов под их действием теоретически может даже усиливать захват РФП опухолевой тканью [97].

Важным диагностическим ограничением метода является интенсивное физиологическое накопление ^{18}F -ФЭС в паренхиме печени, что существенно снижает его чувствительность при выявлении метастатических очагов в этом органе.

В анализе, проведенном на 91 пациенте, Glaudemans AWJM, et al. [45] продемонстрировали, что поглощение ^{18}F -ФЭС в метастазах различается в зависимости от их локализации. Более низкое накопление РФЛП было обнаружено в легких и метастазах в головном мозге, в сравнении с вторичным поражением костей или лимфатических узлов [98].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть полезен для диагностики злокачественных новообразований с высоким уровнем РЭ, таких как саркома стромы эндометрия [99], рак желудка [100] и рак предстательной железы [101], менингиомы [102].

Kumar M, et al. [103] рассматривали влияние гена рецептора эстрогена альфа (ESR1) мутации в аминокислотном остатке тирозина (Y) 537 и пришли к выводу, что потенциальная диагностическая ценность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС будет одинаково высокой для пациентов с активирующими мутациями ESR1 и без них.

1.9 Сравнение ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФЭС

В современной клинической практике ПЭТ с ^{18}F -ФДГ остается наиболее распространенным методом радионуклидной диагностики, применяемым для стадирования, оценки эффективности терапии, выявления прогрессирования и рецидивов злокачественных новообразований [69, 104, 105]. При раке молочной железы (РМЖ) методика используется преимущественно для обнаружения метастазов и верификации рецидива местно-распространенных форм заболевания [106, 107]. Однако диагностическая ценность метода ограничена низкой

специфичностью ^{18}F -ФДГ, который активно накапливается не только в злокачественных, но и в доброкачественных образованиях, а также в очагах воспаления, что приводит к ложноположительным результатам и затрудняет дифференциальную диагностику [108, 109].

Согласно мета-анализу Venema et al., включившему более 20 исследований, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС демонстрирует особую диагностическую ценность в сложных клинических случаях, когда традиционные методы визуализации недостаточно информативны, а выполнение биопсии проблематично [15]. Особенно актуально применение данного метода при инвазивной лобулярной карциноме, для которой характерен диффузный тип роста вследствие потери E-кадгерина, что значительно снижает ее детектируемость стандартными методами визуализации [110]. Низкий уровень накопления ^{18}F -ФДГ при лобулярном РМЖ по сравнению с протоковым и гормонально-негативным подтипами дополнительно ограничивает информативность стандартной ПЭТ/КТ [101].

Ключевым преимуществом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является возможность оценки гетерогенности экспрессии эстрогеновых рецепторов (РЭ) как в первичном очаге, так и в метастазах при тотальном сканировании тела [59]. Согласно анализу четырех клинических исследований, представленному Venema et al., метод демонстрирует исключительно высокую специфичность (98%) и высокую чувствительность (84%) у пациентов с РЭ-позитивным РМЖ [15].

Результаты сравнительных исследований диагностической ценности ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ варьируют в зависимости от клинической ситуации. В исследовании Liu S. et al. с участием 19 пациентов с первично диагностированным РЭ-позитивным РМЖ было проанализировано 238 очагов. Очаговое патологическое накопление РФП отмечалось в 216 участках при использовании ^{18}F -ФЭС и в 197 участках при использовании ^{18}F -ФДГ, что соответствовало чувствительности 90,8% и 82,8% соответственно. Важно отметить, что добавление ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС к стандартному обследованию привело к изменению тактики лечения у 26,3% пациентов [19].

В противоположность этим данным, исследование Chae S.Y. et al., включившее 46 пациентов с рецидивом РМЖ, показало несколько иную картину: чувствительность ^{18}F -ФЭС составила 71,1% (32/45) против 80,0% (36/45) для ^{18}F -ФДГ. При этом у пациента с доброкачественным образованием было зафиксировано отсутствие накопления ^{18}F -ФЭС на фоне гиперфиксации ^{18}F -ФДГ. Авторы отмечают, что чувствительность ^{18}F -ФЭС у пациентов с рецидивом РЭ-позитивного РМЖ была сравнима или ниже, чем у ^{18}F -ФДГ, в зависимости от используемого порогового значения SUVmax [20].

Интересно, что РЭ-позитивные, но ^{18}F -ФЭС-негативные опухоли могут представлять собой особую форму рака, устойчивую к эндокринной терапии [112, 113]. Кроме того, Peterson et al. сообщают о потенциальной полезности ^{18}F -ФЭС ПЭТ/КТ для прогнозирования экспрессии РЭ у мужчин с раком молочной железы, отмечая отсутствие существенных различий в средних значениях SUVmax между женщинами и мужчинами [114].

Seenu V. et al. предлагают рассматривать комбинацию ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и иммуногистохимического исследования в качестве "золотого стандарта" для определения статуса эстрогеновых рецепторов [22]. В их исследовании медиана SUVmax для РЭ-позитивных опухолей составляла 4,75, тогда как для РЭ-негативных опухолей средний SUVmax был 1,41. Авторы установили диагностический порог SUVmax $\geq 1,8$ для идентификации РЭ-позитивных новообразований, что обеспечило общую точность метода 91,66% [22].

1.10 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при РЭ+ и РЭ-

Мета-анализ, выполненный Laura Evangelista и соавт., подтвердил наличие выраженной корреляции между уровнем накопления ^{18}F -ФЭС при ПЭТ/КТ и экспрессией РЭ по данным иммуногистохимии (ИГХ). Согласно полученным данным, доля пациентов с положительным результатом ПЭТ/КТ составила 72% при использовании порога SUVmax $\geq 2,0$ и 63% – при пороге SUVmax $\geq 1,5$. Среди пациентов с отрицательными результатами (SUVmax $<2,0$ и $<1,5$)

отсутствие ответа на терапию наблюдалось у 68% и 55% пациентов соответственно, что позволяет классифицировать эти случаи как истинно-отрицательные. В то же время, положительный ответ на лечение был зафиксирован у 49% и 36% пациентов с уровнями накопления $SUV_{max} > 2,0$ и $> 1,5$ соответственно, что соответствует истинно-положительным результатам [115].

Сравнительный анализ диагностической эффективности различных пороговых значений SUV_{max} показал, что значение 2,0 обладает сопоставимой с порогом 1,5 чувствительностью в прогнозировании ответа на терапию (66,7% против 63,9%), однако существенно превосходит его по специфичности (62,1% против 28,6%) [115].

Seenu V. et al. обосновали возможность использования комбинации ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ИГХ в качестве «золотого стандарта» для определения гормонального статуса опухоли. В их исследовании медианные значения SUV_{max} составили 4,75 для РЭ-позитивных и 1,41 для РЭ-негативных новообразований. В качестве диагностического критерия РЭ-позитивности было предложено значение $SUV_{max} \geq 1,8$ [22].

Несмотря на существование международных рекомендаций, предполагающих использование порогового значения $SUV_{max} > 2,0$, в клинической практике необходимо учитывать такие факторы, как технические характеристики ПЭТ-сканеров, индивидуальные особенности пациентов (масса тела, уровень ГСПГ). В связи с этим оптимальная диагностическая стратегия должна включать как количественную оценку ($SUV_{max} > 2,0$), так и визуальный анализ томографических изображений.

Особый клинический интерес представляют случаи РЭ-позитивных по данным ИГХ, но ^{18}F -ФЭС-негативных опухолей. Согласно имеющимся данным, такие новообразования характеризуются неблагоприятным прогнозом и устойчивостью к эндокринной терапии [20,113,114]. Развитие резистентности может быть обусловлено как утратой рецепторов эстрогена, так и альтернативными механизмами активации сигнальных путей, включая лиганд-независимую активацию РЭ через перекрестное взаимодействие с рецепторами

EGFR и mTOR [112]. Важно отметить, что в случаях сохранения лиганд-связывающего домена рецептора, ^{18}F -ФЭС продолжает специфически связываться с РЭ [112]. Высокая специфичность ^{18}F -ФЭС подтверждается отсутствием его значимого накопления в доброкачественных образованиях и РЭ-негативных опухолях молочной железы. Совокупный анализ трех исследований продемонстрировал, что 51 из 52 гистологически доброкачественных или эстроген-негативных поражений были ^{18}F -ФЭС-отрицательными ($\text{SUV} < 1,0$), что соответствует специфичности 98% [114, 120, 121].

1.11 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в настоящее время

В недавно опубликованном практическом руководстве Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) от 2024 года по визуализации рецепторов эстрогена у пациентов с РМЖ [122] с применением ^{18}F -ФЭС сообщается о влиянии РФЛП на терапевтическую тактику и разработке возможных клинических ситуациях, в которых ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС будет наиболее эффективен. К таким относятся: оценка ткани, которая труднодоступна для биопсии или определение РЭ статуса опухолевой ткани, когда другие диагностические методы не дают однозначного ответа [122]. Также возможно применение в случае прогрессирования метастатического процесса при рассмотрении второй линии эндокринной терапии, на момент первичной диагностики метастатического рака молочной железы при рассмотрении гормональной терапии, или в случае оценки распространенности у пациентов с подозрением или известным рецидивирующим/метастатическим РМЖ [122].

Однако, в Российской Федерации ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС пока не применяется вне научных исследований и показания для применения метода в стадии разработки.

1.12 Иные РФЛП в молекулярной визуализации рака молочной железы

ПЭТ/КТ позволяет неинвазивно визуализировать биологические процессы в микросреде опухоли и идентифицировать молекулярные маркеры, экспрессирующийся при РМЖ, что способствует ранней диагностике и лучшему лечению онкологических больных. Разработаны различные РФЛП, позволяющие визуализировать активность метаболических процессов, пролиферацию клеток, гипоксию, РЭ и РП, HER2 рецептор, рецептор гастрин-высвобождающего пептида (GRPR), рецепторы хемокинов и белки активации фибробластов [68].

Белок активации фибробластов (ФАП, ФАП- α) – это трансмембранная сериновая протеаза II типа, которая воздействует на рецепторы и компоненты внеклеточного матрикса и играет важную роль в биологии опухолей [123]. Он принадлежит к семейству дипептидилпептидазы 4 с постпролиновой дипептидилпептидазной и эндопептидазной активностью [124]. Белок ФАП экспрессируется опухолевыми фибробластами (ОАФ), и его фиксация ассоциирована с высокой пролиферацией опухоли, снижением выживаемости и худшим прогнозом у онкологических больных [125]. ФАП сверхэкспрессируется в 90% всех эпителиальных карцином, в рубцовых тканях и в отдельных доброкачественных изменениях.

РФЛП на основе ФАП являются перспективными для визуализации ряда опухолевых заболеваний. Исследования продемонстрировали, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ позволяет эффективно визуализировать опухолевую ткань за счет высокой контрастности уровня опухоль/фон [126]. В одном из исследований отмечается, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ при РМЖ позволяет получить высококонтрастные изображения с очаговым накоплением РФЛП в опухолевых очагах и низкой фиксацией в нормальной ткани [127].

В исследовании Комека и соавторов, сравнивающих ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 20 пациенток с первичным и рецидивирующим РМЖ, ^{68}Ga -ФАПИ оказался более чувствительным РФЛП, чем ^{18}F -ФДГ (100% против 78,2%) при выявлении первичного опухолевого очага [128]. В другом

исследовании сообщалось, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ имеет преимущество в обнаружении как первичных, так и метастатических опухолевых очагов вследствие высокой чувствительности и повышенных значениях SUV_{max} [128].

В нашем центре ведется исследование ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ при РМЖ, однако, учитывая малый набор пациентов в настоящее время, высказываться об эффективности метода не представляется возможным.

Простат-специфический мембранный антиген (ПСМА) представляет собой интегральный мембранный белок, картированный на хромосоме 11q14, который экспрессируется аденокарциномой предстательной железы и в эндотелии сосудов опухолевой ткани [129]. В исследовании Сафедге и др. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-NBED-CC был проведен 19 пациентам с РМЖ, и был выявлен 81 очаг, из которых 84% были обнаружены по данным ПЭТ/КТ [130]. Исследователи Индрышак Н. и др. провели анализ данных 10 пациенток с трижды негативным раком, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 и с ^{18}F -ФДГ, и сообщают, что ^{18}F -ПСМА-1007 продемонстрировал значимый уровень фиксации в отдаленных метастазах, выше, чем при применении ^{18}F -ФДГ [131]. Ранее мы публиковали клинические случаи нашего опыта применения ^{18}F -ПСМА-1007 при трижды негативном РМЖ, однако, после немногочисленного набора пациентов мы пришли к выводу, что накопление РФЛП субоптимальное [132]. Требуется дальнейшие исследования для оценки эффективности ПЭТ/КТ с ПСМА – трейсерами при РМЖ, в т.ч. в ключе возможной радионуклидной терапии с применением ^{177}Lu -ПСМА.

Рецептор хемокина 4. CXCR4 – это 7-трансмембранный G-связанный рецептор, принадлежащий к семейству хемокиновых рецепторов, который экспрессируется различными клетками во время развития и после него. Его основная роль заключается в регуляции стволовых клеток и переноса кроветворных клеток в костный мозг и лимфоидные [126]. CXCR4 часто экспрессируется при инвазивном РМЖ и играет важную роль в метастатическом каскаде. Ваг и др. в своей публикации проанализировали данные 18 пациентов с РМЖ, которым было выполнено ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -Pentixafor и в 69% по данным ПЭТ/КТ был выявлен первичный опухолевый очаг, а также удалось обнаружить

5/5 метастазов [133]. Более высокая экспрессия CXCR4 наблюдается при тройном негативном подтипе РМЖ по сравнению с люминальными подтипами. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -Pentixafor может играть роль в отборе потенциальных кандидатов для терапии, нацеленной на CXCR4 [70].

Рецепторы прогестерона. ^{18}F -фторфуранилнорпрогестерон (^{18}F -FFNP) – аналог прогестерона, фиксирующийся в рецепторе, применяющийся при РМЖ [134]. ПЭТ/КТ с ^{18}F -FFNP может применяться для прогнозирования ответа на гормональную терапию [135]. В исследовании Дехдашти и соавторов продемонстрированы данные двух последовательных ПЭТ/КТ с ^{18}F -FFNP до и после однодневной провокации эстрадиолом у 43 пациенток [135]. У 28/43 пациенток (65%), которые ответили на терапию и наблюдались в течение 6 месяцев без прогрессирования процесса, по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -FFNP отмечалось увеличение уровня накопления РФЛП после провокационного теста. У остальных 15/43 пациенток отмечались противоположные результаты ПЭТ/КТ, а также было выявлено прогрессирование процесса в течение 6 месяцев [136]. Исследование продемонстрировало, что изменение уровня фиксации ^{18}F -FFNP в опухолевой ткани после введения эстрадиола является прогностическим фактором при эндокринной терапии у пациентов с РЭ-положительным РМЖ. Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{18}F -FFNP может играть роль в отборе потенциальных кандидатов для гормональной терапии [135].

Рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) является членом семейства рецепторов тирозинкиназы, которые играют важную роль в росте и выживании клеток [137]. Повышенная экспрессия рецептора HER2 отмечается примерно в 20–30 % случаев первичного РМЖ и зачастую связана с повышенным риском рецидива, отдаленными метастазами и более низкой выживаемостью [138]. Экспрессия HER2 при раке молочной железы оценивается с помощью (ИГХ), а флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) выявляет амплификацию гена HER2 в биопсийных образцах. Существует внутриопухолевая и межопухолевая гетерогенность уровня экспрессии HER2, однако, проведение гистологического исследования каждого опухолевого очага,

для выбора оптимальной терапевтической тактики, не всегда возможно. ПЭТ/КТ с мечеными моноклональными антителами (mAbs) может применяться для неинвазивной диагностики и количественной оценки опухолевой ткани во всем организме, прогнозирования эффективности таргетной терапии у отдельных пациентов [137]. Один из таких РФЛП, Трастузумаб, меченый ^{64}Cu или ^{89}Zr , фиксирующийся в опухолевой ткани с HER2 рецепторами [139]. Преимущества ПЭТ/КТ с $^{64}\text{Cu}/^{89}\text{Zr}$ – трастузумабом, в том, что исследование позволяет оценивать экспрессию HER2 во всем объеме опухоли и во всем организме, что коррелирует с ответом на терапию [140].

Соматостатиновые рецепторы (SSTR) по-разному экспрессируются в первичных опухолях РМЖ, и существует положительная корреляция между несколькими подтипами рецепторов (SSTR1, SSTR2 и SSTR4) и гормонозависимыми опухолями [141]. Нгуен и соавторы провели ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE и с ^{18}F -ФДГ 10 пациентам с РЭ+, РП+ и HER2- РМЖ и сравнили результаты с стандартными диагностическими методами (сканирование костей и КТ) [142]. Общая частота выявления опухолевых очагов с применением ^{68}Ga -DOTA-TATE была сопоставима с ^{18}F -ФДГ и с традиционной визуализацией. Однако ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE продемонстрировал более низкую частоту выявления висцеральных очагов по сравнению с ^{18}F -ФДГ [142]. Также ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE является методом выбора для диагностики нейроэндокринного рака молочной железы [142].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика больных. Распределение больных на группы

Настоящее ретро и проспективное исследование включает результаты диагностики 93 пациентов с люминальными подтипами рака молочной железы прошедших обследование в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2017 года по 2023 год.

Пациенты отбирались в исследовании при наличии гистологического подтвержденного люминального подтипа рака молочной железы. Все пациенты были разделены на 2 когорты в зависимости от клинической задачи: 1. на этапе первичного обследования или 2. для оценки метастатического процесса.

2.2 Методы обследования больных с люминальными подтипами рака молочной железы

ПЭТ/КТ-исследования проводились на аппарате Siemens Biograph mCT (Siemens, Германия). Протокол сканирования при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у всех пациентов выполнялся в объеме от темени до середины бедра, верхние конечностей подняты вверх, продолжительностью сканирования 3 минуты на одну «кровать», без внутривенного болюсного контрастного усиления и сканирования грудной клетки на вдохе. Средняя введенная радиоактивность ^{18}F -ФЭС составляла 200 ± 17 МБк.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от соблюдаемой диеты: с глюкозной нагрузкой (шоколадный батончик), голодание за 8 часов перед исследованием и без ограничений по диете.

После введения РФЛП, для ускорения выведения РФЛП по мочевыводящим путям и снижения фоновой радиоактивности, выполнялась пероральная гидратация в объеме 500 мл питьевой воды.

Объем протокола сканирования при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ также составлял от талии до середины бедра, верхние конечности подняты вверх, продолжительностью сканирования 3 минуты на одну «кровать». Однако, протокол дополнялся введением рентгеноконтрастного препарата в индивидуальном объеме, в зависимости от веса пациента и скоростью введения препарата 4мл/сек. Объем вводимой активности РФЛП рассчитывался относительно веса пациента – 5 МБк/кг. После введения РФЛП, для ускорения выведения РФЛП по мочевыводящим путям и снижения фоновой радиоактивности, выполнялась пероральная гидратация в объеме 500 мл питьевой воды.

Пациенты, которым проводилось ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ соблюдали низкоуглеводную диету за сутки перед исследованием. Исследования выполнялись натощак (не менее 10 часов голодания).

2.3 Синтез РФЛП

2.3.1 Синтез ^{18}F -ФДГ

В качестве мишенного вещества используют H_2^{18}O со степенью обогащения не менее 97%. Использование воды высокой степени обогащения позволяет увеличить радиохимический выход целевого продукта. Мишень циклотрона изготовлена из ниобия. Система загрузки мишенного вещества представляет собой шприцевой дозатор с электрическим приводом, продавливающий мишенное вещество по капилляру из ПТФЭ (внешний диаметр 1/16", внутренний диаметр 0,8 мм) до мишени циклотрона. Точность дозирования – 10 мкл.

Радионуклид ^{18}F получают по ядерной реакции $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ в мишени циклотрона при облучении мишенного вещества пучком протонов с энергией 18 МэВ. Образующийся радионуклид ^{18}F стабилизируется в форме фторид аниона $^{18}\text{F}^-$. Выход основной ядерной реакции составляет 80-120 мКи/мкА·ч.

Помимо основной ядерной реакции протекает также побочная реакция $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ (период полураспада ^{13}N составляет 9,96 мин) с участием кислорода ^{16}O воды H_2^{16}O . Формами стабилизации радионуклида ^{13}N являются аммиак $^{13}\text{NH}_3$, нитрат ион $^{13}\text{NO}_3^-$ и нитрит ион $^{13}\text{NO}_2^-$, образующиеся в различных соотношениях. Аммиак не имеет заряда, поэтому не сорбируется на QMA-картридже, а проходит во флакон для отработанной воды. Нитрат- и нитрит-ионы в силу малого периода полураспада ^{13}N не являются радионуклидными примесями препарата.

Время облучения мишенного вещества составляет 60-120 мин. Передачу облученного мишенного вещества, содержащего ^{18}F , в лабораторию синтеза РФЛП осуществляют по капилляру из ПТФЭ (внешний диаметр 1/16", внутренний диаметр 0,8 мм) ультрачистым гелием марки 6,0 (степень чистоты 99,9999 %). Мишенное вещество поступает в сосуд с дном V-образной формы, находящийся в дозкалибраторе. Время передачи мишенного вещества в лабораторию синтеза составляет около 3 минут.

Перенос радионуклида ^{18}F из мишенного вещества на ионообменную колонку QMA (сорбция). Метод отделения ^{18}F от облученной воды состоит в пропускании облученного мишенного вещества через анионообменную колонку QMA, содержащую 130 мг сильной анионообменной смолы в гидрокарбонатной форме. При этом фторид ^{18}F и оксоанионные формы ^{13}N удерживаются колонкой, а $^{13}\text{NH}_3$ не удерживается. Мишенное вещество после пропускания через анионообменную колонку поступает в стеклянный флакон объемом 100 мл, который опорожняют по мере заполнения (отработанное мишенное вещество после дозиметрического контроля утилизируется в канализацию).

Десорбция радионуклида с микроколонки осуществляется раствором межфазного катализатора криптофикс-2.2.2 (4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабицикло [8.8.8]гексакозан) и карбонат калия в смеси вода/ацетонитрил (50/50 об. %). При этом образуется комплекс $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ с высокой реакционной способностью, противоионом в котором служит ион калия (рисунок 1).

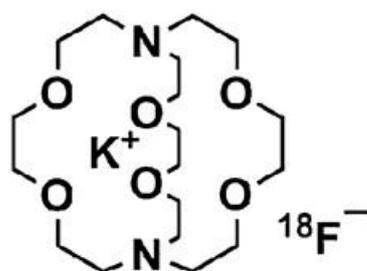
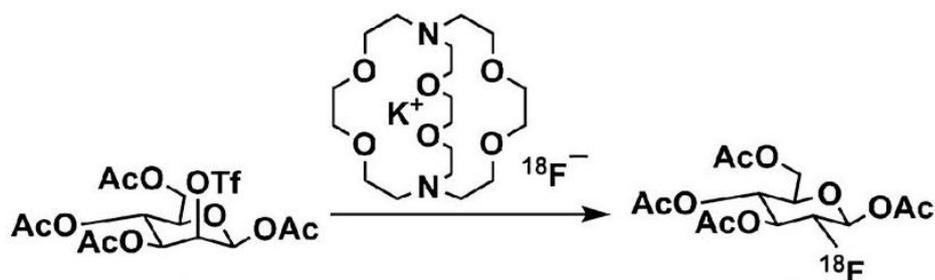


Рисунок 1 – Ион калия

Фторирование трифлата маннозы проходит по механизму S_N2 , поэтому наличие следов воды в реакционной смеси является критичным. Для удаления воды перед фторированием проводят азеотропную сушку реакционной смеси в течение 5-7 минут при температуре 85-110 °С. Процесс проходит в токе азота при одновременном вакуумировании реакционного сосуда. Отогнанные вода и ацетонитрил конденсируются в стеклянной емкости для сбора отходов.

На данной стадии происходит нуклеофильное замещение трифлата маннозы на ^{18}F по механизму S_N2 (с обращением конфигурации) (рисунок 2).

Рисунок 2 – Нуклеофильное замещение трифлата маннозы на ^{18}F по механизму S_N2

Продуктом реакции является 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-фтор- ^{18}F - β -D-глюкопираноза.

Реакция проходит в среде ацетонитрила при температуре 85-100 °С 6-8 минут. Загрузка трифлата маннозы составляет 20 мг (0,042 ммоль), объем ацетонитрила 1,8 мл.

После окончания фторирования проводят полную отгонку растворителя в токе азота. Отогнанный ацетонитрил конденсируется в стеклянной емкости для сбора отходов.

После полной отгонки растворителя в реакционный сосуд добавляют 1 мл 1 М раствора гидроксида натрия и проводят гидролиз при температуре 85-100 °С в течение 2-4 минут. Щелочной гидролиз реакционной смеси, содержащей 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-фтор- ^{18}F - β -D-глюкопиранозу и непрореагировавший трифлат маннозы, приводит к образованию целевого продукта – 2-фтор- ^{18}F -2-дезоксид-глюкозы (^{18}F -ФДГ), D-глюкозы, а также 2-фтор- ^{18}F -2-дезоксид-маннозы (^{18}F -ФДМ) – продукта эпимеризации ^{18}F -ФДГ в щелочной среде. Также возможно неполное протекание гидролиза, при котором сохраняются полностью ацетилированная глюкопираноза и образуются частично ацетилированные производные – моно-, ди- или триацетаты ^{18}F -ФДГ, которые являются радиохимическими примесями.

Схема образования целевого продукта (рисунок 3).

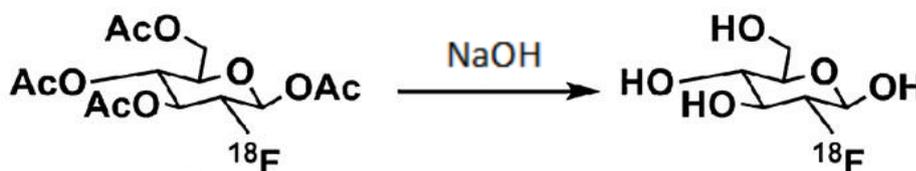


Рисунок 3 – Схема образования целевого продукта

После завершения гидролиза в реакционный сосуд добавляют воду для инъекций (10 мл, в 2 этапа) для полного смывания реакционной массы со стенок реакционного сосуда, после чего реакционную смесь передают на каскад микроколонок для очистки целевого продукта от примесей. Передача реакционной смеси на микроколонок происходит под действием давления азота.

Для очистки целевого продукта используют каскад микроколонок SCX – Alumina В – C18. Катионообменная колонка SCX задерживает катионы натрия и комплекс криптофикса с ионами калия $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^+$, Alumina В задерживает все

анионы (CH_3COO^- , CO_3^{2-} , Tf^- , $^{18}\text{F}^-$), а C18 задерживает полностью и частично ацетилированные производные ^{18}F -ФДГ.

После очистки от примесей раствор ^{18}F -ФДГ в воде для инъекций под действием давления азота поступает по капилляру в систему фасовки РФП Theodorico, где проходит через стерилизующий фильтр Millipore Millex-GS диаметром 25 мм с размером пор 220 нм, т. е. происходит фильтрующая стерилизация полупродукта.

После прохождения через стерилизующий фильтр стерильный раствор ^{18}F -ФДГ попадает в стеклянный стерильный флакон для сбора ^{18}F -ФДГ объемом 30 мл, находящийся в дозкалибраторе А автоматизированной системы фасовки РФЛП. Передача раствора ^{18}F -ФДГ с автоматизированного модуля синтеза в модуль фасовки с учетом очистки от примесей и стерилизации занимает около 3 мин.

Описанная технология позволяет получать готовый продукт с радиохимическим выходом до 75% (без корректировки на распад). Решающими факторами, влияющими на радиохимический выход целевого продукта, являются безводность используемого ацетонитрила и отсутствие примесей в трифлате маннозы.

2.3.2 Синтез ^{18}F -ФЭС

Технология производства ^{18}F -ФЭС базируется на широко распространенном методе стереоселективного фторирования циклического прекурсора – 3-О-метоксиметил-16,17-О-сульфурил-16-эпиэстриола (MMSE) с последующим кислотным гидролизом. Процесс начинается с получения радионуклида ^{18}F в мишени циклотрона посредством ядерной реакции $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$. Выделение и подготовка радионуклида включали сорбцию ^{18}F на QMA-картридж с последующим элюированием в реакционный сосуд раствором криптана Kryptofix 2.2.2 в смеси вода/ацетонитрил. Реакция фторирования предшественника проводилась в безводном ацетонитриле при температуре 120°C

в течение 10 минут. Последующий гидролиз осуществляли 2 М раствором соляной кислоты при аналогичных температурных условиях в течение 10 минут. Очистка конечного продукта выполнялась на системе полупрепаративной жидкостной хроматографии с использованием колонки C18 (250×10 мм) и элюентной системы этанол-вода (50:50). Время элюирования целевого соединения составляло приблизительно 14 минут. После хроматографической очистки препарат подвергали фильтрационной стерилизации и передавали в отделение фасовки.

Система контроля качества готового препарата включала комплексный анализ: определение радиохимической чистоты методами ВЭЖХ с УФ-детектированием и тонкослойной хроматографии, оценку радионуклидной чистоты методом гамма-спектрометрии с подтверждением периода полураспада, газохроматографический анализ содержания этанола и органических растворителей, количественное определение межфазного катализатора, измерение рН готового раствора.

Следует отметить, что тесты на стерильность и содержание бактериальных эндотоксинов относятся к категории отложенных исследований, результаты которых становятся доступны после истечения срока годности препарата, что соответствует стандартной практике для радиофармацевтических средств с коротким периодом полураспада.

2.4 Этапы ПЭТ/КТ сканирований

ПЭТ/КТ-исследования проводились на аппарате Biograph mCT-S40 4R (Siemens, ФРГ).

Исследования проводилось в несколько этапов:

1. Получение топограммы в качестве пробного снимка для правильного расположения пациента для спирального КТ- и ПЭТ-сканирования. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ, сила тока – 35 мА, толщина среза – 0,6 мм.

2. Получение серии спиральных КТ-реконструкций по полученной топограмме. Возможно выполнить реконструкцию КТ-сканирования с использованием, расширенной 78-сантиметровой зоны наблюдения (FoV). Данные КТ с расширенной зоной используются для более точной поправки на ослабление при ПЭТ, когда сканирование ПЭТ выполняется при опущенных руках пациента (вне обычной для КТ-зоны наблюдения) или при обследованиях тучных пациентов, не вмещающихся в 50-сантиметровую зону наблюдения КТ. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ, сила тока находилась в пределах 25-55 мА*с (устанавливается автоматически в соответствии с режимом CARE Dose4D, подстраивающим значение эффективной силы тока в зависимости от телосложения пациента), питч – 1.2, коллимация – 1.2 мм, толщина среза – 5.0 мм. Получены 2 реконструкции КТ, одна из которых в дальнейшем используется для поправки на ослабление при ПЭТ (AC CT WB, интервал реконструкции 3.0 мм), другая – для совмещения полученных КТ и ПЭТ (CT WB, интервал реконструкции 2.0 мм). Данные реконструкции позволяют также проводить дальнейшее КТ-сканирование с контрастным усилением.

3. Получение серии ПЭТ по проведенной серии КТ, используемой для поправки на ослабление при ПЭТ (PET WB UHD) и серии ПЭТ без поправки на ослабление (PET NAC).

4. Выполнение серий КТ PreMonitoring и Monitoring на срезе нисходящей грудной аорты. Это необходимо для отслеживания пикового значения плотности накопления контрастного вещества в артериальном русле. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ, сила тока 20 мА*с, толщина среза – 10.0 мм (единые для всех пациентов). Затем следует серия КТ с контрастным усилением (фаза диагностического сканирования) в необходимой фазе контрастного усиления при напряжении рентгеновской трубки в 120 кВ, силе тока в пределах 80-180 мА*с (также зависящей от пациента при режиме CARE Dose4D), питче 1.0, толщине среза 3.0 мм, коллимации 1.2 мм, интервале реконструкции в 2.0 мм.

5. Выполнение серии грудной клетки с задержкой дыхания. Получены 2 реконструкции для оценки структуры средостенья и оценки собственно легких (напряжение 120 кВ, сила тока в пределах 80-180 мА*с (режим CARE Dose4D), питч 1.2, толщина среза 1.5 мм, коллимация 0.6 мм, интервал реконструкции 1.5 мм с применением 2-х различных фильтров.

ПЭТ/КТ-исследования проводились на аппарате Discovery PET/CT 710 (GE Healthcare, США).

Исследование проводилось в несколько этапов:

1. Получение серии предварительного исследования для охвата всей области исследования (CT Scout). Она необходима для визуального подтверждения того, что пациент размещен на столе правильно, а также дает возможность установить графические параметры последующей процедуры ПЭТ и КТ, диапазоны сканирования и поле обзора отображения. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ, сила тока – 10 мА.

2. Получение серии КТ по размеченной области серии предварительного исследования. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ, сила тока – 120 мА*с, питч – 0.984. Реализуется в 2-х режимах: Axial (аксиальный, для пошагового прохода стола пациента при каждом цикле вращения трубки), необходимом для визуализации мелких структур тела и Helical (спиральный, для ускоренного проведения исследования и оптимизации лучевой нагрузки). После проведения получена реконструкция СТАС с интервалом реконструкции (толщиной спирали) в 5.0 мм и реконструкция WB Std с интервалом реконструкции в 1.25 мм.

3. Получение серии ПЭТ по проведенной серии КТ, используемой для поправки на ослабление при ПЭТ (PET WB MAC) и серии ПЭТ без поправки на ослабление (PET WB NAC).

4. Выполнение серий КТ PreMonitoring и Monitoring на срезе нисходящей грудной аорты. Это необходимо для отслеживания пикового значения плотности накопления контрастного вещества в артериальном русле. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ, сила тока 40 мА*с,

толщина среза – 1.25 мм. Затем следует серия КТ с контрастным усилением (фаза диагностического сканирования) в необходимой фазе контрастного усиления при напряжении рентгеновской трубки в 120 кВ, силе тока 380 мА*с, питче 0.984, толщине спирали 1.25 мм.

5. Выполнение серии ОГК (проведение КТ легких). Получены 2 реконструкции для оценки структуры средостенья и оценки собственно легких (напряжение 120 кВ, сила тока 260 мА*с, питч 0.984, толщина среза 1.25 мм, интервал реконструкции 1.25 мм с применением 2 различных фильтров.

Анализ и количественная оценка всех проводимых измерений осуществлялась на рабочей станции SyngoVia версии VB20A_HF08 с применением протокола MM Oncology, а также на рабочей станции GE AW VolumeShare 5 (4.6) с применением протокола 3 Planes Fused.

Вычисление SUV_{max} проводилось автоматически, с учетом формулы (1):

$$SUV = \frac{r}{(a'/w)}, \quad (1)$$

где

r – концентрация введенной активности РФП (кБк/мл), измеряемая ПЭТ сканером в области интереса (ROI), с учетом коррекции полураспада радиоактивного агента;

a'/w – вес пациента в граммах для оценки объема распределения РФП.

2.5 Статистическая обработка полученных данных

В соответствии с намеченными целью и задачами исследования, были определены следующие методы: теоретический анализ специализированной литературы, сбор анамнеза пациентов, измерение и качественная оценка полученных данных ПЭТ/КТ и КТ исследований, изучение медицинской документации, статистический анализ полученных данных.

Результаты всех исследований занесены в разработанный кодификатор, включающий сведения о возрасте и весе пациентов, дату исследования, объем вводимой активности РФЛП, ИГХ-статус опухоли, локализации и размерах выявленных новообразований, уровня накопления ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -ФДГ, а также иную диагностическую информацию касательно исследований.

Демографические, клинические характеристики клинического материала и результаты измерений изучаемых параметров заносились в базу данных, созданную в Microsoft Excel (Office 2010).

Для решения статистических задач использован комплект компьютерных программ Microsoft Excel 2010, пакет программ STATISTICA 14.0. и SPSS v. 29.

Для анализа и обработки полученных данных, применялись методы дескриптивной статистики (среднее, стандартное отклонение, медиана, квартили и т.п.), сравнительного анализа (U-критерия Mann-Whitney), корреляционного анализа методом комбинированного вероятностного теста Фишера и созданием графиков линейной регрессии. Достоверность различия качественных и количественных проявлений в основной и контрольной группах осуществляли с помощью тестов U-критерий Манна – Уитни и хи-квадрат Пирсона, соответственно, при уровне значимости $p \leq 0,05$. Значимость различий в средних значениях в экспериментальных данных с целью поиска зависимостей изучалась путем дисперсионного анализа (ANOVA, тест Brown–Forsythe). Для расчета чувствительности (SE) и специфичности (SP), а также положительной и отрицательной прогностической ценности (PPV и NPV, соответственно), были определены необходимые показатели: TP, FP, TN и FN. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность рассчитывались по формулам:

$$\begin{aligned} SE &= [TP / (TP + FN)] * 100 \\ SP &= [TN / (TN + FP)] * 100\% \\ PPV &= TP / (TP + FP) \\ NPV &= TN / (TN + FN) \end{aligned} \quad (2)$$

Степень взаимосвязи изучаемых показателей оценивалась при помощи корреляционного анализа по Пирсону.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 93 пациента.

I когорта пациентов с впервые выявленным РМЖ: 56 пациентов, 13 из которых имели отдаленные метастазы – M1 или метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения – N3c, 43 пациента без признаков отдаленного метастазирования.

II когорта пациентов с метастатическими очагами: 50 пациентов, 37 из них с подтвержденным прогрессированием заболевания на фоне лечения (в т.ч. рецидивы), 13 из них с первично-распространенным процессом.

Гистологическая верификация первичного опухолевого образования была проведена у всех пациентов из I когорты (100%). Во II группе иммуногистохимическое исследование метастатических очагов было проведено 30 из 50 пациентам (60%), у оставшихся 40% были предоставлены данные об ИГХ-статусе первичного опухолевого очага.

29 из 56 пациентов (51,79%) в когорте пациентов с первичным РМЖ также прошли ПЭТ/КТ исследование с ^{18}F -ФДГ. В когорте с рецидивом/прогрессированием РЭ+ РМЖ пациенты, которые прошли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФЭС, составили 48 из 50 человек (96%).

Средний возраст пациентов в когортах составил 60,1 и 61 год, соответственно.

В рамках разработки оптимальной методики проведения и оценки ПЭТ/КТ исследования с ^{18}F -ФЭС было проведено сравнение значений SUVmax у пациентов с различными режимами приема пищи перед исследованиями.

Пациенты были разделены на 3 группы:

- С повышенной углеводной нагрузкой непосредственно перед внутривенным введением РФЛП в виде шоколадного батончика (250 – 300 калорий с повышенным содержанием жира) – 20 человек.
- Голодание за 8 часов перед исследованием – 50 человек.
- Отсутствие диетических ограничений – 36 человек.

У 7 пациентов из подгруппы с голоданием были выявлены метастазы в печени, и они были исключены из анализа, чтобы избежать перекрестной фиксации РФЛП в опухолевом очаге и желчном пузыре/желчном протоке.

Также были исключены из анализа пациенты, которым была проведена холецистэктомия.

Дополнительно в группу с шоколадной нагрузкой включались пациенты, у которых по данным анамнеза не было диагноза сахарный диабет или толерантности к глюкозе.

Проводилась визуальная оценка распределения РФЛП во всем организме, а также оценка значений SUV_{max} в паренхиме печени и желчном пузыре.

По результатам нашего анализа уровень SUV_{max} в печени и в желчном пузыре существенно не изменялся в зависимости от группы и диеты. Медиана SUV_{max} = 16,231 [8,8 – 25] в паренхиме правой доли печени. Медиана SUV_{max} = 79 [45-121] в желчном пузыре.

3.1 I когорта пациентов с впервые выявленным РМЖ

3.1.1 Характеристики I когорты пациентов с впервые выявленным РМЖ

В I группу включались пациентки до хирургического лечения, в т.ч. при местно-распространенном процессе. Суммарно 56 пациентов, 13 из которых имели отдаленные метастазы – M1 или метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения – N3c, 43 пациента без признаков отдаленного метастазирования.

Включались пациенты до лечения (n=29), на фоне приема ингибиторов ароматазы (n=27).

Всем 56 пациентам было проведено ПЭТ/КТ исследование с ¹⁸F-ФЭС, из них 29 человек (51,79%) также прошли ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

Средний возраст пациенток в группе составил 60,6 лет.

Характеристики пациентов по данным ИГХ (подтипы, количество баллов рецепторов с оценкой по методу Allred, уровень Ki67 в процентах), а также стадии и TNM классификация представлены в таблицах 1-5.

Таблица 1 – Распределение по подтипам люминального РМЖ в I когорте пациентов с первые выявленным РМЖ

Подтип	Кол-во	%
А	22	39
В-	31	55
В+	3	5

Таблица 2 – Распределение баллов рецепторов эстрогена с оценкой по методу Allred у пациентов в I когорте с первые выявленным РМЖ

	Баллы	Кол-во	%
РЭ	6	4	7
	7	14	25
	8	38	68

Таблица 3 – Распределение баллов рецепторов прогестерона с оценкой по методу Allred у пациентов I когорте с первые выявленным РМЖ

	Баллы	Кол-во	%
РП	0	8	14
	4	5	9
	5	8	14
	6	8	14
	7	4	7
	8	23	21

Таблица 4 – Распределение уровня Ki67 в процентах у пациентов I когорте с первые выявленным РМЖ

	Диапазон	Кол-во	%
Ki67	0-20	22	40
	20-40	18	33
	50-60	8	14
	60-70	7	11
	70-80	1	2

Таблица 5 – Стадия РМЖ в I когорте пациентов с первые выявленным РМЖ

Т		N			M
		1	2	3	1
1	18 чел	2 чел	1 чел	1 чел	
2	25 чел	6 чел	2 чел		
3	2 чел	1 чел	1 чел		2 чел
4	9 чел	1 чел	2 чел	5 чел	6 чел

3.1.2 Уровень накопления SUV_{max} в первичном опухолевом очаге

При анализе значений SUV_{max} в I группе в первичном опухолевом очаге получены следующие данные: SUV_{max} <2,0 был выявлен у 6 пациентов. Со значениями SUV_{max} > 2,0 в опухолевом образовании молочной железы было выявлено 50 человек.

У 5/6 пациентов уровень SUV_{max} в первичном опухолевом очаге был менее 2,0.

В нашем исследовании медиана SUV_{max} в первичном опухолевом очаге = 3,10 [1,14-18,86].

Получены следующие значения чувствительности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭС при значении SUV_{max} > 2,0 в выявлении первичного опухолевого очага – 88%, специфичность 100%.

При значении SUV_{max} > 1,5 чувствительность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭС в выявлении первичного опухолевого очага – 96%, специфичность 100%.

3.1.3 Уровень накопления SUV_{max} в подмышечных лимфоузлах на стороне поражения

Накопление ¹⁸F-ФЭС, расцененное, как подозрительное в отношении метастатического поражения в подмышечных лимфоузлах на стороне поражения было выявлено у 24 пациенток (42,86%), медиана SUV_{max} = 2,14 [0,78-13,30].

При последующем проведении гистологического исследования опухолевые изменения в подмышечных лимфоузлах были подтверждены у 24/24 пациенток. У

8 пациенток с патологическим накоплением ^{18}F -ФЭС в регионарных лимфоузлах, морфологическое исследование не проводилось, так как при первичном обследовании были обнаружены отдаленные метастазы (M1) и от гистологического исследования было решено воздержаться.

Получены следующие значения чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при значениях $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ в выявлении опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов на стороне поражения – 54%, специфичность составила 100%.

При снижении порогового значения SUV_{max} до $>1,5$ чувствительность возрастает до 66% при прежней специфичности в 100%.

3.1.4 Влияние дополнительных факторов на значения SUV_{max} в первичном опухолевом очаге

Была сформирована гипотеза о существовании корреляции уровня накопления ^{18}F -ФЭС в первичном опухолевом очаге и референтными регионами, а также клинико-морфологическими особенностями пациентов.

При анализе уровня накопления SUV_{max} и количества баллов РЭ была выявлена слабая корреляция ($R=0.28$, $P \text{ value} = 0.0358$), однако, учитывая, что 68% пациенток имели статус 8+ баллов, нельзя выявить однозначную зависимость (рисунок 4). При попытке выявления зависимости от уровня Ki67, РП или Her2neu ($R=0.119$, 0.257 , 0.2 соответственно) – значимой корреляции не выявлено (рисунок 5).

Следующим этапом было принято определить уровень накопления ^{18}F -ФЭС в органах, которые могут влиять на распределение РФЛП в организме. SUV_{max} измерялся в правой доле печени, интактной ткани молочной железы, в пуле крови, в жировой клетчатке, в матке.

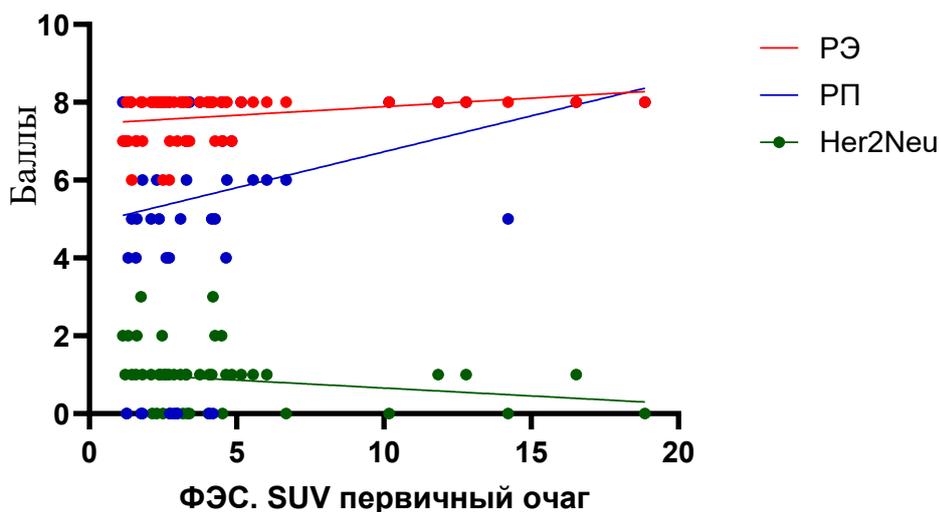


Рисунок 4 – Простая линейная регрессия при оценке корреляции SUVmax в первичном опухолевом очаге и PЭ, PП, статусом Her2neu

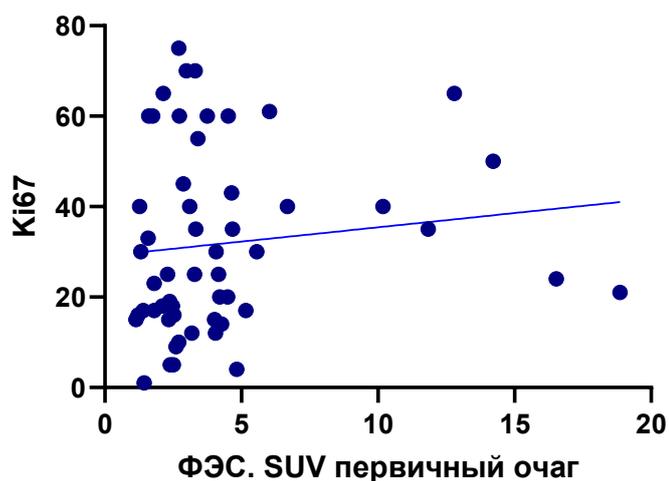


Рисунок 5 – Простая линейная регрессия при оценке корреляции SUVmax в первичном опухолевом очаге и уровнем Ki67

3.1.4.1 Фиксация ^{18}F -ФЭС в печени и интактной ткани молочной железы

При анализе данных корреляции между фиксацией РФЛП в паренхиме печени и первичном опухолевом очаге не выявлено ($R=0.034$, $P \text{ value} > 0,05$) (рисунок 6). Медиана SUVmax в паренхиме правой доли печени составили $\text{SUVmax} = 16,23$ [8,88 – 24,93]. Измерения уровня накопления ^{18}F -ФЭС проводилось в правой доле в VI или VII сегментах. Метастатического поражения

печени в I группе выявлено не было, измерение уровня SUVmax в печени проводилось в сохранной паренхиме.

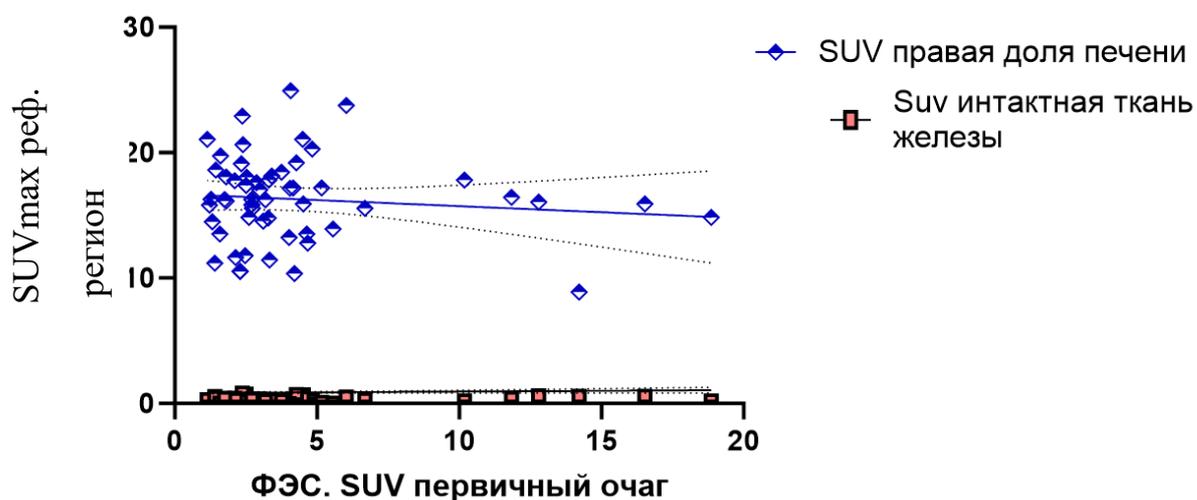


Рисунок 6 – Простая линейная регрессия при оценке корреляции SUVmax в первичном опухолевом очаге и правой доли печени, интактной ткани молочной железы

При анализе данных корреляции между фиксацией РФЛП в интактной ткани молочной железы и первичном опухолевом очаге не выявлено ($R=0.068$, $P \text{ value} > 0,05$). Медиана значения SUVmax в интактной ткани молочной железы составили $SUV_{\max} = 0,875$ [0,49-1,44].

Измерение уровня накопления SUVmax проводилось в контралатеральной молочной железе, без признаков опухолевого процесса по всем данным обследований, без оценки объема железистого компонента железы.

3.1.4.2 Фиксация ^{18}F -ФЭС в жировой клетчатке, матке и пуле крови

При анализе уровня накопления РФЛП в пуле крови регионом измерения была выбрана грудная часть аорты на уровне бифуркации трахеи. Медиана SUVmax в пуле крови составили $SUV_{\max} = 1,83$ [0,92-3,24]. Значимой корреляции не выявлено ($R = 0,035$, $P \text{ value} > 0,05$).

Другой областью измерения был выбран эндометрий в матке. При анализе полученных данных отмечалась слабая корреляция ($R = 0,4$, $P \text{ value} = 0,0023$) между уровнем накопления ^{18}F -ФЭС SUVmax в первичном опухолевом очаге и матке. Медиана SUVmax в матке составили $\text{SUVmax} = 7,6$ [2,25-14,06]. Подавляющая часть пациенток при анализе группы I находились в менопаузе (рисунок 7).

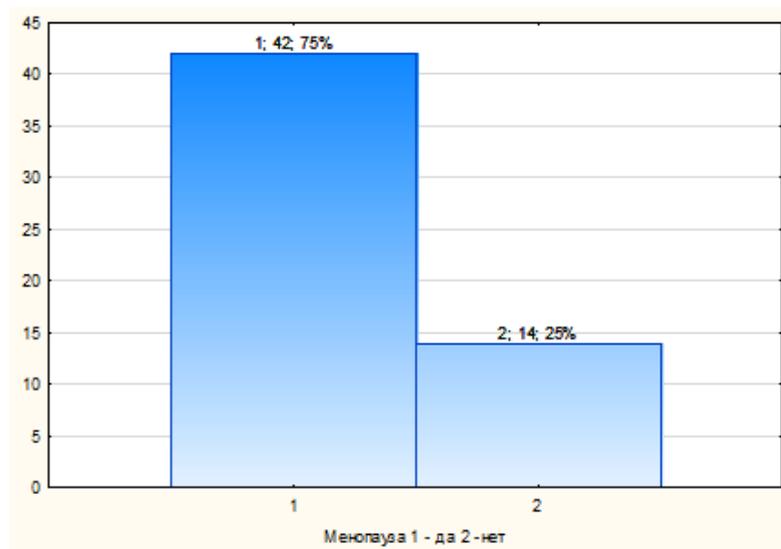


Рисунок 7 – Процентное соотношение пациенток в менопаузе в I когорте пациентов с впервые выявленным РМЖ

Последним референтным регионом была выбрана жировая клетчатка. Измерение проводилось в ПЖК околопупочной области.

При анализе полученных данных отмечалась слабая корреляция ($R = 0,36$, $P \text{ value} = 0,0067$) между уровнем накопления ^{18}F -ФЭС SUVmax в первичном опухолевом очаге и жировой клетчатке в околопупочной области (рисунок 8). Медиана SUVmax в жировой клетчатке составили $\text{SUVmax} = 1,01$ [0,5 – 1,84].

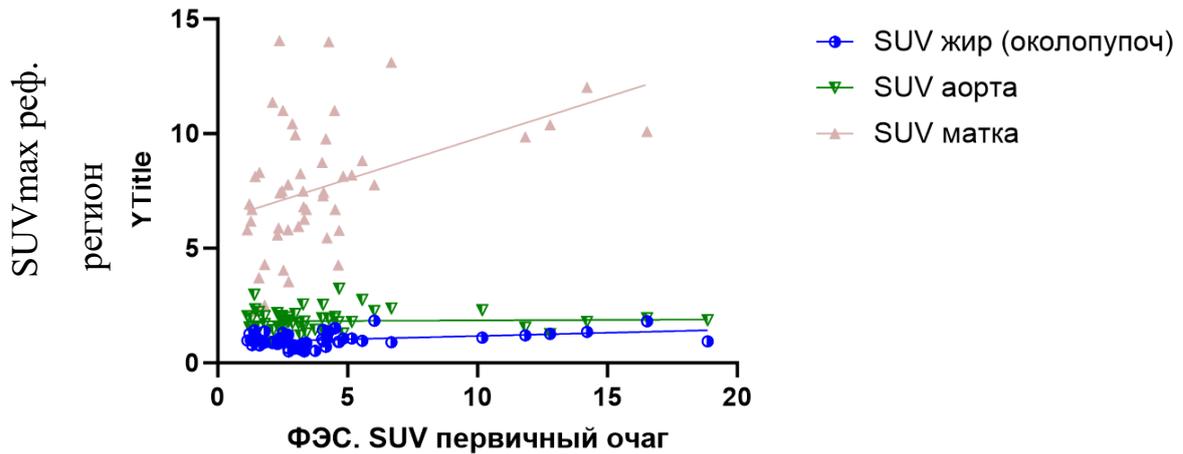


Рисунок 8 – Простая линейная регрессия при оценке корреляции SUVmax в первичном опухолевом очаге и жировой клетчатке, аорте и матке

3.1.4.3 Фиксация ^{18}F -ФЭС в первичном опухолевом очаге и индекс массы тела. Корреляция уровня накопления SUVmax в жировой клетчатке и ИМТ

Учитывая выявленную корреляцию между SUVmax в первичном опухолевом очаге и жировой клетчатке в околопупочной области, было принято решение провести анализ с индексом массы тела (ИМТ). Подсчет ИМТ производился по формуле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2,$$

где

m – масса тела в килограммах;

h – рост в метрах.

Средний ИМТ составил = 28, что соответствует избыточной массе тела (предожирение), минимальный = 19, наиболее высокий = 52, что соответствует ожирению 3 степени.

При анализе полученных данных отмечалась средняя корреляция ($R = 0.52$, $P \text{ value} = 0.0067$) между уровнем накопления ^{18}F -ФЭС SUVmax в первичном опухолевом очаге и ИМТ (рисунок 9).

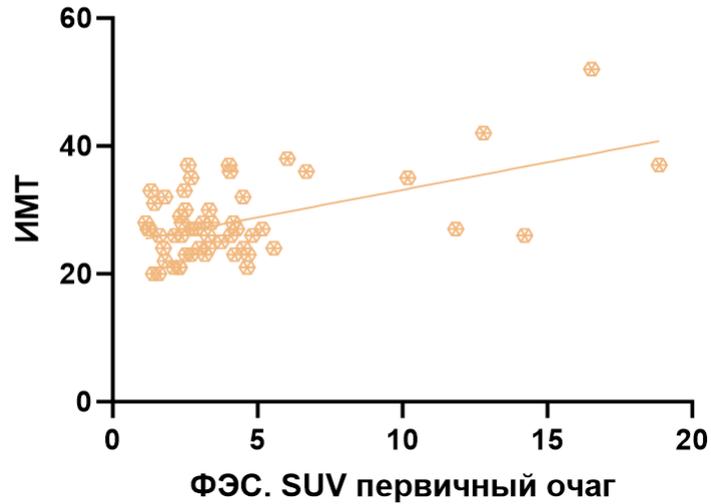


Рисунок 9 – Простая линейная регрессия при оценке корреляции SUVmax в первичном опухолевом очаге и ИМТ

Также было принято решение провести сравнительный анализ уровня накопления SUVmax в жировой клетчатке околопупочной области и индексом массы тела. При анализе полученных данных отмечалась слабая корреляция ($R = 0,35$, $P \text{ value} = 0,0078$) между уровнем накопления ^{18}F -ФЭС SUVmax в околопупочной жировой клетчатке и ИМТ (Рисунок 10).

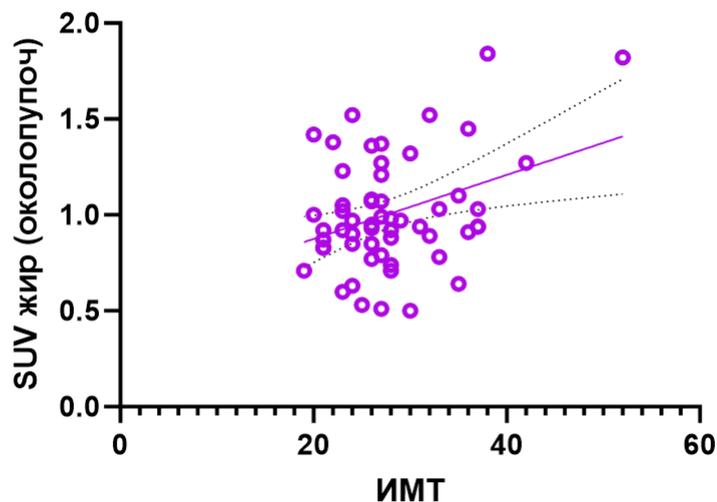


Рисунок 10 – Простая линейная регрессия при оценке корреляции SUVmax в околопупочной жировой клетчатке и ИМТ

3.1.4.4 Корреляция уровня накопления SUVmax в первичном опухолевом очаге и размеры по КТ

Подсчет проводился у 53 из 56 пациенток. У двух пациенток был диагностирован отечно-инфильтративный рак молочной железы, определение размеров по КТ было невозможно.

У одной из пациенток по данным всех обследований опухолевый очаг в молочной железе выявлен не был.

Измерение размеров первичного опухолевого очага в I когорте по КТ производилось в наибольшем сечении. Медиана размеров по КТ составила = 21,4 мм [6-66 мм].

При анализе данных отмечалась слабая корреляция ($R = 0,41$, $P \text{ value} = 0,0026$) между уровнем накопления РФЛП в первичном опухолевом очаге и размерами по КТ (рисунок 11).

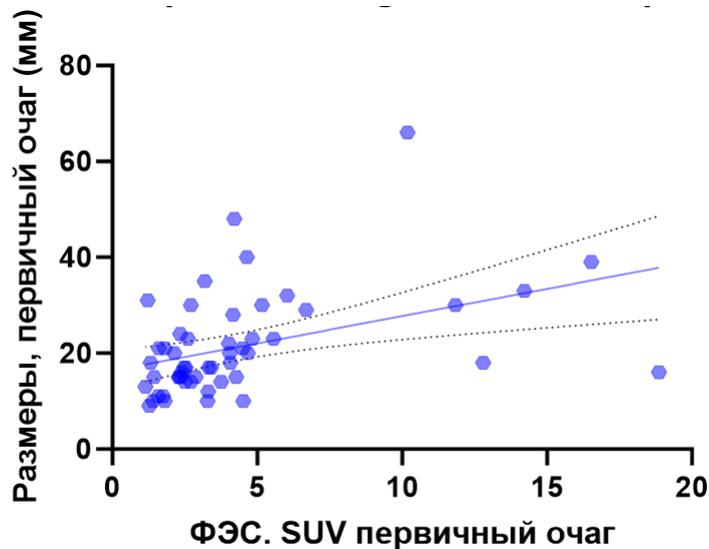


Рисунок 11 – Простая линейная регрессия при оценке корреляции SUVmax в первичном опухолевом очаге и размеры по КТ

В таблице 6 представлены общие данные относительно выявленных корреляций между SUVmax в первичном опухолевом очаге и референсной зоной.

Таблица 6 – Сводные данные корреляций между уровнем SUV_{max} в первичном опухолевом очаге и референсных регионах

Значения корреляции	Референсный регион или иное значение
слабая	РЭ
нет	РП
нет	Her2Neu
нет	Ki67
слабая	Менопауза
Нет	Аорта
слабая	Матка
нет	Интактная ткань молочной железы
Нет	Правая доля печени
слабая	Жировая клетчатка
средняя	ИМТ
слабая	Размеры по КТ

3.1.5 Отдаленные метастазы на этапе первичного обследования по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭС

Отдаленные метастазы (M1) или метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфоузлах (cN3c) были выявлены у 13 из 56 (23,21%) пациенток (таблица 7). Медиана SUV_{max} составила SUV_{max} = 1,78 [1,47-21,6].

Таблица 7 – Локализация метастатических очагов в I когорте пациентов с впервые выявленным РМЖ

Локализация метастатических очагов	Кол-во пациенток и %
Кости	10/13 пациенток (76,92%)
Лимфоузлы (подключичные на стороне поражения, контралатеральные подмышечные, внутригрудные)	6/13 пациенток (46,15%)
Легкие	2/13 пациенток (15,38%)

Наиболее часто встречаемой локализацией отдаленного поражения были кости – 10 человек из 13 (76,92%). Также встречались метастазы в лимфоузлах (подключичные на стороне поражения, контралатеральные подмышечные

лимфоузлы, внутригрудные лимфоузлы у 6 пациентов из 13 (46,15%). Метастазы в легких были выявлены у 2 пациенток из 13 (15,38%).

Получены следующие значения чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при значениях $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ в выявлении отдаленного опухолевого поражения на этапе первичного обследования (сN3с и M1) – 85%, специфичность составила 100% (таблица 8).

Таблица 8 – Данные пациентов по TNM классификации в I когорте пациентов с первые выявленным РМЖ

Стадия	Кол-во человек и %
Tis	1 (1,79%)
IA	14 (25%)
IIA	17 (30,36%)
IIB	5 (8,93%)
IIIA	3 (5,36%)
IIIB	3 (5,36%)
IIIC	1 (1,79%)
IV	12 (21,43%)

В нашем исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при стадиях IA – IIIA не позволило выявить дополнительные опухолевые очаги, что, соответственно, в 69% случаев не изменило тактику лечения. Однако, стоит отметить, что 37 пациентов (66%) были обследованы на стадиях IA – IIB.

У 9 пациентов из 12 с IV стадией опухолевого процесса ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС позволило выявить больше очагов патологического накопления РФП, чем стандартные методы обследования (в 56%) или чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (в 22%).

Также в нашем исследовании пациенты, у пациентов с категориями T3 (n=2 – 100%) и T4 (n=6 – 67%) определялось отдаленное метастатическое поражение по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС.

Получены следующие значения чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при значениях $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ в выявлении отдаленного опухолевого поражения на этапе первичного обследования (сN3с и M1) – 85%, специфичность составила 100%.

3.1.6 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на этапе первичного обследования и данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ было выполнено 29 из 56 человек (51,79%) с разницей в 2-10 дней с ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. Медиана SUVmax составила SUVmax = 6,8 [1,87-18,1].

При анализе полученных данных отмечалась слабая корреляция ($R = 0,38$, P value = 0,0394) между уровнем накопления ^{18}F -ФЭС SUVmax в первичном опухолевом очаге и SUVmax по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (рисунок 12).

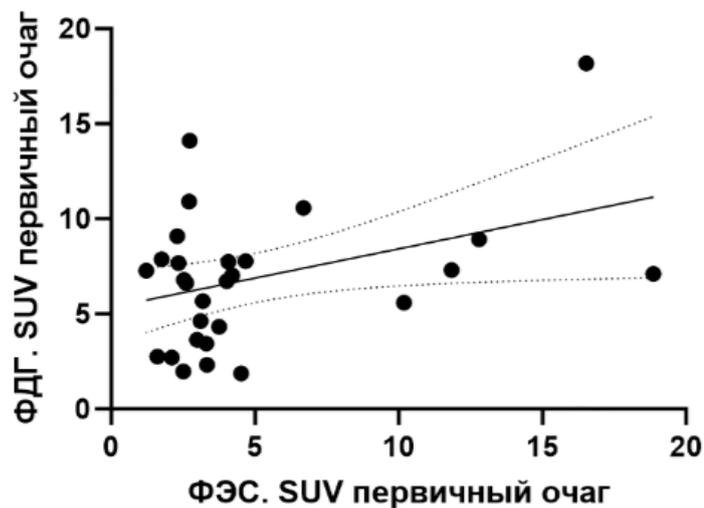


Рисунок 12 – Простая линейная регрессия при оценке корреляции SUVmax по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и с ^{18}F -ФЭС

3.2 II когорта пациентов с метастатическими очагами

3.2.1 Характеристики II когорты пациентов с метастатическими очагами

Настоящее исследование выполнено на основе анализа данных 50 пациентов, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. Из этой группы 48 пациентам (96%) в интервале не более двух недель проводилось дополнительное обследование

методом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, что позволило выполнить сравнительный анализ диагностической эффективности двух методов.

Всего в исследовании приняли участие 50 человек, среди которых были пациенты с рецидивом люминального рака молочной железы (37 человек – 76%) и с первичным диссеминированным процессом (13 человек – 24%). Медиана возраста составила 61 год с диапазоном от 40 до 96 лет. Гендерный состав представлен 48 женщинами и двумя мужчинами (рисунок 13).



Рисунок 13 – Количество пациентов и локализация опухолевого поражения во II когорте пациентов с метастатическими очагами рака молочной железы по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и с ^{18}F -ФЭС

У 30 из этих 50 пациентов наличие опухолевого РЭ+ поражения было подтверждено результатами ИГХ (60%). У 19/50 (38%) пациентов опухолевые изменения были подтверждены динамическим наблюдением по результатам контрольных ПЭТ/КТ. У 1/50 (2%) пациента было обнаружено метастатическое поражение головного мозга, подтвержденное МРТ. В исследовании участвовали 48 женщин и два мужчины.

Анализ частоты динамического наблюдения показал, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в динамике (более 2 раз) выполнялось 29 пациентам (58%), в то время как динамическое наблюдение по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС проводилось лишь 5

пациентам (10%). Сравнительная оценка выявляемости опухолевых очагов у 48 пациентов, прошедших оба вида исследования, продемонстрировала, что у 16 пациентов (33,3%) больше опухолевых очагов выявлялось по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, у 13 пациентов (27,1%) – по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, тогда как полная конкордантность результатов выявления патологических очагов по данным обоих методов наблюдалась у 18 пациентов (37,5%).

3.2.2 Характеристики опухолевых очагов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС во II когорте пациентов с метастатическими очагами

Все нижеуказанные размеры лимфоузлов указаны в миллиметрах по короткой оси в соответствии с RECIST 1.1, другие измеряемые очаги указаны в наибольшем измерении (таблица 9).

Таблица 9 – Значения SUV_{max} (медиана и межквартильный размах) при исследовании с ^{18}F -ФЭС и с ^{18}F -ФДГ, размеры по КТ в миллиметрах во II когорте с метастатическими очагами

Локализация	^{18}F -ФЭС SUV _{max}	^{18}F -ФДГ SUV _{max}	Размеры (мм)
Л/у средостения	3,9 [2,32-7,03]	6,7 [1,37-25,96]	14 [6-25]
Парастернальные лимфоузлы	3,3 [2,26-5,59]	5,1 [2,51-12,62]	13 [5-30]
Легкие	3,7 [0,73 -12,8]	4,6 [1,1-9,94]	11,3 [5-34]
Над/подключичные л/у	3,9 [1,06-11,8]	4,8 [1,6-13,99]	16 [7-45]
Забрюшинные л/у	3,3 [1,99 -5,39]	7,4 [2,5-11,03]	12,6 [6-23]
Кости	6,89 [1,27-44,27]	3,9 [1,06-11,8]	-
Очаги в печени	12,9 [7,13-24]	5,1 [2,51-12,62]	19 [10-38]

– Наиболее часто встречаемой локализацией метастатического поражения по данным обоих методов являлись кости, суммарно 35/50 пациентов (70%) по данным ПЭТ/КТ исследований с обоими РФЛП. Была получена следующая медиана SUV_{max} при исследовании ^{18}F -ФЭС – 6,89 [1,27-44,27]. Медиана SUV_{max} при исследовании с ^{18}F -ФДГ – 8,5 [1,74-23,7]. Размеры по КТ

остеобластических и литических очагов не оценивались, мягкотканые измеряемые компоненты по RECIST 1.1 были выявлены только у 1/35 пациентки, размером до 22 мм.

При анализе данных чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в выявлении РЭ+ положительной опухолевой ткани в костях при отсечке в $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,5$ составила 94%, а специфичность 100%.

При повышении порогового значения SUV_{max} для РЭ+ – опухолевой ткани до $>2,0$, чувствительность составила до 83%, при специфичности в 100%.

– Легкие оказались второй по частоте локализацией метастатического поражения, которое было выявлено в 36% случаев (18/50). Интенсивность накопления ^{18}F -ФЭС в легочных метастазах демонстрировала медиану SUV_{max} 3,7 [0,73-12,8] при размерах очагов от 5 до 34 мм (медиана 11 мм). Сравнительный анализ с ^{18}F -ФДГ показал медиану SUV_{max} 4,6 [1,1-9,94] в аналогичных очагах.

– Поражение лимфоузлов средостения было диагностировано у 34% пациентов (17/50) с медианой SUV_{max} 3,9 [2,3-7,03] при использовании ^{18}F -ФЭС и 6,7 [1,37-25,96] при ^{18}F -ФДГ. Примечательно, что у двух пациенток поражение средостенных лимфоузлов было выявлено исключительно с помощью ^{18}F -ФЭС, несмотря на наличие увеличенных лимфоузлов по данным КТ (10 мм по короткой оси) и отсутствие патологического накопления ^{18}F -ФДГ.

– Метастатическое поражение над- и подключичных лимфоузлов зарегистрировано в 18% случаев (9/50) с медианой SUV_{max} 3,9 [1,06-11,83] для ^{18}F -ФЭС и 4,78 [1,63-13,99] для ^{18}F -ФДГ. Размеры лимфоузлов по КТ колебались от 7 мм до 45 мм, медиана – 16 мм.

– Поражение печени выявлено у 14% пациентов (7/50), при этом ^{18}F -ФЭС демонстрировал накопление только в 3 из 7 случаев, в отличие от ^{18}F -ФДГ, выявившего 6 случаев. Медиана SUV_{max} в печеночных метастазах составила 12,9 [7,13-24] для ^{18}F -ФЭС и 6,56 [3,15-10,41] для ^{18}F -ФДГ. Размеры метастатических очагов в печени по КТ колебались от 10 мм до 38 мм, медиана – 19 мм. Медиана SUV_{max} при исследовании с ^{18}F -ФДГ в метастатических очагах в печени составила 6,56 [3,15-10,41].

– Парастернальные лимфоузлы были поражены у 12% пациентов (6/50) с медианой SUV_{max} 3,3 [2,26-5,59] для ¹⁸F-ФЭС и 5,1 [2,51-12,62] для ¹⁸F-ФДГ. В одном случае выявлено изолированное накопление ¹⁸F-ФЭС при отсутствии значимого накопления ¹⁸F-ФДГ. Размеры лимфоузлов по КТ колебались от 5 мм до 30 мм, медиана – 13 мм.

– Забрюшинные лимфоузлы поражены у 12% пациентов (6/50) с медианой SUV_{max} 3,3 [1,99-5,39] для ¹⁸F-ФЭС и 7,4 [2,53-11,03] для ¹⁸F-ФДГ. Размеры лимфоузлов по КТ метастатически пораженных забрюшинных лимфоузлов колебались от 6 мм до 23 мм, медиана – 12,6 мм.

– Забрюшинные лимфоузлы были поражены в 6/50 случаях (12%) по данным ПЭТ/КТ исследований с обоими РФЛП. Медиана SUV_{max} при исследовании с ¹⁸F-ФЭС в метастатически пораженных забрюшинных лимфоузлах составила 3,3 [1,99-5,39]. Размеры лимфоузлов по КТ метастатически пораженных забрюшинных лимфоузлов колебались от 6 мм до 23 мм, медиана – 12,6 мм. Медиана SUV_{max} при исследовании с ¹⁸F-ФДГ в метастатически пораженных забрюшинных лимфоузлах составила 7,4 [2,53-11,03].

Метастатическое поражение головного мозга было диагностировано у 7 из 50 пациенток. При этом ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ выявило патологическое накопление лишь в 2 случаях, что объясняется высокой физиологической активностью данного радиотрейсера в церебральных структурах, существенно затрудняющей визуализацию очагов, особенно при отсутствии выраженных изменений по данным компьютерной томографии. В отличие от этого, при использовании ¹⁸F-ФЭС были выявлены все 7 случаев метастатического поражения, что впоследствии было подтверждено результатами магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. Среднее значение SUV_{max} при исследовании с ¹⁸F-ФЭС составило 2,6 [1,08-4,3]. Анализ размеров очагов по данным КТ не проводился в связи с тем, что у части пациенток исследование выполнялось без контрастного усиления, и точная анатомическая оценка была осуществлена с помощью МРТ.

Кроме того, были зафиксированы метастатические очаги и в других редких локализациях. В частности, выявлены: карциноматоз брюшины (1 случай) с SUV_{max} 14,3 для ^{18}F -ФЭС и 2,3 для ^{18}F -ФДГ; инфильтрат правой орбиты (1 случай) с SUV_{max} 1,95 для ^{18}F -ФЭС при отсутствии патологического накопления ^{18}F -ФДГ; местный рецидив (3 случая) со значениями SUV_{max} 2,34, 6,55 и 1,72 для ^{18}F -ФЭС и 13,17, 3,43 и 2,31 для ^{18}F -ФДГ; поражение тазовых лимфоузлов (2 случая) с SUV_{max} 6,77 и 3,73 для ^{18}F -ФЭС и 6,96 и отсутствием накопления для ^{18}F -ФДГ; а также образование переднего средостения в области вилочковой железы (1 случай) с SUV_{max} 4,57 для ^{18}F -ФЭС и 3,15 для ^{18}F -ФДГ.

Для подсчета общей специфичности и чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и с ^{18}F -ФДГ в оценке отдаленных метастазов РЭ+ РМЖ было принято: каждая система органов (лимфоузлы были разделены согласно группам), где метод выявил опухолевые очаги, принять за условную единицу «1», а где метод не смог обнаружить, как условный «0» соответственно. Суммарно по данным обоих ПЭТ/КТ исследований с ^{18}F -ФЭС и с ^{18}F -ФДГ был выявлен всего 131 очаг, принятый за условную «1», которые были подтверждены или по данным гистологического исследования (60%), или динамическим наблюдением по 2 и более последовательным ПЭТ/КТ исследованиям (38%). По данным проведенных ПЭТ/КТ выявлено следующее количество очагов: при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС – 124 локализации, при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ – 118, которые интерпретированы как опухолевые.

По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в оценке отдаленных метастазов РЭ+ РМЖ при уровне $SUV_{max} > 1,5$, всего выявлено 111 локализаций (13 участков с $SUV_{max} < 1,5$ из 124/131), чувствительность 89%, специфичность 100%.

По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в оценке отдаленных метастазов РЭ+ РМЖ при уровне $SUV_{max} > 2,0$ суммарно было выявлено 106 локализаций (из 124/131 всего при $SUV_{max} < 2,0$), чувствительность составила 85%, специфичность 100%.

При анализе результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ было принято решение взять за условные пограничные значения $SUV_{max} > 3,2$. Данные значения были получены в результате анализа уровня накопления ^{18}F -ФДГ в интактной ткани молочной

железы у 50 пациенток (с верифицированным РМЖ с контралатеральной стороны). Мы получили средний уровень накопления ^{18}F -ФДГ в интактной ткани молочной железы $\text{SUV}_{\text{max}} = 1,6$. Для корректного визуального анализа необходимо двукратное превышение накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевом очаге в сравнении с интактной окружающей тканью, то есть, коэффициент $\text{TBR} > 2$.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при уровне $\text{SUV}_{\text{max}} > 3,2$, всего – 110 локализаций (21 участок с $\text{SUV}_{\text{max}} < 3,2$ из 131 всего), чувствительность 84%, специфичность 97% (таблица 10).

Таблица 10 – Сводная таблица значений SUV_{max} , чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного положительных результатов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и с ^{18}F -ФЭС во II когорте с метастатическими очагами

	SUV_{max}	Чувствительность	Специфичность	ППР	ОПР
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при значении SUV_{max} в выявлении первичного опухолевого очага	$>2,0$	88%	100%	1,0	0,87
	$>1,5$	96%	100%	1,0	0,95
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в выявлении опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов на стороне поражения	$>2,0$	54%	100%	1,0	0,74
	$>1,5$	66%	100%	1,0	0,8
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в выявлении отдаленного опухолевого поражения на этапе первичного обследования (сN3c и M1)	$>2,0$	85%	100%	1,0	0,95

Продолжение таблицы 10

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в оценке отдаленных метастазов РЭ+ РМЖ	>2,0	85%	100%	1,0	0,67
	>1,5	89%	100%	1,0	0,74
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке отдаленных метастазов РЭ+ РМЖ	>3,2	84%	97%	0,99	0,64
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в выявлении РЭ+ положительной опухолевой ткани в костях	>2,0	83%	100%	1,0	0,7
	>1,5	94%	100%	1,0	0,88
Примечание: ППР – положительный прогностический результат; ОПР – отрицательный прогностический результат					

В нашем исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при стадиях IA – IIIA не позволило выявить дополнительные опухолевые очаги, что, соответственно, в 69% случаев не изменило тактику лечения. Однако, стоит отметить, что 37 пациентов (66%) были обследованы на стадиях IA – IIB.

Также в нашем исследовании пациенты, у пациентов с категориями T3 (n=2 – 100%) и T4 (n=6 – 67%) определялось отдаленное метастатическое поражение по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС.

Получены следующие значения чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при значениях $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ в выявлении отдаленного опухолевого поражения на этапе первичного обследования (сN3с и M1) – 85%, специфичность составила 100%.

3.2.3 Корреляция размеров метастатических очагов и уровня накопления SUVmax во II когорте пациентов

Метастатические очаги были разделены на следующие категории: лимфоузлы (как наиболее часто встречаемая локализация опухолевого поражения с сходными характеристиками), очаги в легких. Размеры по КТ остеобластических и литических очагов не оценивались согласно Recist 1.1. Другие локализации опухолевого поражения (печень, карциноматоз, инфильтрат правой орбиты и т.д) встречались редко и не поддавались статистическому анализу.

Был проведен анализ корреляции между уровнем накоплением SUVmax ^{18}F -ФЭС и размерами лимфоузлов при метастатическом раке молочной железы. Были включены в анализ следующие группы лимфоузлов: подмышечные, шейные, над/подключичные, внутригрудные (в т.ч парастернальные), забрюшинные, тазовые (рисунок 14).

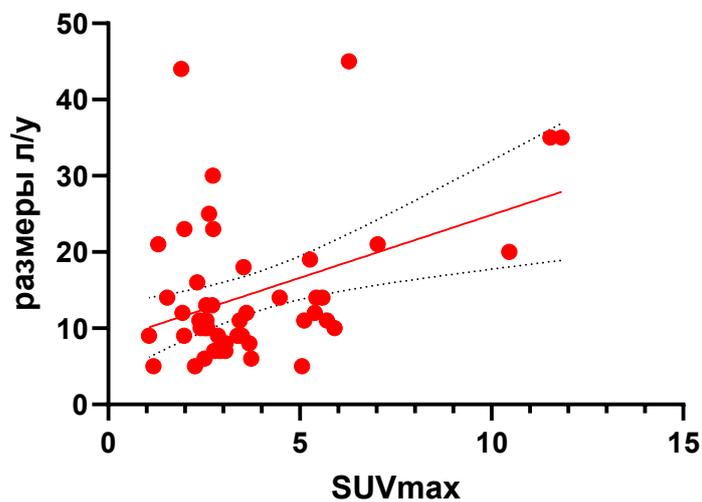


Рисунок 14 – Простая линейная регрессия при оценке корреляции SUVmax по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и размерами лимфоузлов по данным КТ

Была выявлена слабая корреляция между уровнем накоплением SUVmax ^{18}F -ФЭС ($R = 0,41$, $P \text{ value} = 0,0034$) и размерами лимфоузлов при метастатическом раке молочной железы.

У 8 (16,6%) пациентов был выявлен уровень накопления SUVmax менее 2,0, у 3 из них менее 1,5 (6 %).

У 3 пациентов с уровнем накопления SUVmax менее 1,5 размеры по КТ в миллиметрах по короткой оси оставили: 5, 9 и 21.

У 5 пациентов с уровнем фиксации ^{18}F -ФЭС менее SUVmax 2,0 размеры по КТ по короткой оси варьировались от 5 до 23 мм.

У 40 пациентов (83%) уровень накопления ^{18}F -ФЭС SUVmax был выше 2,0, размеры по КТ по короткой оси варьировались от 5 до 45 мм.

У 17 (35,42%) пациентов размеры лимфоузлов составляли от 5 до 10 мм, уровень накопления ^{18}F -ФЭС SUVmax варьировался от 1,18 до 5,9. Стоит отметить, что только у 2/17 пациентов (12%) значения SUVmax были ниже 2,0 (1,18 и 1,9 соответственно).

Также был проведен анализ между уровнем накоплением SUVmax ^{18}F -ФЭС и размерами очагов в легких. По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС метастатическое поражение легких было выявлено в 18 случаях.

У 2 (11%) пациентов уровень SUVmax был менее 2,0 – 0,73 и 0,96, размеры по КТ составляли 6 и 8 мм соответственно.

У остальных пациентов (16/18 – 89%) уровень накопления SUVmax ^{18}F -ФЭС составил от 2,02 до 12,8, размеры по КТ колебались от 5 мм до 34 мм.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно данным Международного агентства по исследованию рака (IARC) проекта GLOBOCAN 2022, рак молочной железы сохраняет лидирующую позицию в структуре мировой онкологической заболеваемости и остается основной причиной смерти от злокачественных новообразований среди женского населения [1]. В Российской Федерации на долю РМЖ приходится 12,1% от всех регистрируемых случаев злокачественных опухолей с учетом обоих полов по данным 2021 года [2]. Наиболее частым и прогностически благоприятным вариантом заболевания является люминальный подтип РМЖ. Важно отметить, что при первичной диагностике экспрессия рецепторов эстрогена выявляется в 75% наблюдений, что принципиально влияет на формирование терапевтической стратегии [3].

Несомненно, иммуногистохимическое исследование сохраняет статус «золотого стандарта» для определения уровня экспрессии РЭ. Однако данный метод имеет существенные ограничения, основное из которых связано с ограниченным объемом исследуемого материала, что делает невозможной оценку рецепторного статуса во всех опухолевых очагах. Учитывая выраженную пространственную и временную гетерогенность опухолевой ткани, определение экспрессии РЭ в каждом патологическом очаге остается невыполнимой задачей при использовании традиционного морфологического подхода [143]. Тем не менее, оценка гормональной чувствительности опухолевой ткани играет ключевую роль в выборе оптимальной тактики лечения. В соответствии с рекомендациями Европейского общества медицинской онкологии, для оценки рецепторного статуса отдаленных метастазов рекомендуется выполнение повторной биопсии [8].

Биопсия как инвазивная процедура сопряжена с риском получения неинформативного материала и не всегда позволяет полностью оценить гетерогенность опухолевой ткани, особенно в пределах крупных узлов. В некоторых клинических ситуациях выполнение биопсии технически

затруднительно или невозможно. В этой связи актуальной представляется разработка надежных неинвазивных методов, позволяющих оценить экспрессию РЭ во всех опухолевых очагах. Применение ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратами, тропными к рецепторам эстрогена, может дополнить информацию, полученную при морфологическом исследовании, и обеспечить оценку экспрессии РЭ в недоступных для биопсии очагах.

ПЭТ/КТ как широко распространенный в клинической практике метод совмещенной визуализации объединяет анатомическую и функциональную информацию. Применение различных РФП позволяет оценивать разнообразные метаболические процессы в тканях [6]. Наиболее распространенным в диагностике РМЖ остается ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Согласно рекомендациям NCCN, данная методика может применяться при неоднозначных результатах стандартных диагностических процедур, включая этап первичной диагностики, однако ее рутинное использование не рекомендуется при I, II или операбельной III стадиях РМЖ (T3, N1) [144].

Перспективным направлением является применение ^{18}F -ФЭС – РФП, специфически связывающегося с рецепторами эстрогена и позволяющего неинвазивно оценить экспрессию РЭ в различных органах и тканях при ПЭТ/КТ [99]. Многочисленные исследования демонстрируют, что ^{18}F -ФЭС с высокой специфичностью накапливается в РЭ-позитивной опухолевой ткани [145-147]. В мета-обзоре Riccardo A. и соавт. сообщается, что диагностическая чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС составляет 85% и 95% соответственно. При анализе рецидивов заболевания после проведенного лечения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС продемонстрировало более высокую чувствительность по сравнению с ^{18}F -ФДГ (98% против 81%) [148].

Авторы также подчеркивают, что использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для первичного обследования пациентов с РЭ-позитивным РМЖ представляет собой эффективную стратегию для стадирования заболевания, позволяя выявить наибольшее количество истинно положительных очагов. Однако при РМЖ с низкой опухолевой гетерогенностью, таких как дольковый рак или лобулярная

карцинома, возможны ложноотрицательные результаты вследствие низкой гликолитической активности. В таких случаях ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС демонстрирует лучшие показатели чувствительности (78% при специфичности 98%) по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (чувствительность 50–70% при специфичности 85%) благодаря специфичности к РЭ-позитивной опухолевой ткани [149, 150].

Многочисленными исследованиями подтверждена корреляция между уровнем накопления ^{18}F -ФЭС и РЭ-статусом опухолевой ткани по данным ИГХ (76,6% для РЭ-позитивных и 100% для РЭ-негативных случаев) [151-153]. В российской научной литературе представлена лишь одна публикация, посвященная обзору мирового опыта применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС [190].

Учитывая вышеизложенное, нами был выбран комплексный подход с использованием позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -ФДГ для оценки первичной опухоли, региональных и отдаленных метастазов при РЭ-позитивном РМЖ. В период с 2021 по 2024 гг. в исследование было включено 93 пациента, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для уточняющей диагностики и лечения люминального подтипа РМЖ. Критерием включения являлось наличие ИГХ-подтверждения положительного статуса рецепторов эстрогена в первичной опухоли. В исследование вошли пациенты как на этапе первичной диагностики, так и с подозрением на рецидив или подтвержденным метастатическим процессом.

Также по результатам нашего исследования опубликовано 4 печатных работы, рекомендованных ВАК Минобрнауки России [189-192].

Всем 93 пациентам было проведено исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, 62 пациентам дополнительно была проведена стандартная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

ПЭТ/КТ-исследования проведены на аппаратах Discovery PET/CT 710 (GE Healthcare, США) и Biograph mCT (Siemens, Германия). Средняя введенная радиоактивность ^{18}F -ФЭС составляла 200 МБк. Все исследования проведены в стандартном объеме – от основания черепа до середины бедра, через 60 мин от момента введения при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, после введения РФЛП пациентки выпивали 500 мл воды. Продолжительность каждого исследования составила в

среднем 24–30 мин (3 мин на 1 «кровать»). Анализ ПЭТ/КТ-изображений осуществлялся с offline обработкой данных на рабочей станции Syngo via версии 04.01.0000.0004 (Siemens, Германия) и на рабочей станции GE AW VolumeShare 5 (4.6) с применением протокола 3 Planes Fused. Количественный анализ основывался на измерении максимального стандартизованного показателя поглощения РФЛП (SUVmax).

Так как ограничение в диете перед проведением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть затруднительными для пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом), а также в случае иных возможных ситуаций (например, пациенты, приезжающие ко времени исследования из других городов), нами было проведено сравнение значений SUVmax у пациентов с различными режимами приема пищи перед исследованиями. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от ограничений в приеме пищи.

Зарубежные коллеги, Voers, J и др. в своей публикации изучали необходимость голодания перед ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС или пользу от дополнительной шоколадной нагрузки [154]. Были выбраны следующие регионы для оценки значений SUVmax: дуга аорты, грудная аорта, печень, желчный пузырь, желудок, тонкая кишка, восходящая ободочная кишка, слепая кишка, поперечно-ободочная кишка и нисходящая кишки, сигмовидная, прямая кишка [154]. Авторы сообщают, что группа пациентов, употреблявших шоколад, продемонстрировала снижение уровня накопления РФП в желчном пузыре и в желудке по сравнению с группой, которая проходила исследование за 4-6 часов голодания, вероятно, из-за более быстрого выведения РФЛП из этих органов. Во всех других изучаемых зонах различий показателей SUVmax в зависимости от подготовки перед исследованием отмечено не было [154].

Стоит отметить, что в нашем исследовании желудок не включался в зону для анализа, а уровень накопления РФП в желчном пузыре не коррелировал с диетой. Это может быть обусловлено тем, что в нашем исследовании пациенты выдерживали голодание не менее 8 часов, а в публикации Voers, J и др. большинство пациентов (16/20) голодали 4–6 часов перед сканированием (трое

пациентов, вероятно, должны были воздержаться от приема пищи в течение как минимум 3,5 часов, а один пациент – как минимум 2,5 часов) [154].

Метастатическое поражение желчного пузыря встречается крайне редко, особенно в случаях первичного РМЖ. По данным онкологического центра им. Дж. Хопкинса (США), метастазы в желчный пузырь являются случайными находками и выявляются в 0,25-3,00% случаев; почти у половины пациентов данной категории метастатическое поражение желчного пузыря обнаруживается во время или после лапароскопической холецистэктомии по поводу доброкачественных или воспалительных заболеваний [155]. Метастазы в желчный пузырь крайне редки и наблюдаются при злокачественной меланоме, почечно-клеточном раке, раке шейки матки, раке молочной железы [156].

В связи с чем, даже в случае возможных колебаний уровня накопления ^{18}F -ФЭС в желчном пузыре, это не повлияет на результаты ПЭТ/КТ – исследования, т.к. «фоновое» накопление все равно остается на значительно высоких уровнях (по нашим данным $\text{SUV}_{\text{max}} = 79,1$, по данным Boers, J и др. $\text{SUV}_{\text{max}} = 81$). Учитывая столь высокие физиологические значения SUV_{max} в желчном пузыре, методом для оценки в случае комбинированного исследования будет КТ-часть исследования.

Мы пришли к выводу, что нет необходимости ограничивать пациентов в приеме пищи перед сканированием или проводить дополнительную стимуляцию. Это упрощает проведение исследования, а также избавляет пациентов от дополнительной эмоциональной и физической нагрузки.

Основные группы

Проведенный анализ двух когорт пациентов показал значимость проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у больных РЭ положительным РМЖ. В **I когорту пациентов вошли 56 больных** с впервые выявленным РЭ+ РМЖ после биопсии, то есть с сохранным первичным опухолевым очагом, которым было проведено ПЭТ/КТ исследование с ^{18}F -ФЭС, при этом 29 из них (51,79%) дополнительно также прошли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Во II когорту пациентов с метастатическими очагами были включены данные 50 человек, среди которых были пациенты с рецидивом люминального рака молочной железы (37 человек) и с первичным диссеминированным процессом (13 человек). 48 из них (96%) также параллельно прошли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в промежутке не более 2 недель между сканированиями.

Оценка рецепторного статуса первичного опухолевого поражения

В настоящем исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в I когорте пациентов с **первые выявленным РМЖ** продемонстрировала высокую чувствительность (88%) и специфичность (100%) в оценке рецепторного статуса первичного опухолевого очага при использовании порогового значения $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$. Эти результаты согласуются с данными международных исследований, подтверждающих высокую диагностическую ценность применения ^{18}F -ФЭС для ПЭТ/КТ диагностики РЭ+ опухолевых узлов при РМЖ.

Liu C. et al. продемонстрировали схожие с нашими показатели чувствительности 90,8% ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в оценке первичной опухоли при РМЖ. При этом авторы сравнили данные со стандартной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, где чувствительность метода была ниже (82,8%) [19], что позволяет утверждать о преимуществах ПЭТ/КТ визуализации с ^{18}F -ФЭС для диагностики люминальных подтипов РМЖ.

Дополнительная оценка и поиск значимых пороговых значений SUV_{max} показал, что снижение границы значений SUV_{max} до $>1,5$ значимо не влияет на чувствительность метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС (89%) в оценке рецепторного статуса узла при сохранении специфичности на уровне 100%, что не позволяет однозначно высказаться в пользу того или иного порогового значения. В мета-анализе Evangelista L. et al. при пороговом значении $\text{SUV}_{\text{max}} >1,5$ чувствительность метода была ниже (62,1%), чем при $\text{SUV}_{\text{max}} >2,0$ (66,7%), специфичность при этом для порога $\text{SUV}_{\text{max}} >2,0$ была значительно выше (62,1%), чем для $\text{SUV}_{\text{max}} >1,5$ (28,6%) [115]. Стоит отметить, в нашем исследовании значимо более высокие показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в оценке первичного опухолевого очага скорее

всего обусловлены изначально целенаправленным отбором пациентов с РЭ+ РМЖ, что подтверждает необходимость более тесного взаимодействия с клиническими специалистами для таргетного назначения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС.

Относительно выбора порогового значения SUVmax 2,00 или 1,5 для оценки рецептор-эстроген статуса опухолевого узла, однозначных рекомендаций сделать не удастся. В рутинной практике целесообразно использовать следующий подход: очаги высокой фиксации ^{18}F -ФЭС с SUVmax >2,00 считать РЭ-положительными, очаги низкой фиксации с SUVmax <1,5 – РЭ-негативными, выявление промежуточных значений в диапазоне 1,5-2,0 требует дополнительного анализа размеров и структуры образования по КТ части.

Также авторами [189] сообщается, что значения SUVmax <2.0, могут являться прогностически неблагоприятным признаком последующего гормонального лечения.

Интерпретация данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС имеет большое значение в оценке прогноза течения заболевания, так как в отдельных публикациях зарубежных авторов, часть из них свидетельствует о том, что морфологически РЭ+ узлы, которые демонстрируют низкое включение ^{18}F -ФЭС, имеют плохой прогностический потенциал при эндокринной терапии рака молочной железы [20]. Данный клинический аспект не входил в задачи нашей диагностической работы, но в перспективе может являться объектом для проведения дальнейших научных исследований, подтверждая значимость данной работы, как стартового проекта, для дальнейшего развития таргетной диагностики РМЖ.

Оценка рецепторного статуса метастатического поражения подмышечных лимфоузлов на этапе первичного стадирования

Оценка опухолевого поражения подмышечных лимфатических узлов играет ключевую роль в стадировании РМЖ, является предиктором выживаемости и рецидива заболевания у пациентов, таким образом, определяя, прогноз и лечебную тактику [157].

Выявление метастатического поражения подмышечных лимфоузлов на этапе первичного стадирования является критически важным этапом и ПЭТ/КТ с

^{18}F -ФЭС может позволить заподозрить опухолевые изменения. Однако, в случае выявления неоднозначных данных по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС $\text{SUV}_{\text{max}} < 2,0$, и отсутствии увеличения размеров по КТ части, рекомендовано подтверждение изменений по данным БСЛУ.

В нашем исследовании патологическое накопление ^{18}F -ФЭС с $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ было выявлено у 13 пациенток (23,21%). Однако, при дополнительной оценке данных КТ или при очаговом накоплении ^{18}F -ФЭС, изменения, подозрительные в отношении метастатических в подмышечных лимфоузлах были выявлены у 24 пациенток (43%, медиана $\text{SUV}_{\text{max}} 2,14 [0,78-13,30]$). При последующем проведении гистологического исследования опухолевые изменения в подмышечных лимфоузлах были подтверждены у 24/24 пациенток. По нашим данным чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в выявлении опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов на стороне поражения составила 54%, специфичность – 100%.

Полученные значения чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при значениях $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ в оценке вторичного поражения подмышечных лимфоузлов (54%) уступают при сравнении с данными МРТ (77%) в зарубежных работах [158], однако специфичность в нашем исследовании достигала 100% (против 90% для МРТ).

Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в крупном обзоре [78] в выявлении опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов на стороне поражения составила 52,2%, что сопоставимо с применением ^{18}F -ФЭС для этих целей, но специфичность также была несколько ниже 91% для ^{18}F -ФДГ против 100% для ^{18}F -ФЭС.

Одной из причин ложноотрицательных результатов по данным ПЭТ/КТ являются опухолевые очаги размером ≤ 10 мм (или 4–5 мм в цифровых ПЭТ-сканерах) [159]. Однако в мировой литературе не описываются данные относительно размеров образований по КТ и фиксацией ^{18}F -ФЭС. Учитывая, что в нашем исследовании не было выявлено опухолевых очагов менее 5 мм, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС возможно применять для визуализации очагов, размерами более 5 мм.

Также стоит отметить, что на основании наших данных существует тенденция к повышению значений $SUV_{max}^{18F-ФЭС}$ с увеличением размеров узловых образований по короткой оси по данным КТ.

Учитывая полученные нами данные в сравнении с литературными источниками, в связи с низкой чувствительностью ПЭТ/КТ (независимо от применяемого РФП, таргетного $^{18}F-ФЭС$ и неспецифической $^{18}F-ФДГ$) из-за невозможности выявления микрометастазов, золотым стандартом в оценке метастатического поражения неизмененных подмышечных лимфоузлов была и остается биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ).

Роль ПЭТ/КТ с $^{18}F-ФЭС$ и $^{18}F-ФДГ$ в стадировании РЭ+ РМЖ, поиск отдаленных метастазов

В рамках данной работы было проведено сопоставление возможностей ПЭТ/КТ с $^{18}F-ФЭС$ в сравнении со стандартной ПЭТ/КТ с $^{18}F-ФДГ$ в стадировании опухолевого процесса с целью оценки целесообразности назначения данного вида обследования для выявления неизвестных метастазов.

В последних опубликованных рекомендациях NCCN и SNMMI от 2024 года рекомендации по проведению ПЭТ/КТ с $^{18}F-ФДГ$ опциональны (степень доказательности 2B). Считается, что применение ПЭТ/КТ с $^{18}F-ФДГ$ при местнораспространенном заболевании (стадии IIB – IV) может принести дополнительную информацию по отдаленному метастазированию. Также дополнительное применение ПЭТ/КТ с $^{18}F-ФДГ$ целесообразно при спорных результатах стандартных методов обследования. При этом на ранних стадиях (I и IIА) по результатам ПЭТ/КТ с $^{18}F-ФДГ$ не удастся выявить дополнительные опухолевые очаги, в связи с чем назначение этого метода не является эффективной стратегией [71].

Авторы [189], проанализировавшие данные 41 пациента с II/III стадией РЭ+ РМЖ, сообщают, что ПЭТ/КТ с $^{18}F-ФЭС$ правильно определил стадию у 83% пациенток (34/41), $^{18}F-ФДГ$ ПЭТ – у 71% (29/41), но разница не достигла статистической значимости ($P = 0,18$).

Четкого регламента проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при раке молочной железы в мировой практике пока не представлено, что определяет в целом новизну и значимость проведения данного исследования.

В нашей работе впервые в России было проведено сопоставление данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -ФДГ у больных РЭ+ РМЖ на этапе первичного стадирования. В группу вошли 56 больных на разных стадиях опухолевого процесса (IA – IV). В целом данные соответствовали, ранее представленной информации о том, что дополнительное проведение ПЭТ/КТ целесообразно на более поздних стадиях процесса, где риск отдаленного метастазирования закономерно выше. В нашей выборке дополнительная информация при проведении ПЭТ/КТ с ФЭС у больных с РЭ+ РМЖ по выявлению отдаленных метастазов была получена в 30% случаев (17 из 56 пациентов) – все на стадии IV.

По литературным данным доказана связь размеров первичного опухолевого узла и вероятности выявления отдаленного метастазирования. Согласно исследованиям группы авторов во главе с Sopik V. [160], которые проанализировали данные 819 647 пациентов, вероятность наличия отдаленных метастазов при постановке диагноза непрерывно увеличивалась с 0,5% для опухолей размером 1–10 мм до 26,3% для опухолей размером 91–100 мм. При размерах первичного опухолевого свыше 91–100 мм вероятность отдаленных метастазов была одинаковой и колебалась между 24,6 и 32,9%. Однако в данной работе авторы не учитывали молекулярный подтип опухоли или иные факторы, что безусловно повлияло на процент выявленных отдаленных метастазов при малых размерах узлов высокозлокачественных подтипов РМЖ.

В нашем исследовании при оценке размеров первичного опухолевого узла и взаимосвязи с выявлением отдаленных метастазов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС получено, что при диаметре опухоли в молочной железе более 50 мм (стадия T3) отдаленное метастатическое поражение было выявлено у 8/11 пациенток (72,73%).

Однако иных работ, посвященных вопросу целесообразности проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при разных стадиях РМЖ на этапе первичного стадирования выявлено не было.

У пациентов с IV стадией опухолевого процесса ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в 75% случаев позволило выявить больше очагов патологического накопления РФП, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (58,33%) и чем стандартные методы обследования (41,67%). Данные результаты позволяют сделать вывод о более высокой информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в выявлении отдаленного метастазирования по сравнению со стандартными методами визуализации, а также ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, у больных первично-распространенным РЭ+ РМЖ. Полученные результаты позволяют рассматривать ^{18}F -ФЭС в качестве РФЛП выбора для ПЭТ/КТ диагностики при первичном стадировании РЭ+ РМЖ в рамках эффективной оценки распространенности процесса в режиме «все тело» за одно исследование, что позволяет сократить длительность обследования до начала лечения.

Оценка отдаленного метастазирования по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС

На момент постановки диагноза примерно у 5–10% больных раком молочной железы имеются отдаленные метастазы [161].

В России была опубликована одна работа, посвященную ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при метастатическом люминальном РМЖ [191].

Костные метастазы являются наиболее распространенной локализацией метастатического РМЖ [162]. Наиболее часто встречаемой локализацией метастатического поражения по данным обоих методов в нашем исследовании являлись кости, суммарно 35/50 пациентов (70%) по данным ПЭТ/КТ исследований с обоими РФЛП, медиана SUVmax при исследовании ^{18}F -ФЭС – 6,89 [1,27-44,27]. По данным Hagen Kennecke et al. [163] костные метастазы при люминальном РМЖ встречаются в 71,4% случаев, что коррелирует с нашими данными. Размеры по КТ остеобластических и литических очагов не оценивались, мягкотканые измеряемые компоненты по RECIST 1.1 были выявлены только у 1/35 пациентки, размером до 22 мм. Согласно рекомендациям NCCN и SNMMI [69] в настоящее время нет единого мнения относительно оценки ответа на

терапию по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ опираясь на уровень гликолитической активности опухолевой ткани. Оптимальное время для ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ зависит от фенотипа опухоли и терапевтических схем, а также от местных протоколов лечения [69]. В систематическом обзоре 2019 года [164] авторы выделили одно исследование, в котором сравнивалось применение критериев RECIST и PERCIST, где были продемонстрированы данные, что 40% опухолей, не ответивших на терапию на основе RECIST, ответили на терапию по критериям PERCIST, что свидетельствует о том, что метаболическая оценка с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть более оптимальным предиктором как ВБП, так и ОБ, чем КТ у пациентов с метастатическим РМЖ [163, 164]. Несмотря на обширную литературу по использованию полуколичественных параметров по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при РМЖ, конкретные пороговые значения по оценке динамики ответа на терапию отсутствуют.

В нашем исследовании не было цели оценить возможность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в оценке эффективности лечения, однако, учитывая высокую диагностическую точность метода (по нашим данным при $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ чувствительность – 83%, специфичность – 100% в выявлении костных метастазов) дальнейшие исследования могут помочь в изучении данной проблемы и определения оптимального метода для мониторинга ответа на терапию.

Метастатическое поражение легких зачастую протекает бессимптомно. Иногда легочные метастазы могут проявляться кашлем, кровохарканьем, плевральным выпотом [165]. Частота легочных метастазов у пациентов с РМЖ по данным литературы колеблется от 7% до 24% в зависимости от гистологического и молекулярного подтипа [161]. В нашем исследовании легочные метастазы встречались несколько чаще, чем в общей статистике, 36% случаев. Медиана активности включения ^{18}F -ФЭС составила $\text{SUV}_{\text{max}} 3,70$ [0,73-21,8], медиана размеров очагов в паренхиме легких на КТ – 11 мм [5-34 мм]. Вероятнее всего, данная высокая частота встречаемости связана с более высокой частотой выявляемости метастазов в легкие при использовании таргетного РФЛП ^{18}F -ФЭС при отборе больных РЭ+ РМЖ.

Все нижеуказанные размеры лимфоузлов указаны в миллиметрах по короткой оси в соответствии с RECIST 1.1, другие измеряемые очаги указаны в наибольшем измерении.

Представляем клинический случай (рисунок 15), пациентки Ц., которой было проведено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, т.к. данные предыдущих обследований (в т.ч. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, КТ ОГК) не позволило определить распространенность процесса, изменения в легких и внутригрудных лимфоузлах, отдельных костях оставались неясными. Проведенное ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС позволило выявить метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов, костей, легких.

Учитывая высокую специфичность ^{18}F -ФЭС, фиксация РФЛП в очаговых образованиях в легких позволяет проводить дифференциальную диагностику между неспецифическими изменениями (например, поствоспалительные, фиброзные очаги) и опухолевым поражением РЭ+ РМЖ, так, при накоплении ^{18}F -ФЭС $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ можно с высокой вероятностью утверждать, что это РЭ+ метастатическое поражение легких.

Метастатическое поражение лимфоузлов средостения по данным зарубежных авторов встречается у 6-11% пациенток [166,167]. В нашем исследовании опухолевое поражение лимфоузлов средостения было выявлено у 17/50 пациентов (34%), что выше общемировой статистики, однако это обусловлено специфическим отбором пациентов в исследование. В нашем исследовании у двух пациенток опухолевое поражение было выявлено только по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, при этом лимфоузлы были увеличены по данным КТ до 10 мм по короткой оси в обоих случаях, но патологического накопления ^{18}F -ФДГ в них не наблюдалось. В этих случаях установить диагноз метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов удалось без морфологической верификации. Наблюдение и ответ на терапию подтвердили данное суждение.

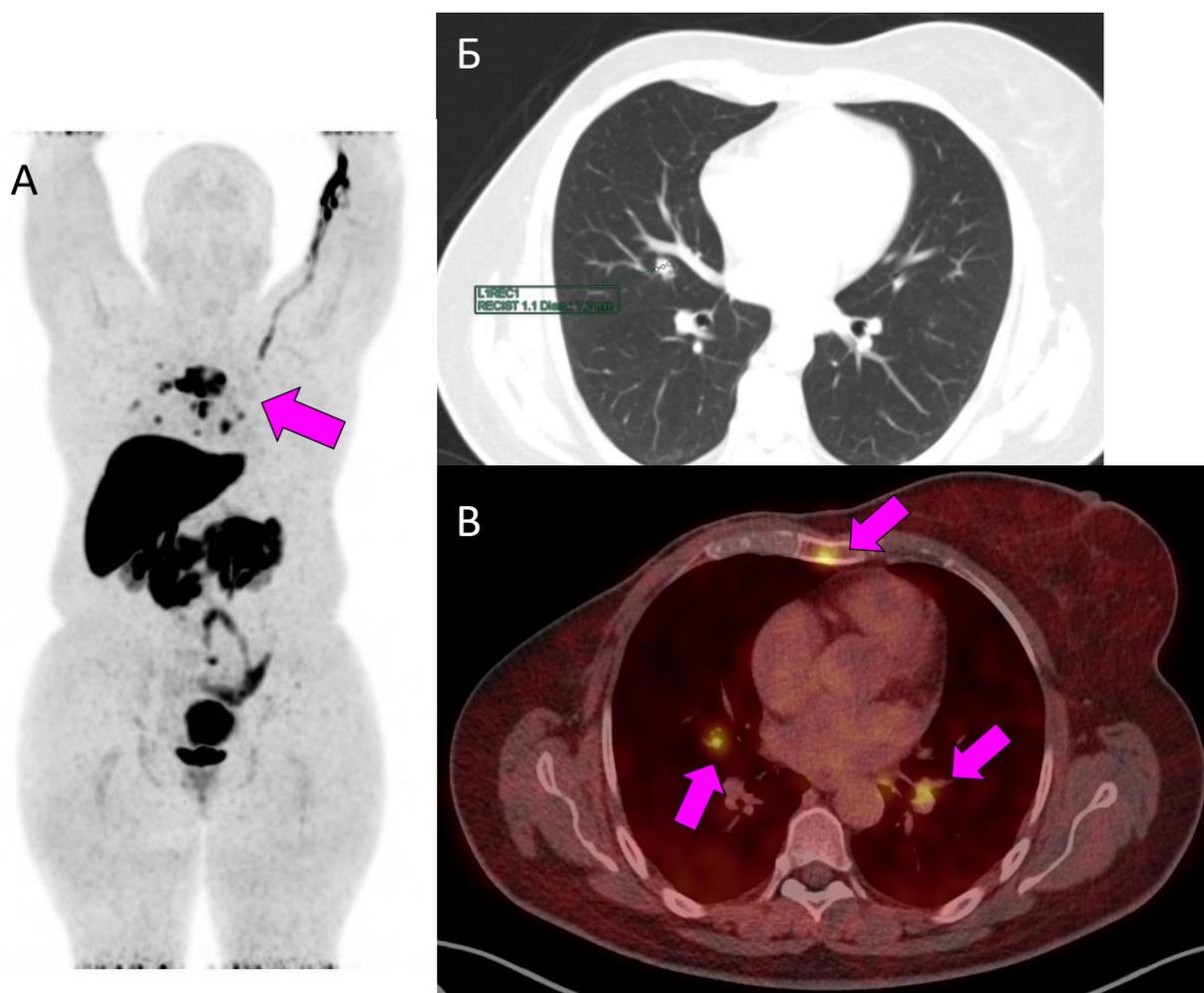


Рисунок 15 – Пациентка Ц. (РЭ – 76, РП – 06, Her2neu – 0, Ki67 – 6%). Рак правой молочной железы T2N1M0. Состояние после комплексного лечения, ГТ АЭ, прогрессирование. В процессе ГТ Анастрозолом и Палбоциклибом. МIP (проекция максимальной интенсивности) изображение ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (А), КТ изображение (Б) комбинированные ПЭТ/КТ изображения с ^{18}F -ФЭС (В). Определяется метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов, костей, легких с патологическим накоплением ^{18}F -ФЭС

В силу того, что ^{18}F -ФДГ не является туморотропным РФЛП и может накапливаться в воспалительных изменениях, то гранулематозные процессы могут вызывать затруднения при интерпретации данных. Например, поражение внутригрудных лимфоузлов при саркоидозе может демонстрировать высокую метаболическую активность ^{18}F -ФДГ [168], что вызовет подозрение относительно метастатического поражения, особенно в случаях асимметричного одностороннего развития процесса. В таких случаях пациентам показана морфологическая верификация очагов, которых во многих случаях может быть

сопряжена с разного рода трудностями и рисками. В подобных ситуациях ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является методом выбора для неинвазивной верификации процесса с высокой прогностической ценностью положительного результата (при выявлении очагов с $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$). При отсутствии фиксации ^{18}F -ФЭС, более будет вероятен воспалительный процесс, однако сохраняется риск наличия раздифференцированных метастазов РМЖ. В таких случаях целесообразно сопоставление общей распространенности опухолевого процесса, проводимой терапии, динамики наблюдения размеров лимфоузлов, с последующей биопсией при необходимости. В случае, когда ПЭТ/КТ с обоими РФП демонстрирует отрицательные результаты – изменения с высокой вероятностью имеют неспецифический генез.

Метастатическое поражение печени по данным K.Rangarajan. et al. встречается в 15% случаев метастатического РМЖ [169]. В нашем исследовании данная локализация метастазов встречалась в 7/50 случаях (14%) по данным ПЭТ/КТ с обоими РФЛП, что коррелирует с мировыми данными. Учитывая физиологическую высокоинтенсивную фиксацию ^{18}F -ФЭС в печени, очаговое накопление отчетливо визуализировалось только у 3/7 пациенток (медиана активности включения ^{18}F -ФЭС составила $\text{SUV}_{\text{max}} 12,9$ [7,13-24,0], при этом на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ очаги визуализировались более четко у 6/7 обследуемых (медиана активности включения ^{18}F -ФДГ $\text{SUV}_{\text{max}} 6,56$ [3,15-10,41]. Авторы сообщают [190], что при оценке РЭ-статуса метастатического поражения печени данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС необходимо интерпретировать с особым вниманием из-за высокой физиологической фиксации радиотрейсера в паренхиме. В случаях подозрения на изолированное поражения печени целесообразно в качестве дообследования использовать МРТ с контрастированием, как самый информативный метод.

Клинический пример, пациентка Л, которой были проведены ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и с ^{18}F -ФДГ. Из анамнеза: РМЭ, ГИ+ИГХ: инвазивный дольковый рак, люминальный В, her2neu отрицательный. 4 курса адъювантной полихимиотерапии (АПХТ), назначена ГТ ингибиторами ароматазы, спустя 3 года

появились жалобы на боль в поясничном отделе позвоночника, с подозрением на прогрессирование направлена на дообследование. При проведенных ПЭТ/КТ – на исследованиях выявлено метастатическое поражение костей и печени. При визуальной оценке при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС печеночного метастаза очаг отчетливо дифференцируется на фоне интактной паренхимы печени, что подтверждает РЭ+ статус поражения (рисунок 16).

Однако подобная картина ПЭТ/КТ, поддающаяся однозначной трактовке, далеко не всегда встречается в клинической практике. Voers, J с коллегами предложили алгоритм оценки РЭ-статуса печеночных очагов с помощью подсчета значений TBRmax (tumor-to-background ratio) [151]. Расчет производился как отношение между SUVmax опухолевого очага и SUVmax здоровой ткани печени. Авторы предложили следующие значения: TBRmax > 0,73 с большей вероятностью соответствует РЭ+ опухолевому поражению, TBRmax < 0,33 – РЭ-, а TBRmax 0,33-0,73 неопределенному статусу, требующему морфологической верификации. Voers, J и его коллеги отметили ограничения своего исследования: неоднородность выборки (включение в группы вне зависимости от проводимой терапии) и небольшое количество участников [151].

Подводя промежуточный итог, при оценке РЭ-статуса метастатического поражения печени при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС следует опираться не только на визуальную оценку ПЭТ-изображений, но и КТ часть с контрастированием. При отсутствии явно очагового накопления ^{18}F -ФЭС для оценки опухолевой/неопухолевой природы очагового поражения печени остается МРТ с контрастированием, в том числе с гепатоспецифичными контрастными агентами, а для оценки рецепторного статуса первостепенным методом остается биопсия.

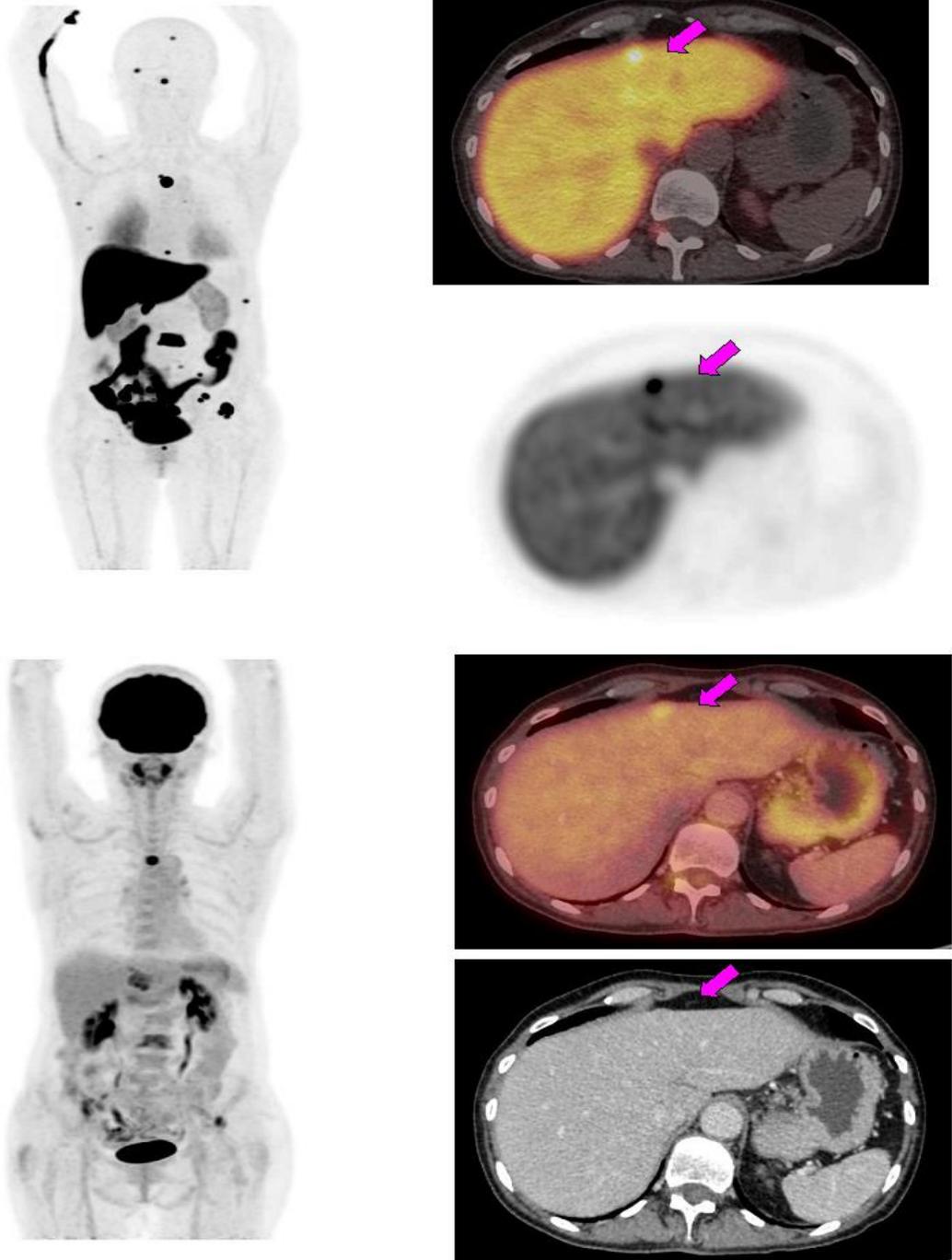


Рисунок 16 – Пациентка Л. (РЭ – 86, РП – 66, Her2neu – 0, Ki67 – 60%). Рак левой молочной железы – состояние после РМЭ, ДЛТ, в процессе ГТ ИА. МIP (проекция максимальной интенсивности) изображение ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (А), комбинированные ПЭТ/КТ изображения с ^{18}F -ФЭС (Б), ПЭТ изображение (В). Определяются множественные метастатические очаги в костях, а также узловое подкапсульное образование в печени с гиперфиксацией ^{18}F -ФЭС до SUVmax 24,00. МIP (проекция максимальной интенсивности) изображение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (Г), комбинированные ПЭТ/КТ изображения с ^{18}F -ФДГ (Д), КТ изображение (Е). Определяются единичные очаги в костях, а также узловое подкапсульное образование в печени с накоплением ^{18}F -ФДГ до SUVmax 4,32

Метастатическое поражение головного мозга при РМЖ выявляется примерно в 24% случаев [170]. Также по данным Brosnan, EM и коллег [171]. склонность к появлению метастатического поражения головного мозга при РМЖ варьирует в зависимости от молекулярно-рецепторного подтипа опухоли и встречается чаще всего у пациентов с тройным негативным РМЖ (~50%), меньше среди HER+ подтипов (~30%) и реже всего у больных люминальными подтипами РМЖ (~14%).

В нашей выборке пациентов метастатические очаги в головном мозге встречались у 7/50 (14%) пациенток, что коррелирует с данным Brosnan, EM. При этом на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС визуализировалось 100% очагов (7/7), в отличие от исследования с ^{18}F -ФДГ, где отчетливо визуализировались только в 2/7 случаев. Метастатическое поражение головного мозга было подтверждено результатами магнитно-резонансной томографии с контрастированием (рисунок 17).

Высокая чувствительность и специфичность ^{18}F -ФЭС связана с высокой контрастностью опухоль/фон для этого РФЛП, связанной с полным отсутствием физиологического включения эстрадиола в здоровой ткани мозга, в отличие от ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, где происходит крайне высокое физиологическое потребление глюкозы здоровыми клетками коры и крайне затрудняет визуализацию.

Учитывая полученные данные по визуализации метастазов в головном мозге при проведении ПЭТ/КТ ^{18}F -ФЭС (в отличие от ^{18}F -ФДГ) рекомендовано считать стандартом протокол сканирования «от макушки головы» с включением в зону сканирования структур головного мозга. В случае выявления признаков метастатического поражения головного мозга впервые на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС целесообразно проводить дообследование по данным МРТ с целью уточнения количества очагов (размером < 5 мм). Однако существуют некоторые ограничения метода, в 5% случаев возможны лептоменингеальные метастазы РМЖ [172], что требует дифференциальной диагностики с менигиомами, которые в 40% случаев могут иметь в рецепторы эстрогена [173], поэтому необходимо учитывать общую клиническую картину заболевания и данные МРТ исследования.

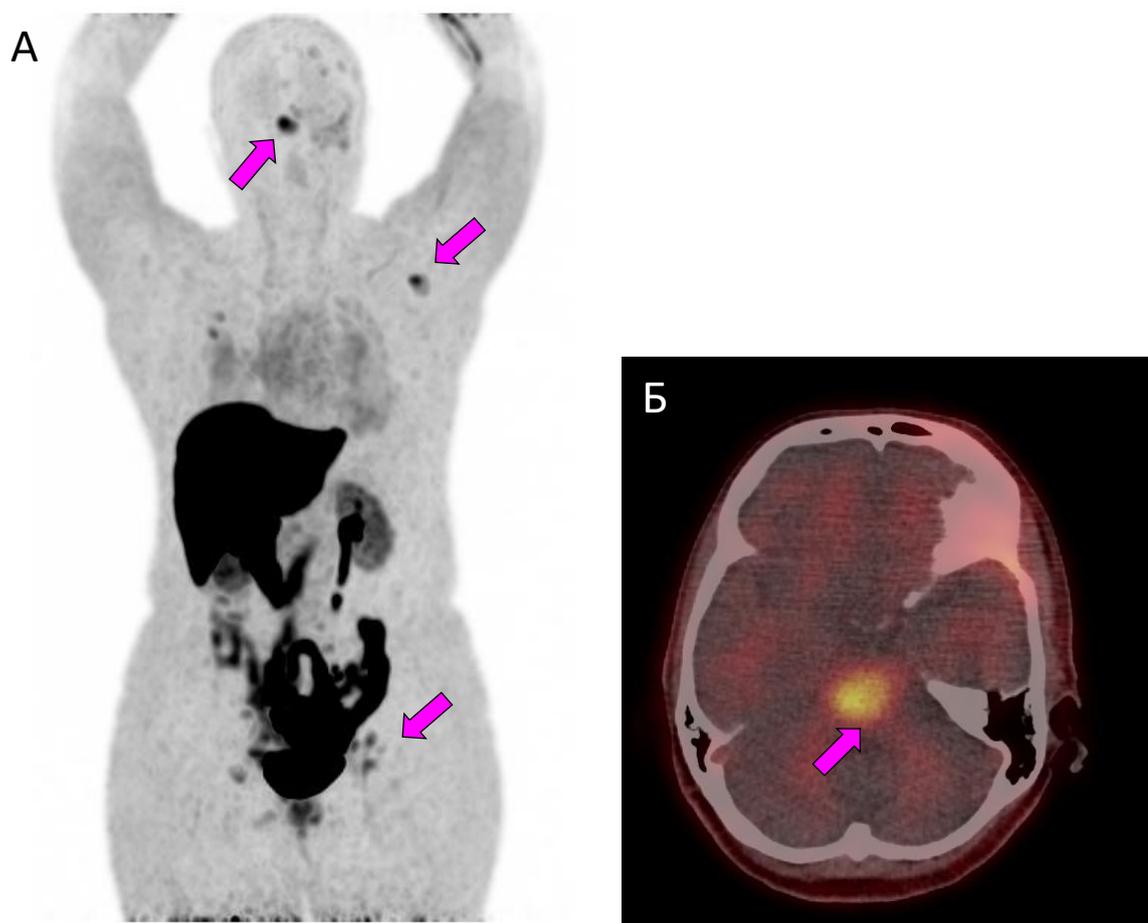


Рисунок 17 – Пациентка 3. Рак правой молочной железы (РЭ – 8б, РП – 5б, Her2neu – 1, Ki67 – 40%). Состояние после хирургического лечения, ХТ в 2002-2003 гг., ЛТ в 2017 г. МХТ+ГТ ИА. МIP (проекция максимальной интенсивности) изображение ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (А), комбинированные ПЭТ/КТ изображения с ^{18}F -ФЭС (Б). Получены данные о наличии активной (РЭ+) опухолевой ткани в головном мозге, лимфоузлах и костях

Одной из наиболее редких локализаций метастатического процесса являются орбиты, однако, высокий физиологический уровень поглощения глюкозы в ГМ и глазодвигательных мышцах вызывает значительные затруднения для визуализации по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В нашем исследовании у одной пациентки был выявлен инфильтрат правой орбиты, который хорошо визуализировался по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. В литературе встречаются публикации отдельных клинических случаев этой редкой патологии, где авторы подчеркивают, что применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является полезной диагностической опцией у пациентов с соответствующей симптоматикой [174], опубликовавшие 2 клинических случаях с интраорбитальными метастазами и

визуализацией с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, подчеркивают, что метод является полезной диагностической опцией, в том числе у пациентов с соответствующей клинической картиной.

Еще одно редко встречающееся, но клинически значимое проявление РМЖ, это поражение мужского контингента населения (менее 0,5% всех ежегодно диагностируемых случаев рака у мужчин [175]. 90% РМЖ у мужчин является РЭ+, с меньшей вероятностью опухоли экспрессируют HER2 [175]. Данных по различиям диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у мужчин и женщин в литературе не представлено, наоборот авторы утверждают об отсутствии разницы показателей SUVmax для обоих полов [108].

За время набора пациентов в данное исследование в отделении ПЭТ/КТ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России прошли обследование и были включены в работу только два пациента мужского пола. Один из пациентов 87 лет, у которого был выявлен рак левой молочной железы, с проведенным комбинированным лечением в 1991 году. Выявлено прогрессирование в 2018 году – метастазы в легких, л/у средостения, костях, ГИ+ИГХ: РЭ – 8 баллов, РП – 8 баллов, HER2 отр, Ki67 – 10%. Второй пациент, представленный на изображении (рисунок 18), прошел комплексное лечение по поводу РМЖ в 2005 году, ГИ+ИГХ: РЭ 76, РП 76, her2neu отрицательный, Ki67 – 38%. Прогрессирование в 2020 году, рецидив в п/о рубец, ПХТ + ГТ, в 2021 году выявлены метастазы в костях. В 2022 году МХТ, ГТ (смена терапии с АЭ на Летрозол в 2022 году), бисфосфонаты (БФ).

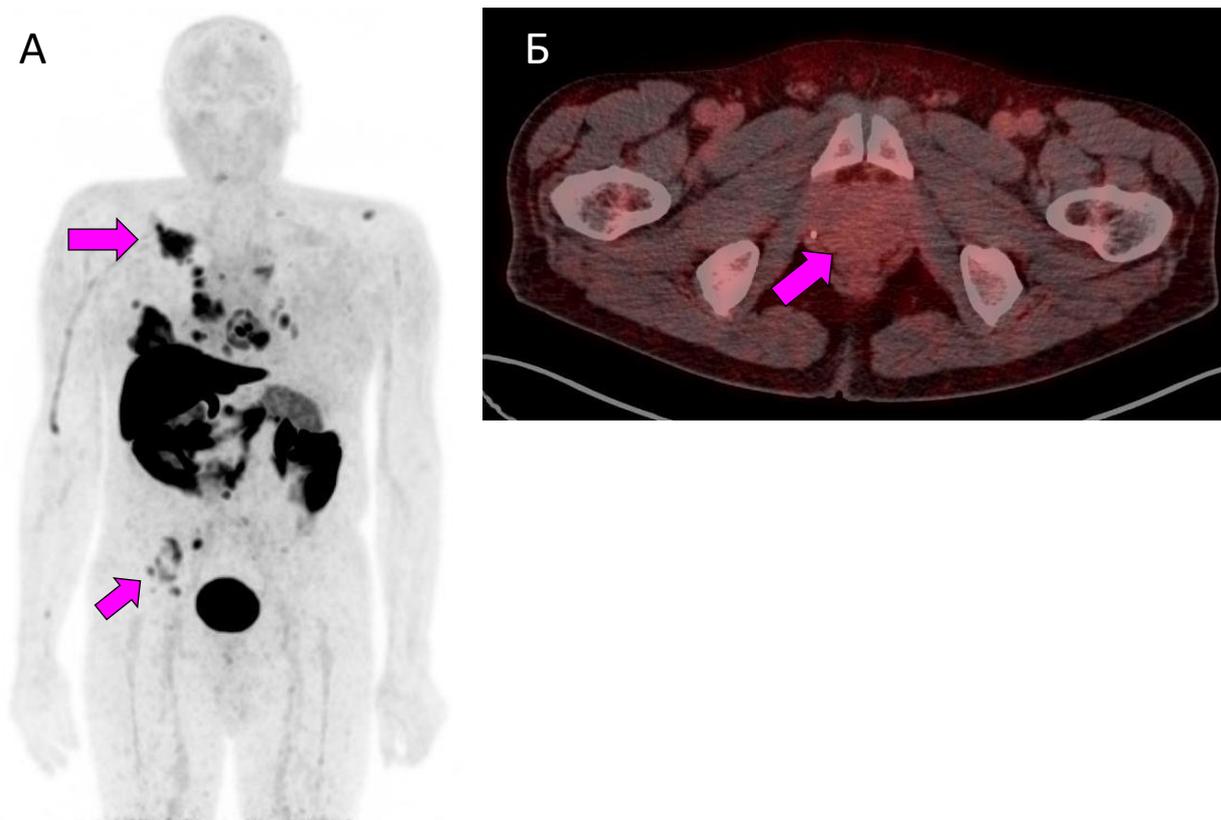


Рисунок 18 – Пациент Ф. Рак правой молочной железы (РЭ 76, РП 76, Her2Neu 0, Ki67 90%), ПХТ, РМЭ в 2005 году. Прогрессирование в 2020 году, рецидив в п/о рубец, ПХТ + ГТ, в 2021 году выявлены метастазы в костях. В 2022 году МХТ, ГТ (смена терапии с АЭ на Летрозол в 2022 году), бисфосфонаты (БФ). МIP (проекция максимальной интенсивности) изображение ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (А), комбинированные ПЭТ/КТ изображения с ^{18}F -ФЭС (Б). Определяются множественные очаги патологического накопления РФЛП в лимфоузлах, мягких тканях правой грудной стенки, обоих легких, костях. Очагового накопления ^{18}F -ФЭС в предстательной железе не выявлено

Представляет научный интерес тот факт, что, согласно данным ряда исследований [118, 119], в ткани предстательной железы идентифицируются обе изоформы рецепторов эстрогена. При этом отмечается определенная тканевая специфичность в их распределении: РЭ α преимущественно локализуется в стромальном компоненте, тогда как РЭ β – в эпителиальных структурах. Указанное распределение теоретически могло бы обусловить повышенное физиологическое накопление РФП в паренхиме органа. Однако в нашем исследовании при анализе изображений ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у пациентов мужского пола накопление в предстательной железе не превышало фоновых значений

(SUV_{max} 1,8), а очаговая патологическая фиксация радиотрейсера отсутствовала. Это наблюдение свидетельствует о том, что физиологическая экспрессия рецепторов эстрогена в предстательной железе не приводит к клинически значимому накоплению ¹⁸F-ФЭС, что подтверждает высокую специфичность метода в выявлении именно опухолевых очагов с гиперэкспрессией РЭ.

Органы мишени включения ¹⁸F-ФЭС в норме и факторы, влияющие на значения SUV_{max}

В рекомендательном письме относительно применения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭС сообщается, что ¹⁸F-ФЭС является липофильным веществом, и поэтому у пациентов с повышенной жировой массой тела может наблюдаться более низкое накопление РФЛП, чем у более худых пациентов из-за увеличенного объема фармакологического распределения [15]. По данным Peterson, L. M. и др. ИМТ имеет значительную корреляцию с поглощением ¹⁸F-ФЭС. Авторы считают, что повышение уровня фиксации ¹⁸F-ФЭС при более высоком ИМТ, является искусственным при использовании показателей SUV_{max}, как было отмечено при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ [178]. В нашем исследовании была выявлена слабая корреляция ($R = 0,36$, $P \text{ value} = 0,0067$) между уровнем накопления ¹⁸F-ФЭС SUV_{max} в первичном опухолевом очаге и жировой клетчатке в околопупочной области. Учитывая выявленную корреляцию между SUV_{max} в первичном опухолевом очаге и жировой клетчатке в околопупочной области, было принято решение провести анализ с индексом массы тела (ИМТ). Подсчет ИМТ производился по формуле m/h^2 , где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах.

Медиана ИМТ в нашем исследовании составила 28 [19-52], что соответствует избыточной массе тела (предожирение). Также нами была выявлена средняя корреляция ($R = 0,52$, $P \text{ value} = 0,0067$) между уровнем накопления ¹⁸F-ФЭС SUV_{max} в первичном опухолевом очаге и ИМТ, и слабая корреляция ($R = 0,35$, $P \text{ value} = 0,0078$) между уровнем накопления ¹⁸F-ФЭС SUV_{max} в околопупочной жировой клетчатке и ИМТ.

Ожирение связано с более высоким риском возникновения РМЖ, у женщин с ИМТ > 35 риск на 86% выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ. Доказано, что в постменопаузе каждое увеличение ИМТ на 5 кг/м² увеличивает риск возникновения РМЖ [179]. Существует предположение, что локальное повышение уровня эстрогенов в жировой ткани молочной железы является ключевым фактором развития и роста РЭ+ РМЖ, а также медиатором развития резистентности к гормональной терапии [179].

Основываясь на полученных нами данных, что существует корреляция между ИМТ, значениями SUV_{max} в первичном опухолевом очаге и показателями SUV_{max} в жировой клетчатке в околопупочной области, возможно сделать вывод, что у пациенток с повышенной массой тела, вероятнее, чаще, будут более высокие значения SUV_{max} в первичном опухолевом очаге, нежели у пациенток с пониженной массой тела. Что также может затруднить визуализацию опухолевого очага у пациенток с кахексией.

В рамках поиска потенциального влияния распределения РФЛП в организме было проведено сопоставления уровня фиксации SUV_{max} в первичном опухолевом очаге и в референсных регионах. По нашим данным в мировой литературе анализ корреляции значений SUV_{max} в первичном опухолевом очаге и иных регионах не проводился (за исключением ИМТ).

Проведенный анализ не выявил корреляции между уровнем накопления ¹⁸F-ФЭС (значениями SUV_{max}) и интенсивностью экспрессии рецепторов эстрогена, оцениваемой в баллах, при том что у 68% пациенток отмечался высокий уровень экспрессии РЭ (8+ баллов). Аналогичным образом не было обнаружено статистически значимой зависимости между показателями SUV_{max} и уровнем экспрессии рецепторов прогестерона или HER2/neu. Учитывая ранее установленную зарубежными исследователями корреляцию между SUV_{max} > 2,5 при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и индексом пролиферативной активности Ki67 [180], а также отсутствие подобных данных для ¹⁸F-ФЭС, нами был проведен дополнительный анализ. Однако статистически значимой взаимосвязи между значениями Ki67 и уровнем SUV_{max} при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭС также не

обнаружено. Полученные данные позволяют заключить, что пролиферативная активность первичной опухоли, оцениваемая иммуногистохимически, не оказывает существенного влияния на интенсивность накопления ^{18}F -ФЭС.

В качестве референсных зон для оценки фонового накопления радиотрейсера были выбраны матка, правая доля печени, неизменная ткань молочной железы, пул крови и жировая клетчатка. Наибольший физиологический захват ^{18}F -ФЭС наблюдался в матке (рисунок 19). Tsuchida и соавторы в своем исследовании анализировали взаимосвязь между накоплением ^{18}F -ФЭС и фазой менструального цикла или уровнем эндогенного эстрогена. Было установлено, что показатель SUVmax в эндометрии достоверно выше в пролиферативную фазу по сравнению с секреторной ($6,03 \pm 1,05$ против $3,97 \pm 1,29$, $P = 0,022$), что согласуется с ранее полученными иммуногистохимическими данными [181, 184]. В отличие от эндометрия, значимых различий в накоплении ^{18}F -ФЭС в миометрии между пролиферативной и секреторной фазами выявлено не было ($2,75 \pm 0,22$ против $2,53 \pm 0,37$, $P = 0,23$), что также соответствует результатам других исследований [181]. Согласно данным литературы, уровень накопления ^{18}F -ФЭС как в опухолевых очагах, так и в матке не коррелирует с менопаузальным статусом пациенток [183]. В исследовании Peterson и соавторов также не выявлено влияния уровня эстрадиола на интенсивность накопления ^{18}F -ФЭС у 82 пациенток в пременопаузе с концентрацией эстрадиола > 30 пг/мл [95].

Высказанное нами предположение, о существовании взаимосвязи уровня накопления ^{18}F -ФЭС (SUVmax) в первичном опухолевом очаге и матке, получило подтверждение в виде достоверной корреляции, но при этом слабой по уровню связи признаков ($R = 0,4$, $P \text{ value} = 0,0023$), что могло быть обусловлено нахождением большинства пациенток в менопаузе с вероятным снижением уровня РЭ в эндометрии. Кроме того, сравнение не всегда было доступно, т.к у отдельных пациенток к моменту обследования матка уже была удалена (6/56, 10,71%). Данный подход в перспективе возможно целесообразно будет проверить у более молодого контингента пациенток, для оценки связи уровня накопления SUVmax в первичном опухолевом очаге и эндометрии.

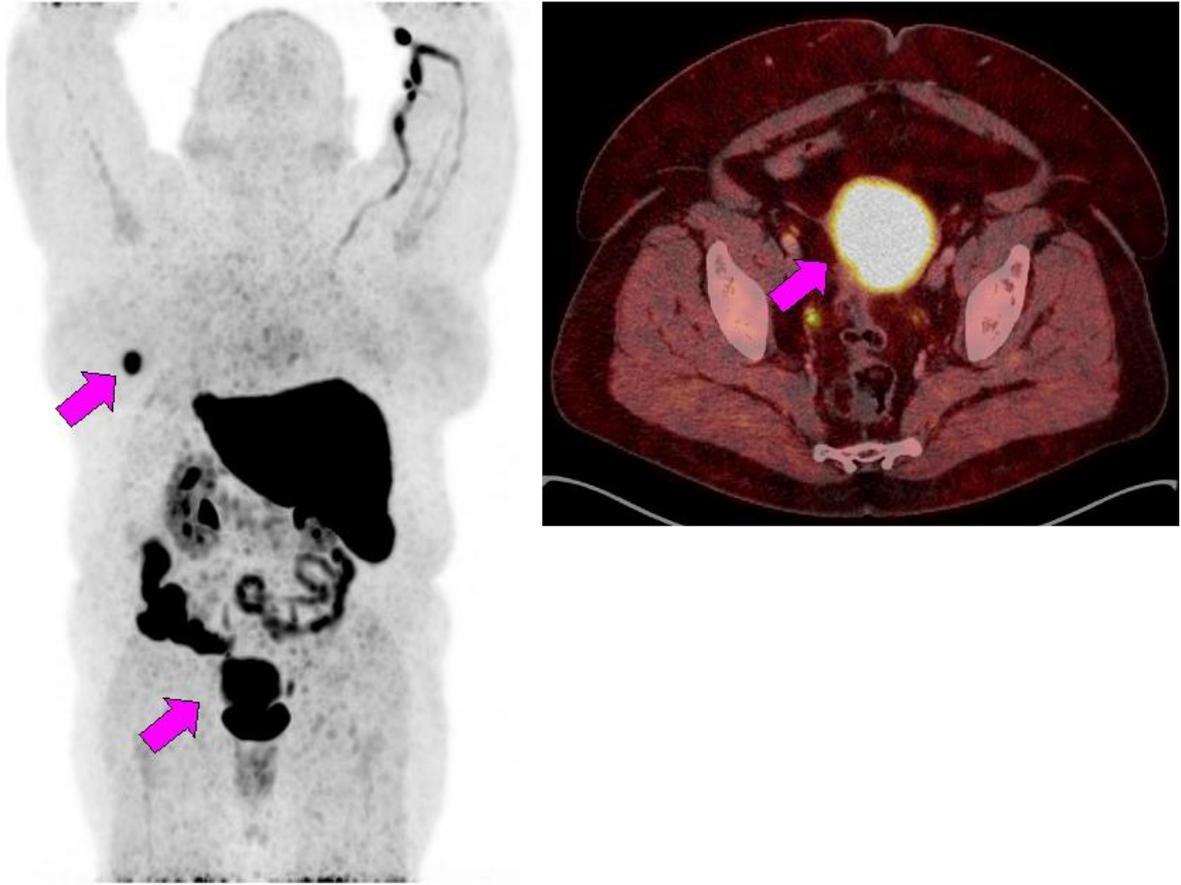


Рисунок 19 – Пациентка В. Рак молочной железы, (РЭ – 8б, РП – 8б, Her2neu – 1, Ki67 – 65%). До лечения. МIP (проекция максимальной интенсивности) изображение ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (А), комбинированные ПЭТ/КТ изображения с ^{18}F -ФЭС (Б). Определяется патологическое накопление ^{18}F -ФЭС в узловом образовании нижне-внутреннего квадранта левой молочной железы до SUV_{max} 12,79 размерами до 18x15 мм. Также отмечается физиологическое накопление ^{18}F -ФЭС в матке до SUV_{max} 10,38

Существует шкала Deauville (DC) – метод оценки эффективности лечения лимфом с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, основанный на сравнении уровня SUV_{max} опухолевых очагов с референсными органами (печенью и пулом крови в грудной аорте) [180]. Нами было принято решение, что возможно, существует влияние физиологической фиксации ^{18}F -ФЭС в печени и пуле крови на уровень SUV_{max} в первичном опухолевом очаге. Печень также была выбрана референсной зоной, так как ^{18}F -ФЭС сначала фиксируется в паренхиме, где метаболизируется в полярные конъюгаты (сульфат и глюкуронид) с последующим выведением с желчью [15].

При анализе данных корреляции между фиксацией РФЛП в паренхиме печени и первичном опухолевом очаге не выявлено ($R = 0,034$, $P \text{ value} > 0,05$). Медиана SUVmax в паренхиме правой доли печени составила 16,23 [8,88 – 24,93]. Измерения уровня накопления ^{18}F -ФЭС проводилось в правой доле в VI или VII сегментах. Метастатического поражения печени в I группе выявлено не было, измерение уровня SUVmax в печени проводилось в сохранной паренхиме.

Измерение уровня накопления SUVmax проводилось в контралатеральной молочной железе, без признаков опухолевого процесса по всем данным обследований, без оценки объема железистого компонента железы. Корреляции нами выявлено не было ($R = 0,068$, $P \text{ value} > 0,05$). Также у женщин с возрастом и процессе старения происходит замещение железистого компонента жировой тканью [184], что позволит улучшить визуализацию первичного опухолевого очага в структуре молочной железы. Учитывая, что медиана SUVmax в интактной ткани молочной железы составила SUVmax = 0,875, и, как ранее было описано, фиксация выше SUVmax 2,0 свидетельствует об активной опухолевой ткани, соотношение опухоль/фон для визуализации первичного опухолевого очага будет оптимальным.

В рекомендательном письме [15] сообщается, что по аналогии с эстрадиолом, циркулирующий ^{18}F -ФЭС, в основном, адгезирован к одному из двух белков плазмы: гликопротеид связывающему гормону (ГСПГ) и альбумину. После инъекции примерно 45% индикатора связывается с высокой аффинностью и низкой скоростью с ГСПГ, и этот процент зависит от концентрации гликопротеида в плазме [15]. Соответственно, нами была выдвинута гипотеза, что уровень SUVmax в первичном опухолевом очаге может коррелировать с SUVmax в пуле крови, и по аналогии с оценкой по шкале Deauville, область измерения была выбрана грудная часть аорты. Однако корреляции выявлено не было ($R = 0,035$, $P \text{ value} > 0,05$). Требуется дальнейшие исследования, с оценкой уровня ГСПГ в крови и фиксацией РФЛП, в т.ч и в метастатических очагах.

Также нами был проведен анализ зависимости уровня накопления SUVmax в первичном опухолевом очаге и размерами образования по КТ. Подсчет

проводился у 53 из 56 пациенток, у двух пациенток был диагностирован отечно-инфильтративный рак молочной железы, определение размеров по КТ было невозможно. У одной из пациенток по данным всех обследований опухолевый очаг в молочной железе выявлен не был. Измерение размеров первичного опухолевого очага в I когорте по КТ производилось в наибольшем сечении, Медиана размеров по КТ составила = 21,4 мм [6-66 мм]. При анализе данных отмечалась слабая корреляция ($R = 0,41$, $P \text{ value} = 0,0026$) между уровнем накопления РФЛП в первичном опухолевом очаге и размерами по КТ. Полученные нами данные могут быть обусловлены тем, что при увеличении размеров опухоли возможно увеличение гетерогенности экспрессии РЭ. Авторы сообщают, что в опухолях с высокой гетерогенностью процент РЭ+ опухолевых клеток варьировался от 20% до 100% [185], что может объяснить отсутствие увеличения уровня SUVmax в первичном опухолевом очаге в то же время с ростом размеров по КТ.

Учитывая полученные нами данные об отсутствии значимых корреляций между уровнем накопления SUVmax в первичном опухолевом очаге и референсными регионами, а также с данными ИГХ (кол-во баллов РЭ, РП, значениями Her2Neu и Ki67), повторное проведение подобных исследований не рекомендовано, а также нет необходимости в оценке распределения РФЛП в органах и тканях при выполнении описания исследования. Однако, учитывая выявленную нами среднюю корреляцию с ИМТ требует более тщательной оценки результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у пациенток с пониженной массой тела.

Следует с осторожностью и особой внимательностью оценивать распределение ^{18}F -ФЭС у пациенток с синхронными опухолевыми процессами, которые характеризуются высоким уровнем РЭ и могут высокоинтенсивно накапливать РФЛП, к примеру саркома стромы эндометрия, рак желудка, рак предстательной железы и другие. В нашей практике мы не сталкивались с клиническими ситуациями, в которых был бы один из вышеперечисленных синхронных опухолевых процессов, однако, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС применяется в нашем центре как метод дифференциальной диагностики для определения

органопринадлежности метастических очагов с РЭ-негативной сопутствующей патологией.

Из нестандартных проявлений включения ^{18}F -ФЭС в нашем исследовании встречался случай повышенной фиксации РФЛП в зоне массивного пневмофиброза легких (рисунок 20).

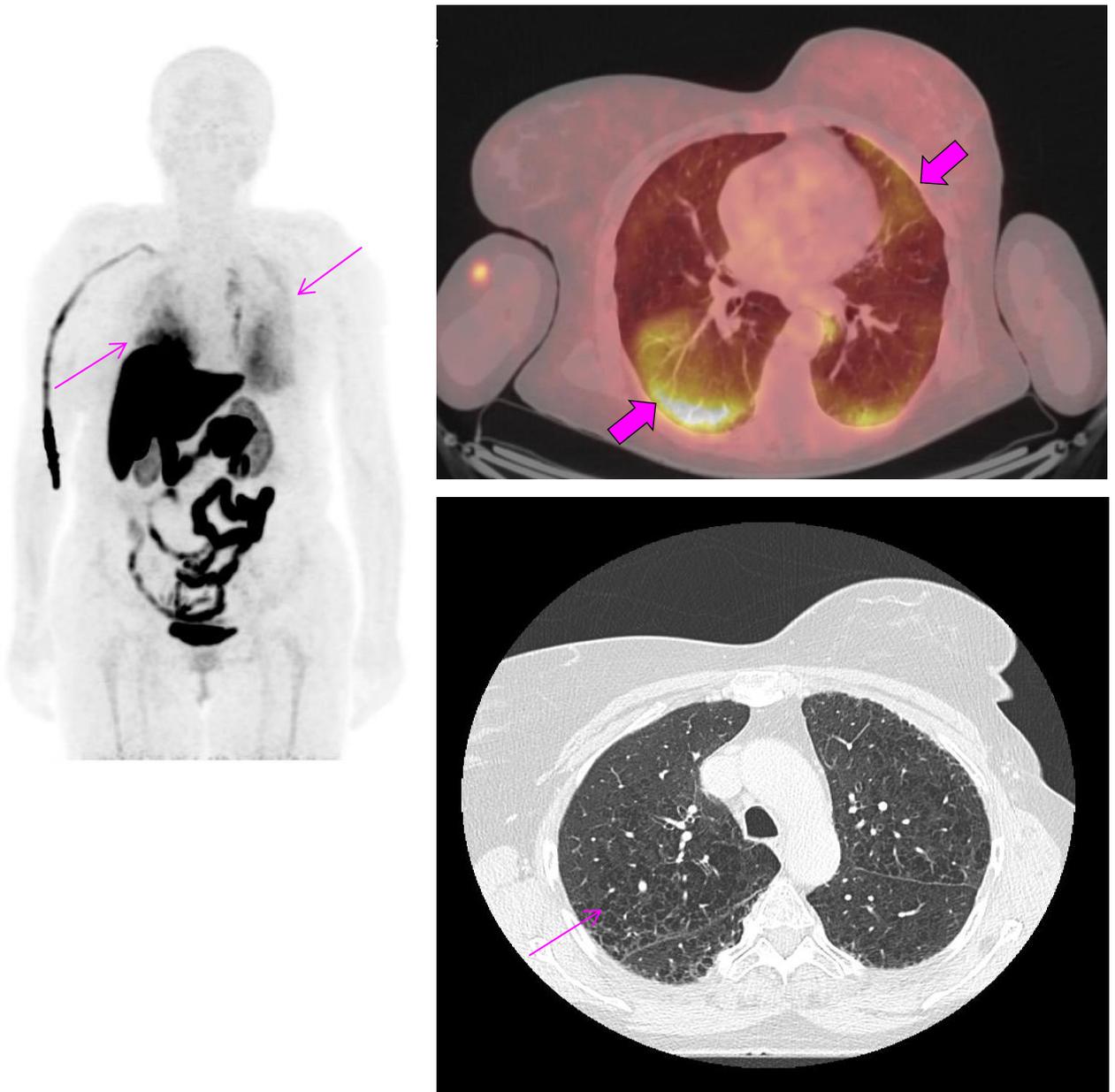


Рисунок 20 – Пациентка Б. Рак левой молочной железы (РЭ – 8б, РП – 0б, Her2neu – 0, Ki67 – 37%). Состояние после РМЭ, ДЛТ, в процессе ГТ ИА. МIP (проекция максимальной интенсивности) изображение ПЭТ с ^{18}F -ФЭС (А), комбинированные ПЭТ/КТ изображения с ^{18}F -ФЭС (Б), КТ изображение (В). Отмечается диффузное неспецифическое накопление ^{18}F -ФЭС в участках интерстициальных изменений в обоих легких

Представлен случай пациентки Б. 1966 года рождения, получившей комплексное лечение по поводу люминального В-подтипа РМЖ, у которой было отмечено неспецифическое накопление 18F-ФЭС в зонах фиброзных изменений легочной ткани. При проведении ПЭТ/КТ с 18F-ФЭС визуализировались очаги повышенного накопления радиотрейсера в обоих легких с максимальным значением SUV_{max} 7,51. Данные изменения развивались на фоне выраженной панлобулярной эмфиземы, линейного пневмофиброза и гиповентиляционных нарушений в плащевых отделах легких. Учитывая наличие сопутствующей пульмонологической патологии, выявленное накопление 18F-ФЭС можно расценивать как неспецифическое, обусловленное не только постлучевыми изменениями, но и хроническим воспалительным процессом с формированием пневмофиброза. Подобная картина требует тщательного анализа анамнестических данных для корректной интерпретации результатов исследования.

Возможным патофизиологическим обоснованием данного феномена может служить тот факт, что эстроген-зависимая активация РЭ α необходима для нормального развития дендритных клеток [186], которые в большом количестве присутствуют в легочной ткани пациентов с фиброзными изменениями [187]. При воспалительных процессах дендритные клетки активируются для инициации и координации иммунного ответа. Кроме того, следует учитывать, что при интерстициальной пневмонии и муковисцидозе отмечается повышенная экспрессия РЭ β по сравнению со здоровой легочной тканью [188].

Важно отметить, что выявленные изменения имеют характерные КТ-признаки с преимущественным вовлечением периферических отделов легких, что не представляет значительных сложностей для дифференциальной диагностики с узловыми метастазами. Метастатическое поражение легких по типу лимфангита обычно затрагивает центральные отделы и крайне редко встречается при люминальном подтипе РМЖ, что дополнительно подтверждает неопухолевую природу выявленных изменений.

В нашем исследовании наименьший размер опухолевых очагов составлял 5 мм, что не дает возможности высказаться о перспективах выявления очагов меньшими размерами, но позволяет рекомендовать применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при размерах более 5 мм. Преимуществом совмещенного ПЭТ и КТ-исследований заключается в том, что очаги малых размеров, которые не накапливают РФЛП, могут быть обнаружены по данным КТ. Также необходимо добавить, что не смотря на гибридный метод визуализации, мы настоятельно рекомендуем дополнительное введение йод-контраста при КТ – части исследования для улучшений визуализации, а также проведение КТ грудной клетки отдельной серией с задержкой дыхания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в России и странах СНГ проведено крупное одноцентровое исследование, посвященное применению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в диагностике РЭ+ РМЖ, включающее в себя данные пациентов на этапе первичного обследования, а также пациентов с множественным метастатическим поражением. Разработанная нами методика оценки ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в диагностике РЭ+ РМЖ позволяет оптимизировать показания к исследованию, а также систематизировать интерпретацию результатов исследования специалистами в области ядерной медицины.

Согласно полученным данным в соответствии с литературными источниками при оценке на ПЭТ/КТ очагов накопления ^{18}F -ФЭС значения $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ являются высокоспецифичными в выявлении РЭ+ опухолевых узлов. Диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в оценке вторичного поражения при раке молочной железы превосходит результаты стандартной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (чувствительность 85% против 84% при специфичности в 100% против 97%, соответственно), что позволяет рекомендовать ^{18}F -ФЭС, как радиофармпрепарат выбора для ПЭТ/КТ диагностики люминальных типов РМЖ с целью уточнения распространенности процесса у первичных больных с высоким риском отдаленного метастазирования (стадия IIIВ и выше), а также для диагностики прогрессирования данного типа опухоли в тех случаях, когда результаты стандартных методов мониторинга лечения заболевания (УЗИ, КТ, сцинтиграфия) представляются неоднозначными.

В рекомендациях NCCN и SNMMI [69] сообщается, что несмотря на многочисленные исследования нет согласованных данных относительно оценки патологических изменений в костях при РМЖ по данным ПЭТ/КТ, если ориентироваться на уровень накопления стандартной ^{18}F -ФДГ. В этом свете применение ^{18}F -ФЭС у больных РЭ+ РМЖ для оценки костных очагов выглядит более перспективно. По данным нашего исследования при значениях $\text{SUV}_{\text{max}} >$

2,0 чувствительность составила 83%, специфичность – 100% в выявлении костных метастазов.

Таким образом высокая прогностическая ценность положительного результата ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС позволяет рассматривать этот метод в качестве неинвазивной альтернативы морфологической верификации РЭ+ опухолевых очагов в случаях труднодоступной локализации предполагаемых метастазов и/или при тяжелом соматическом состоянии больных.

Кроме дифференциации опухолевой и неопухолевой патологии, проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС будет эффективно в ситуациях, когда у пациента выявлены синхронные злокачественные процессы (один из которых рецептор эстроген позитивный, а другой, соответственно, негативный), что позволяет в рамках одного исследования оценить статус рецепторов эстрогена в очагах по всему телу с оценкой принадлежности к тому или иному типу опухоли.

Суммируя полученные данные в оценке первичного опухолевого процесса с местным и отдаленным метастазированием, а также в дифференциальной диагностике вторичных изменений при РЭ+ РМЖ ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является первостепенным таргетным методом ядерной медицины и рекомендуется к применению в рамках разработанного нами комплексного диагностического подхода, представленного в виде алгоритма (Приложение А).

Согласно представленному алгоритму:

А) На этапе первичного обследования при впервые выявленном РЭ+ РМЖ возможно проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС на IIIb-IV стадиях, при подозрении на отдаленные метастазы по данным стандартных диагностических методик, для оценки распространенности процесса в случае ПЗМО;

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС не рекомендуется к применению на этапе первичного обследования при стадии IA – IIIA, а также при образованиях менее 5 мм.

Б) ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС рекомендуется выполнять при прогрессировании РЭ+ РМЖ для оценки распространенности процесса в случае сомнительных результатов других методов обследования, ПМЗО, отсутствии приема препаратов, блокирующих РЭ.

В) Патологическое накопление ^{18}F -ФЭС ($\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$) свидетельствует о наличии РЭ+ опухолевой ткани, дополнительное выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не требуется.

Г) В случае отсутствия патологического накопления ^{18}F -ФЭС ($\text{SUV}_{\text{max}} < 2,0$), для оценки распространенности процесса, рекомендовано проведение дополнительных исследований (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, МРТ ГМ и т.д.).

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика оценки ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в диагностике рецептор-эстроген положительного рака молочной железы. Наиболее значимым пороговым значением при выявлении РЭ+ ткани на ПЭТ/КТ с ФЭС является $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$. В работе отражены наиболее важные аспекты интерпретации данных при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, такие как: оценка физиологического распределения РФЛП и выявления РЭ+ положительной опухолевой ткани, корреляцию повышенной массы тела и более высокими значениями SUV_{max} в первичном опухолевом очаге, увеличение размеров по КТ первичного опухолевого очага и более высокими значениями SUV_{max} .

2. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при значении $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ в выявлении первичного опухолевого очага составила – 88%, специфичность – 100%.

Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при значениях $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ в выявлении метастатического поражения подмышечных лимфоузлов при люминальном раке молочной железы на стороне поражения составила – 54%, специфичность – 100%.

3. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС при уровне $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ в выявлении РЭ+ положительной опухолевой ткани при метастатическом люминальном раке молочной железы составила – 85%, специфичность – 100%.

4. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при уровне $\text{SUV}_{\text{max}} > 3,2$ в оценке отдаленного опухолевого поражения РЭ+ РМЖ – 84%, специфичность – 97%. ^{18}F -ФДГ не является туморотропным РФЛП, обладает фиксацией в воспалительных и неопухолевых изменениях, а также невысокие значения $\text{SUV}_{\text{max}} > 3,2$ сопряжены с трудностями описания исследования и выявления истинно опухолевых очагов. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является методом выбора, потому что характеризуется фиксацией только в опухолевых очагах с РЭ+ статусом, не накапливается в воспалительных изменениях и может являться альтернативой морфологической верификации при невозможности ее выполнения.

5. На основе полученных данных разработан диагностический алгоритм с применением комплексного подхода на основе ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -ФДГ при РЭ+ РМЖ на этапе первичного стадирования и в диагностике рецидива/прогрессирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При люминальном раке молочной железы на этапе первичного обследования при стадиях IA – IIIA применение ПЭТ/КТ не рекомендуется.
2. В случаях, когда на этапе первичного обследования результаты стандартных методов обследования неоднозначны, а также при стадиях IIIb-IV рекомендовано выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС для оценки распространенности процесса.
3. При выявлении рецидива или прогрессирования люминального рака молочной железы рекомендовано выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС для оценки распространенности процесса.
4. В ситуации, когда люминальный рак молочной железы является одной из нескольких онкологических патологий, рекомендовано выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС.
5. До выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС рекомендована отмена препаратов, блокирующих рецепторы эстрогена не менее чем за 4 недели.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПХТ – адьювантная полихимиотерапия

АЭ – антиэстрогены

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГСПГ – гликопротеид связывающий гормон

ИА – ингибиторы ароматазы

ИГХ – иммуногистохимический анализ

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ММГ – маммография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

ПЭТ/КТ – гибридная технология, включающая позитронную эмиссионную томографию и компьютерную томографию

РМЖ – рак молочной железы

РП – рецепторам прогестерона

РТМ – радиотермометрическая маммография

РФЛП – радиофармацевтическое лекарственный препарат

РФП – радиофармацевтический препарат

РЭ – рецептор эстрогена

СММ – сцинтимаммография

УЗИ – ультрасонография

16α - ^{18}F -фтор- 17β -эстрадиол – ^{18}F -ФЭС

^{18}F -фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза – ^{18}F -ФДГ

FN – false-negative, ложно-отрицательный результат

FP – false-positive, ложно-положительный результат

NPV – negative predictive value, отрицательная прогностическая ценность

PPV – positive predictive value, положительная прогностическая ценность

ROI – область интереса

SUV – standardized uptake value – стандартизованная единица уровня поглощения РФП

TBR- Tumor to-Background-Ratio – соотношение SUV в опухоли к SUV в неизменной ткани

TN – true-negative, истинно-отрицательный результат

TP – true-positive, истинно-положительный результат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Breast cancer statistics for the year 2022 // Global Cancer Observatory. – 2022. – URL: <https://gco.iarc.fr> (дата обращения: 15.05.2024).
2. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, А.О. Шахзадовой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2025. – илл. – 178 с.
3. ONCOPOOL – A European database for 16,944 cases of breast cancer / R.W. Blamey, B. Hornmark-Stenstam, G. Ball [et al.] // European Journal of Cancer. – 2010. – Vol. 46, № 1. – P. 56-71. – doi: 10.1016/j.ejca.2009.09.009.
4. ¹⁸F-фторэстрадиол ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике поражений легких у пациентов с раком молочной железы: описание случаев / Н.Б. Вихрова, А.А. Оджарова, М.Б. Долгушин [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 111-118. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-111-118.
5. Мультимодальный подход к дифференциальной диагностике метастатических поражений при раке молочной железы: описание случая / И.В. Колядина, А.Г. Абдуллаев, Н.Б. Танишина [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – № 3. – С. 31-36. – doi: 10.18027/2224-5057-2017-3-31-36.
6. ¹⁸F-FDG PET/CT for monitoring of treatment response in breast cancer / S. Avril, R.F. Muzic, D. Plecha [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2016. – Vol. 57. – P. 34S-40S. – doi: 10.2967/jnumed.115.157875.
7. A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer / L. Clusan, F. Ferrière, G. Flouriot [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 7. – Art. 6834. – doi: 10.3390/ijms24076834.
8. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) / F. Cardoso, S. Paluch-Shimon, E. Senkus [et al.] // Annals of Oncology. – 2020. – Vol. 31, № 12. – P. 1623-1649. – doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.

9. Garrido-Castro, A.C. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: Improving patient selection for treatment / A.C. Garrido-Castro, N.U. Lin, K. Polyak // *Cancer Discovery*. – 2019. – Vol. 9, № 2. – P. 176-198. – doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1177.
10. Luminal B breast cancer: Patterns of recurrence and clinical outcome / Z.H. Li, P.H. Hu, J.H. Tu [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 40. – P. 65024-65033. – doi: 10.18632/oncotarget.11344.
11. Genomic landscape and endocrine-resistant subgroup in estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative, and HER2-negative breast cancer / X.Y. Liu, D. Ma, X.E. Xu [et al.] // *Theranostics*. – 2018. – Vol. 8, № 22. – P. 6163-6175. – doi: 10.7150/thno.29164.
12. Optimizing the use of gene expression profiling in early-stage breast cancer / H.S. Kim, C.M. Ashley, M.C.F. Maria [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34, № 36. – P. 4281-4288. – doi: 10.1200/JCO.2016.67.7195.
13. Rab25 acts as an oncogene in luminal B breast cancer and is causally associated with Snail driven EMT / S. Mitra, L. Federico, W. Zhao [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 26. – P. 40252-40265. – doi: 10.18632/oncotarget.9730.
14. The reciprocal influences of prognosis between two types of surgical interventions and early breast cancer patients with diverse luminal subtypes: A meta-analysis / L. He, S. Zhao, M. Liu [et al.] // *Medicine (United States)*. – 2019. – Vol. 98, № 11. – P. e14912. – doi: 10.1097/MD.00000000000014912.
15. Recommendations and technical aspects of 16α -[^{18}F] Fluoro- 17β -Estradiol PET to image the estrogen receptor in vivo / C.M. Venema, G. Apollonio, G.A.P. Hospers [et al.] // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2016. – Vol. 41, № 11. – P. 844-851. – doi: 10.1097/RLU.0000000000001347.
16. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer / M. Abubakar, J. Figueroa, H.R. Ali [et al.] // *Modern Pathology*. – 2019. – Vol. 32, № 9. – P. 1244-1256. – doi: 10.1038/s41379-019-0270-4.

17. MCL-1 is a prognostic indicator and drug target in breast cancer / K.J. Campbell, S. Dhayade, N. Ferrari [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. e87. – doi: 10.1038/s41419-017-0035-2.
18. Fragomeni, S.M. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer / S.M. Fragomeni, A. Sciallis, J.S. Jeruss // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 95-120. – doi: 10.1016/j.soc.2017.08.005.
19. ¹⁸F-FES PET/CT Influences the Staging and Management of Patients with Newly Diagnosed Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Retrospective Comparative Study with 18F-FDG PET/CT / C. Liu, C. Gong, S. Liu [и др.] // *Oncologist.* – 2019. – Vol. 24, № 12. – P. e1274-e1281. – doi: 10.1634/theoncologist.2019-0096.
20. Comparison of diagnostic sensitivity of [¹⁸F]fluoroestradiol and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for breast cancer recurrence in patients with a history of estrogen receptor-positive primary breast cancer / S.Y. Chae, H.J. Son, D.Y. Lee [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 18. – doi: 10.1186/s13550-020-00643-z.
21. Cheng, Y.C. Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer / Y.C. Cheng, N.T. Ueno // *Breast Cancer.* – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 191-199. – doi: 10.1007/s12282-011-0276-3.
22. Evaluation of estrogen expression of breast cancer using 18F-FES PET CT- A novel technique / V. Seenu, A. Sharma, R. Kumar [et al.] // *World J. Nucl. Med.* – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 236-242. – doi: 10.4103/wjnm.wjnm_71_19.
23. Global Cancer Observatory 2024 // *Lancet Glob. Health.* – 2023. – Vol. 11, № 11. – URL: <https://gco.iarc.fr> (дата обращения: 15.05.2024).
24. Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249. – doi: 10.3322/caac.21660.
25. Breast Cancer // World Health Organization. – 2023. – URL: <https://www.who.int/cancer/breast> (дата обращения: 15.05.2024).

26. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets / Y. Liang, H. Zhang, X. Song, Q. Yang // *Semin. Cancer Biol.* – 2020. – Vol. 60. – P. 14-27. – doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.012.

27. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer / A. Prat, E. Pineda, B. Adamo [et al.] // *Breast.* – 2015. – Vol. 24, Suppl. 2. – P. S26-S35. – doi: 10.1016/j.breast.2015.07.008.

28. Halsted, W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894 / W.S. Halsted // *Ann. Surg.* – 1894. – Vol. 20. – P. 497-555. – doi: 10.1097/00000658-189407000-00075.

29. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023 / W.J. Gradishar, M.S. Moran, J. Abraham [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2023. – Vol. 21, № 6. – P. 594-608. – doi: 10.6004/jnccn.2023.0031.

30. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial / D.N. Krag, S.J. Anderson, T.B. Julian [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 927-933. – doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.

31. Radiotherapy or Surgery of the Axilla after a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial / S.A.L. Bartels, M. Donker, C. Poncet [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2023. – Vol. 41, № 12. – P. 2155-2165. – doi: 10.1200/JCO.22.01565.

32. Axillary radiotherapy in selected patients with a preoperative diagnosis of lymph node involvement is a safe alternative to axillary lymph node dissection / H.A. Arabiyat, I. Brown, P. Drew [et al.] // *Cancer Res.* – 2023. – Vol. 83, № 5. – P. 10-17. – doi: 10.1158/1538-7445.SABCS22-P1-10-17.

33. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial / A.E. Giuliano, K.V. Ballman, L.

McCall [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 318, № 10. – P. 918-926. – doi: 10.1001/jama.2017.11470.

34. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials // Lancet. – 2000. – Vol. 355, № 9217. – P. 1757-1770. – doi: 10.1016/S0140-6736(00)02263-7.

35. Лучевая терапия олигометастатического рака / Н.В. Денгина, Т.В. Митин, И.В. Цимафеев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 5-14. – doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-5-14.

36. Adaptive radiotherapy for breast cancer / C. De-Colle, A. Kirby, N. Russell [et al.] // Clin. Transl. Radiat. Oncol. – 2023. – Vol. 39. – P. 100564. – doi: 10.1016/j.ctro.2022.100564.

37. Симонов, К.А. Лучевая терапия рака молочной железы с учетом факторов прогноза / К.А. Симонов, С.Ж. Абдуллаев, С.Е. Мирошников // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 81. – С. 34-42.

38. Beatson, G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases / G.T. Beatson // Lancet. – 1896. – Vol. 148, № 3802. – P. 104-107. – doi: 10.1016/S0140-6736(01)72307-0.

39. Overview of Breast Cancer Therapy / T.A. Moo, R. Sanford, C. Dang, M. Morrow // PET Clin. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 339-354. – doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.006.

40. Shien, T. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer / T. Shien, H. Iwata // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 50, № 3. – P. 225-229. – doi: 10.1093/jjco/hyz213.

41. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial / J.R. Mackey, M. Martin, T. Pienkowski [et al.] // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 72-80. – doi: 10.1016/S1470-2045(12)70525-9.

42. Using response to primary chemotherapy to select postoperative therapy: Long-term results from a prospective phase II trial in locally advanced primary breast

cancer / A.M. Gonzalez-Angulo, R. Walters, K. Broglio [et al.] // *Clin. Breast Cancer.* – 2008. – Vol. 8, № 6. – P. 516-520. – doi: 10.3816/CBC.2008.n.063.

43. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer / T. Iwamoto, Y. Kajiwara, Y. Zhu, S. Iha // *Chin. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 27. – doi: 10.21037/cco.2020.01.06.

44. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial / D. Cameron, M.J. Piccart-Gebhart, R.D. Gelber [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10075. – P. 1195-1205. – doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.

45. Survival in patients with non-metastatic breast cancer treated with adjuvant trastuzumab in clinical practice / C.M. Gallagher, K. More, A. Masaquel [et al.] // *Springerplus.* – 2016. – Vol. 5. – P. 395. – doi: 10.1186/s40064-016-2008-9.

46. Systemic targeted therapy for HER2-positive early female breast cancer: A systematic review of the evidence for the 2014 cancer care Ontario systemic therapy guideline / M. Mates, G.G. Fletcher, O.C. Freedman [et al.] // *Curr. Oncol.* – 2015. – Vol. 22 (Suppl. 1). – P. S114-S122. – doi: 10.3747/co.22.2322.

47. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer / R.B. Costa, G. Kurra, L. Greenberg, C.E. Geyer // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, № 11. – P. 2153-2160. – doi: 10.1093/annonc/mdq096

48. A multivariable prognostic score to guide systemic therapy in early-stage HER2-positive breast cancer: a retrospective study with an external evaluation / A. Prat, V. Guarneri, L. Paré [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. 1455-1464. – doi: 10.1016/S1470-2045(20)30450-2.

49. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer / S.M. Tolaney, W.T. Barry, C.T. Dang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 2. – P. 134-141. – doi: 10.1056/NEJMoa1406281.

50. 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) / A. Schneeweiss, S. Chia, T. Hickish [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, № 9. – P. 2278-2284. – doi: 10.1093/annonc/mdt182.

51. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial / L. Gianni, T. Pienkowski, Y.H. Im [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 25-32. – doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.

52. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 7. – P. 702-703. – doi: 10.1056/NEJMx170011.

53. Steroid hormone receptor expression in ovarian cancer: Progesterone receptor B as prognostic marker for patient survival / M. Lenhard, L. Tereza, S. Heublein [et al.] // *BMC Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – P. 553. – doi: 10.1186/1471-2407-12-553.

54. Implications of Overdiagnosis: Impact on Screening Mammography Practices / E. Morris, S.A. Feig, M. Drexler, C. Lehman // *Popul. Health Manag.* – 2015. – Vol. 18, № 5. – P. 3-10. – doi: 10.1089/pop.2015.29023.mor.

55. Risk determination and prevention of breast cancer / A. Howell, A.S. Anderson, R.B. Clarke [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2014. – Vol. 16, № 5. – P. 446. – doi: 10.1186/s13058-014-0446-2.

56. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2016 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2016. – Vol. 66, № 1. – P. 7-30. – doi: 10.3322/caac.21332.

57. Primary and secondary prevention of breast cancer / A. Kolak, M. Kamińska, K. Sygit [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2017. – Vol. 24, № 4. – P. 549-553. – doi: 10.26444/aaem/75943.

58. European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer / T. Norat, C. Scoccianti, M.C. Boutron-Ruault [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. S56-S66. – doi: 10.1016/j.canep.2014.12.016.

59. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer / C. Scoccianti, M. Cecchini, A.S. Anderson [et al.] // *Cancer Epidemiol.* – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. S67-S74. – doi: 10.1016/j.canep.2015.01.007.
60. Fowler, A.M. Clinical advances in PET-MRI for breast cancer / A.M. Fowler, R.M. Strigel // *Lancet Oncol.* – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. e32-e43. – doi: 10.1016/S1470-2045(21)00577-5.
61. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information / R.M. Mann, C. Balleyguier, P.A. Baltzer [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2015. – Vol. 25, № 12. – P. 3669-3678. – doi: 10.1007/s00330-015-3807-z.
62. Quantitative assessment of lung stiffness in patients with interstitial lung disease using MR elastography / J.P. Marinelli, D.L. Levin, R. Vassallo [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2017. – Vol. 46, № 2. – P. 365-374. – doi: 10.1002/jmri.25579.
63. Alavi, A. Guest editorial: The conception of FDG-PET imaging / A. Alavi, M. Reivich // *Semin. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 32, № 1. – P. 2-5. – doi: 10.1053/snuc.2002.29269.
64. Lammertsma, A.A. On the Origin of Hybrid Imaging (perspective on "A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology" *J Nucl Med.* 2000; 41:1369-1379) / A.A. Lammertsma // *J. Nucl. Med.* – 2020. – Vol. 61, № 2. – P. 1S-2S. – doi: 10.2967/jnumed.120.2.52841.
65. Tagliabue, L. Appropriate use of positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose for staging of oncology patients / L. Tagliabue, A. Del Sole // *Eur. J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 6-11. – doi: 10.1016/j.ejim.2013.06.012.
66. Positron-Emitting Isotopes Produced on Biomedical Cyclotrons / P. McQuade, D. Rowland, J. Lewis, M. Welch // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12, № 7. – P. 807-818. – doi: 10.2174/0929867053507397.
67. Vercher-Conejero, J.L. 18F-FDG positron emission tomography in oncology: main indications / J.L. Vercher-Conejero, C. Gámez Cenzano // *Radiología.* – 2016. – Vol. 58, № 4. – P. 281-291. – doi: 10.1016/j.rx.2016.03.007.

68. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer / K. Paydary, S.M. Seraj, M.Z. Zadeh [et al.] // *Mol. Imaging Biol.* – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 1-17. – doi: 10.1007/s11307-018-1181-3.
69. Joint EANM-SNMMI guideline on the role of 2-[¹⁸F]FDG PET/CT in no special type breast cancer / L.F. de Geus-Oei, S.C. Vaz, J.P.P. Woll [et al.] // *Breast.* – 2023. – Vol. 71. – P. 29-37. – doi: 10.1016/S0960-9776(23)00603-3.
70. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer / K. Kitajima, H. Doi, T. Kanda [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* – 2016. – Vol. 34, № 6. – P. 387-399. – doi: 10.1007/s11604-016-0546-2.
71. Ulaner, G.A. PET/CT for patients with breast cancer: Where is the clinical impact? / G.A. Ulaner // *Am. J. Roentgenol.* – 2019. – Vol. 213, № 2. – P. 254-265. – doi: 10.2214/AJR.19.21177.
72. Prevalence and clinical significance of incidental F18-FDG breast uptake: A systematic review and meta-analysis / F. Bertagna, G. Treglia, E. Orlando [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* – 2014. – Vol. 32, № 2. – P. 59-65. – doi: 10.1007/s11604-013-0270-0.
73. Evaluation of Breast Masses Using Mammography and Sonography as First Line Investigations / K. Taori, S. Dhakate, J. Rathod [et al.] // *Open J. Med. Imaging.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 15-20. – doi: 10.4236/ojmi.2013.31006.
74. Han, S. Impact of 18F-FDG PET, PET/CT, and PET/MRI on Staging and Management as an Initial Staging Modality in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Han, J.Y. Choi // *Clin. Nucl. Med.* – 2021. – Vol. 46, № 4. – P. 271-282. – doi: 10.1097/RLU.00000000000003502.
75. Comparison of 18FDG PET-CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer patients. A meta-analysis / J. Rong, S. Wang, Q. Ding [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 86-91. – doi: 10.1016/j.suronc.2013.01.002.
76. Kasem, J. Sensitivity, specificity and the diagnostic accuracy of PET/CT for axillary staging in patients with stage I-III cancer: A systematic review of the literature / J. Kasem, U. Wazir, K. Mokbel // *In Vivo.* – 2021. – Vol. 35, № 1. – P. 23-30. – doi: 10.21873/invivo.12228.

77. Early assessment with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can help predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer / D. Groheux, E. Hindié, S. Giacchetti [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 50, № 11. – P. 1864-1871. – doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.020.

78. Clinical utility of ¹⁸F-FDG-PET/CT in staging localized breast cancer prior to initiating preoperative systemic therapy / H. Ko, Y. Baghdadi, C. Love, J.A. Sparano // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 15. – P. 563. – doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.563.

79. Hong, S. 18FDG PET-CT for diagnosis of distant metastases in breast cancer patients. A meta-analysis / S. Hong, J. Li, S. Wang // *Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 139-143. – doi: 10.1016/j.suronc.2013.03.001.

80. Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: A meta-analysis / Z. Sun, Y.L. Yi, Y. Liu [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 672-676. – doi: 10.12892/ejgo2412.2015.

81. Hildebrandt, M.G. A role of FDG-PET/CT for response evaluation in metastatic breast cancer? / M.G. Hildebrandt, M. Naghavi-Behzad, M. Vogsen // *Semin. Nucl. Med.* – 2022. – Vol. 52, № 5. – P. 585-592. – doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.03.004.

82. Diagnostic Performance of FDG-PET/CT scan as Compared to US-Guided FNA in Prediction of Axillary Lymph Node Involvement in Breast Cancer Patients / H.I. Assi, I.A. Alameh, J. Khoury [et al.] // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 740336. – doi: 10.3389/fonc.2021.740336.

83. Is there any relation between PET-CT SUVmax value and prognostic factors in locally advanced breast cancer? / D. Tural, D.K. Salim, H. Mutlu [et al.] // *J. BUON.* – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 1280-1286.

84. Lei, L. PET/CT imaging for Monitoring recurrence and evaluating response to treatment in breast cancer / L. Lei, X. Wang, Z. Chen // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 25, № 2. – P. 377-382. – doi: 10.17219/acem/29853.

85. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future / M. Asaoka, S. Gandhi, T. Ishikawa, K. Takabe // *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. – 2020. – Vol. 14. – P. 1178. – doi: 10.1177/1178223420980377.
86. Potential utility of early metabolic response by ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography/computed tomography in a selected group of breast cancer patients receiving preoperative chemotherapy / G. Zucchini, S. Quercia, C. Zamagni [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2013. – Vol. 49, № 7. – P. 1539-1548. – doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.024.
87. Cook, G.J.R. Imaging bone metastases in breast cancer: Staging and response assessment / G.J.R. Cook, G.K. Azad, V. Goh // *J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 57 (Suppl. 1). – P. 27S-33S. – doi: 10.2967/jnumed.115.157867.
88. Glascock, R.F. Selective accumulation of tritium-labelled hexoestrol by the reproductive organs of immature female goats and sheep / R.F. Glascock, W.G. Hoekstra // *Biochem. J.* – 1959. – Vol. 72. – P. 673-676. – doi: 10.1042/bj0720673.
89. Toft, D. A receptor molecule for estrogens: studies using a cell-free system / D. Toft, G. Shyamala, J. Gorski // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1967. – Vol. 57, № 6. – P. 1740-1743. – doi: 10.1073/pnas.57.6.1740.
90. Kaufmann, M. A Review of Endocrine Options for the Treatment of Advanced Breast Cancer / M. Kaufmann // *Oncology*. – 1997. – Vol. 54, № 2. – P. 2-9. – doi: 10.1159/000227747.
91. Katzenellenbogen, J.A. The quest for improving the management of breast cancer by functional imaging: The discovery and development of ¹⁶α-[¹⁸F]fluoroestradiol (FES), a PET radiotracer for the estrogen receptor, a historical review / J.A. Katzenellenbogen // *Nucl. Med. Biol.* – 2021. – Vol. 92. – P. 56-68. – doi: 10.1016/j.nucmedbio.2020.02.007.
92. Application of PET Tracers in Molecular Imaging for Breast Cancer / J. Boers, E.F.J. de Vries, A.W.J.M. Glaudemans [et al.] // *Curr. Oncol. Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 84. – doi: 10.1007/s11912-020-00940-9.
93. Hansen, M.H. Some history and reminiscences on survey sampling / M.H. Hansen // *Stat. Sci.* – 1987. – Vol. 2, № 2. – P. 180-190. – doi: 10.1214/ss/1177013352.

94. Mankoff, D.A. Analysis of blood clearance and labeled metabolites for the estrogen receptor tracer [F-18]-16 α -Fluoroestradiol (FES) / D.A. Mankoff, T.J. Tewson, J.F. Eary // *Nucl. Med. Biol.* – 1997. – Vol. 24, № 4. – P. 341-348. – doi: 10.1016/S0969-8051(97)00002-4.
95. 18F-fluoroestradiol (fes) and 18f-fluorodeoxyglucose (fdg) pet imaging in metastatic lobular breast cancer / P. Manohar, L. Peterson, V. Wu [et al.] // *Cancer Res.* – 2021. – Vol. 81, № 4. – P. PD6-10. – doi: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PD6-10.
96. Interactions of 16 α -[18F]-fluoroestradiol (FES) with sex steroid binding protein (SBP) / T.J. Tewson, D.A. Mankoff, L.M. Peterson [et al.] // *Nucl. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 26, № 8. – P. 905-913. – doi: 10.1016/S0969-8051(99)00072-4.
97. Fluoroestradiol positron emission tomography reveals differences in pharmacodynamics of aromatase inhibitors, tamoxifen, and fulvestrant in patients with metastatic breast cancer / H.M. Linden, B.F. Kurland, L.M. Peterson [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, № 14. – P. 4799-4805. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3321.
98. FES PET/CT analysis to evaluate the impact of localization of breast cancer metastases on ER expression / H.H. Nienhuis, M. van Kruchten, A.W.J.M. Glaudemans [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 15. – P. 527. – doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.527.
99. Positron emission tomography imaging of oestrogen receptor-expression in endometrial stromal sarcoma supports oestrogen receptor-targeted therapy: Case report and review of the literature / M. Van Kruchten, G.A.P. Hospers, A.W.J.M. Glaudemans [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49, № 18. – P. 3850-3859. – doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.005.
100. Anti-tumor efficacy of fulvestrant in estrogen receptor positive gastric cancer / J.H. Yi, I.G. Do, J. Jang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 7592. – doi: 10.1038/srep07592.
101. Prostate cancer stem cells: The role of androgen and estrogen receptors / E. Di Zazzo, G. Galasso, P. Giovannelli [et al.] // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 193-208. – doi: 10.18632/oncotarget.6220.

102. Oestrogen receptors in meningiomas: A correlative PET and immunohistochemical study / R.M. Moresco, B.W. Scheithauer, G. Lucignani [et al.] // Nucl. Med. Commun. – 2000. – Vol. 21, № 4. – P. 347-354.

103. ¹⁸F-fluoroestradiol PET imaging of activating estrogen receptor- α mutations in breast cancer / M. Kumar, K. Salem, C. Michel [et al.] // J. Nucl. Med. – 2019. – Vol. 60, № 9. – P. 1247-1252. – doi: 10.2967/jnumed.118.224667.

104. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer / I. Segaert, F. Mottaghy, S. Ceysens [et al.] // Breast J. – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 617-624. – doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00987.x.

105. Comparison of FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT for monitoring therapy response in patients with metastatic breast cancer / C.C. Riedl, K. Pinker, G.A. Ulaner [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2017. – Vol. 44, № 9. – P. 1428-1437. – doi: 10.1007/s00259-017-3703-7.

106. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer / T. Nakai, C. Okuyama, T. Kubota [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2005. – Vol. 32, № 11. – P. 1253-1258. – doi: 10.1007/s00259-005-1842-8.

107. False positive ¹⁸F-FDG uptake in mediastinal lymph nodes detected with positron emission tomography in breast cancer: A case report / G. Uğurluer, M. Kibar, S. Yavuz [et al.] // Case Rep. Med. – 2013. – Vol. 2013. – P. 459753. – doi: 10.1155/2013/459753.

108. Abnormal ¹⁸F-FDG Uptake Detected with Positron Emission Tomography in a Patient with Breast Cancer: A Case of Sarcoidosis and Review of the Literature / S. Ataergin, N. Arslan, A. Ozet [et al.] // Case Rep. Med. – 2009. – Vol. 2009. – P. 785047. – doi: 10.1155/2009/785047.

109. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline / H.S. Rugo, R.B. Rumble, E. Macrae [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34, № 25. – P. 3069-3103. – doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.

110. Mammographic and ultrasound features of invasive lobular carcinoma of the breast / A.J. Porter, E.B. Evans, L.M. Foxcroft [et al.] // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* – 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 1-10. – doi: 10.1111/1754-9485.12080.

111. Do clinical, histological or immunohistochemical primary tumour characteristics translate into different ¹⁸F-FDG PET/CT volumetric and heterogeneity features in stage II/III breast cancer? / D. Groheux, M. Majdoub, F. Tixier [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2015. – Vol. 42, № 11. – P. 1682-1691. – doi: 10.1007/s00259-015-3110-x.

112. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer / M. Van Kruchten, E.G.E. de Vries, M. Brown [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. e465-e475. – doi: 10.1016/S1470-2045(13)70292-4.

113. ¹⁸F-fluoroestradiol PET: Current status and potential future clinical applications / G.J. Liao, A.S. Clark, E.K. Schubert, D.A. Mankoff // *J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 57, № 8. – P. 1269-1275. – doi: 10.2967/jnumed.116.175596.

114. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and ¹⁸F-fluoroestradiol / L.M. Peterson, D.A. Mankoff, T. Lawton [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 49, № 3. – P. 367-374. – doi: 10.2967/jnumed.107.047506.

115. ¹⁸F-Fluoroestradiol Positron Emission Tomography in Breast Cancer Patients: Systematic Review of the Literature & Meta-Analysis / L. Evangelista, M.V. Dieci, V. Guarneri, P.F. Conte // *Curr. Radiopharm.* – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 244-257. – doi: 10.2174/1874471009666161019144950.

116. Diagnostic accuracy and safety of ¹⁶α-[¹⁸F]fluoro-¹⁷β-oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: a prospective cohort study / S.Y. Chae, S.H. Ahn, S.B. Kim [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20, № 4. – P. 546-555. – doi: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7.

117. Wilson, B.J. Meta-analysis of human cancer microarrays reveals GATA3 is integral to the estrogen receptor alpha pathway / B.J. Wilson, V. Giguère // *Mol. Cancer.* – 2008. – Vol. 7. – P. 49. – doi: 10.1186/1476-4598-7-49.

118. Functional activation of the estrogen receptor- α and aromatase by the HDAC inhibitor entinostat sensitizes ER-negative tumors to letrozole / G.J. Sabnis, O. Goloubeva, S. Chumsri [et al.] // *Cancer Res.* – 2011. – Vol. 71, № 5. – P. 1893-1903. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2458.

119. Howell, A. Fulvestrant revisited: Efficacy and safety of the 500-mg dose / A. Howell, F. Sapunar // *Clin. Breast Cancer.* – 2011. – Vol. 11, № 4. – P. 204-210. – doi: 10.1016/j.clbc.2011.02.002.

120. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: Comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays / F. Dehdashti, J.E. Mortimer, B.A. Siegel [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1995. – Vol. 36, № 10. – P. 1766-1774.

121. Positron emission tomography with 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16α -[^{18}F]fluoro- 17β -estradiol in breast cancer: Correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy / J.E. Mortimer, F. Dehdashti, B.A. Siegel [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 1996. – Vol. 2, № 6. – P. 933-939.

122. Summary: SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Estrogen Receptor Imaging of Patients with Breast Cancer Using 16α -[^{18}F]Fluoro- 17β -Estradiol PET / D. Mankoff, S. Balogova, L. Dunnwald [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2024. – Vol. 65, № 2. – P. 299-303. – doi: 10.2967/jnumed.123.266938.

123. Kalluri, R. The biology and function of fibroblasts in cancer / R. Kalluri // *Nat. Rev. Cancer.* – 2016. – Vol. 16, № 9. – P. 582-598. – doi: 10.1038/nrc.2016.73.

124. Understanding fibroblast activation protein (FAP): Substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy / E.J. Hamson, F.M. Keane, S. Tholen [et al.] // *Proteomics Clin. Appl.* – 2014. – Vol. 8, № 5-6. – P. 454-463. – doi: 10.1002/prca.201300095.

125. Gascard, P. Carcinoma-associated fibroblasts: Orchestrating the composition of malignancy / P. Gascard, T.D. Tlsty // *Genes Dev.* – 2016. – Vol. 30, № 9. – P. 1002-1019. – doi: 10.1101/gad.279737.116.

126. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: Tracer uptake in 28 different kinds of cancer / C. Kratochwil, P. Flechsig, T. Lindner [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2019. – Vol. 60, № 6. – P. 801-805. – doi: 10.2967/jnumed.119.227967.

127. Development of radiotracers for breast cancer-the tumor microenvironment as an emerging target / A. Heesch, J. Maurer, E. Stickeler [et al.] // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 2334. – doi: 10.3390/cells9102334.

128. Kömek H. ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the ¹⁸F-FDG PET/CT / H. Kömek, C. Can, Y. Güzel [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 744-752. – doi: 10.1007/s12149-021-01616-5.

129. Li, Z. Clinical Evaluation of Nuclear Imaging Agents in Breast Cancer / Z. Li, M.S. Aboian, X. Zhu, B. Marquez-Nostra // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 2103. – doi: 10.3390/cancers14092103.

130. ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET imaging in breast carcinoma patients / M. Sathekge, T. Lengana, M. Modiselle [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2017. – Vol. 44, № 4. – P. 689-694. – doi: 10.1007/s00259-016-3563-6.

131. Head-to-Head Comparison of [¹⁸F]PSMA-1007 and [¹⁸F]FDG PET/CT in Patients with Triple-Negative Breast Cancer / N. Andryszak, D. Świniuch, E. Wójcik [et al.] // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16, № 3. – P. 667. – doi: 10.3390/cancers16030667.

132. Возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-PSMA-1007 в диагностике трижды негативного рака молочной железы: описание клинического случая / А.В. Парнас, А.А. Оджарова, А.И. Пронин [и др.] // *Журнал онкологии: диагностическая радиология и радиотерапия*. – 2021. – Т. 4, № 4. – С. 88-92. – doi: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-88-92.

133. PET imaging of chemokine receptor CXCR4 in patients with primary and recurrent breast carcinoma / T. Vag, K. Steiger, A. Rossmann [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2018. – Vol. 8. – P. 90. – doi: 10.1186/s13550-018-0442-0.

134. Lebron, L. PET imaging of breast cancer: Role in patient management / L. Lebron, D. Greenspan, N. Pandit-Taskar // *PET Clin.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. 159-195. – doi: 10.1016/j.cpet.2014.12.004.

135. Association of PET-based estradiol-challenge test for breast cancer progesterone receptors with response to endocrine therapy / F. Dehdashti, N. Wu, C.X.

Ma [et al.] // Nat. Commun. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 733. – doi: 10.1038/s41467-020-20814-9.

136. Visual and quantitative evaluation of [18F]FES and [18F]FDHT PET in patients with metastatic breast cancer: an interobserver variability study / L.H. Mammatas, C.M. Venema, C.P. Schröder [et al.] // EJNMMI Res. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 46. – doi: 10.1186/s13550-020-00627-z.

137. [89Zr]Trastuzumab: Evaluation of Radiation Dosimetry, Safety, and Optimal Imaging Parameters in Women with HER2-Positive Breast Cancer / R. Laforest, S.E. Lapi, R. Oyama [et al.] // Mol. Imaging Biol. – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 952-959. – doi: 10.1007/s11307-016-0951-z.

138. Gene expression profiling tests for early-stage invasive breast cancer: A health technology assessment // Ont. Health Technol. Assess. Ser. – 2020. – Vol. 20, № 10. – P. 1-234.

139. Functional imaging of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer using ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab PET / J.E. Mortimer, J.R. Bading, D.M. Colcher [et al.] // J. Nucl. Med. – 2014. – Vol. 55, № 1. – P. 23-26. – doi: 10.2967/jnumed.113.122630.

140. Use of ^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab PET to Predict Response and Outcome of Patients Receiving Trastuzumab Emtansine for Metastatic Breast Cancer: A Pilot Study / J.E. Mortimer, J.R. Bading, P.H. Frankel [et al.] // J. Nucl. Med. – 2022. – Vol. 63, № 8. – P. 1185-1190. – doi: 10.2967/jnumed.121.262940.

141. A pan-cancer analysis of the clinical and genetic portraits of somatostatin receptor expressing tumor as a potential target of peptide receptor imaging and therapy / H. Lee, M. Suh, H. Choi [et al.] // EJNMMI Res. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 65. – doi: 10.1186/s13550-020-00632-2.

142. Diagnostic value of ^{68}Ga -DOTATATE PET-CT imaging for staging of ER+/PR+ HER2- breast cancer patients with metastatic disease: Comparison with conventional imaging with bone scan, diagnostic CT and ^{18}F -FDG PET-CT in a prospective pilot trial / A. Nguyen, K. Fullard, G. Sheehan-Dare [et al.] // J Med

Imaging Radiat Oncol. – 2022. – Vol. 66, № 6. – P. 756-764. – doi: 10.1111/1754-9485.13342.

143. Research needs in breast cancer / F. Cardoso, N. Harbeck, C.H. Barrios [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 207-217. – doi: 10.1093/annonc/mdw571.

144. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / W.J. Gradishar, S.M. Moran, J. Abraham [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2022. – Vol. 20, № 6. – P. 699-723. – doi: 10.6004/jnccn.2022.0030.

145. Positron emission tomographic assessment of “metabolic flare” to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy / F. Dehdashti, F.L. Flanagan, J.E. Mortimer [et al.] // *Eur J Nucl Med*. – 1999. – Vol. 26, № 1. – P. 1-9. – doi: 10.1007/s002590050359.

146. Feasibility and predictability of perioperative PET and estrogen receptor ligand in patients with invasive breast cancer / M.L. Gemignani, S. Patil, V.E. Seshan [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2013. – Vol. 54, № 10. – P. 1768-1774. – doi: 10.2967/jnumed.112.113373.

147. The assessment of estrogen receptor status and its intratumoral heterogeneity in patients with breast cancer by using ^{18}F -fluoroestradiol PET/CT / Z. Yang, Y. Sun, X. Xu [et al.] // *Clin Nucl Med*. – 2017. – Vol. 42, № 6. – P. 458-464. – doi: 10.1097/RLU.0000000000001587.

148. Head-to-Head Comparison between ^{18}F -FES PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT in Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Piccardo, F. Fiz, G. Treglia [et al.] // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 1919. – doi: 10.3390/jcm11071919.

149. Comparison of ^{18}F -FDG PET/CT for systemic staging of newly diagnosed invasive lobular carcinoma versus invasive ductal carcinoma / M.P. Hogan, D.A. Goldman, B. Dashevsky [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2015. – Vol. 56, № 11. – P. 1684-1689. – doi: 10.2967/jnumed.115.161455.

150. Whole-Body Characterization of Estrogen Receptor Status in Metastatic Breast Cancer with $^{16}\alpha$ - ^{18}F -Fluoro- $^{17}\beta$ -Estradiol Positron Emission Tomography: Meta-Analysis and Recommendations for Integration into Clinical Applications / B.F. Kurland, J.R. Wiggins, A. Coche [et al.] // *Oncologist*. – 2020. – Vol. 25, № 10. – P. e1550-e1560. – doi: 10.1634/theoncologist.2019-0967.

151. Molecular imaging to identify patients with metastatic breast cancer who benefit from endocrine treatment combined with cyclin-dependent kinase inhibition / J. Boers, C.M. Venema, E.F.J. de Vries [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2020. – Vol. 126. – P. 105-115. – doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.024.

152. ^{18}F -fluoroestradiol tumor uptake is heterogeneous and influenced by site of metastasis in breast cancer patients / H.H. Nienhuis, M. Van Kruchten, S.G. Elias [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2018. – Vol. 59, № 8. – P. 1235-1241. – doi: 10.2967/jnumed.117.198846.

153. Recent advances in imaging steroid hormone receptors in breast cancer / M. Kumar, K. Salem, A.J. Tevaarwerk [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2020. – Vol. 61, № 2. – P. 184-191. – doi: 10.2967/jnumed.119.228858.

154. Image quality and interpretation of [^{18}F]-FES-PET: Is there any effect of food intake? / J. Boers, K. Giatagana, C.P. Schröder [et al.] // *Diagnostics*. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 756. – doi: 10.3390/diagnostics10100756.

155. Gallbladder cancer (GBC): 10-Year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) / A. Duffy, M. Capanu, G.K. Abou-Alfa [et al.] // *J Surg Oncol*. – 2008. – Vol. 98, № 7. – P. 539-544. – doi: 10.1002/jso.21141.

156. Breast carcinoma with metastasis to the gallbladder: An unusual case report with a short review of literature / D.C. Doval, K. Bhatia, K. Pavithran [et al.] // *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 283-286.

157. Positron emission tomography-computed tomography in the detection of axillary lymph node metastasis in patients with early-stage breast cancer / B.J. Chae, J.S. Bae, B.J. Kang [et al.] // *Jpn J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 39, № 5. – P. 292-297. – doi: 10.1093/jjco/hyp019.

158. Axillary lymph node metastasis detection by magnetic resonance imaging in patients with breast cancer: A meta-analysis / P. Zhou, Y. Wei, G. Chen [et al.] // *Thorac Cancer*. – 2018. – Vol. 9, № 8. – P. 984-992. – doi: 10.1111/1759-7714.12774.
159. Slomka, P.J. Recent Advances and Future Progress in PET Instrumentation / P.J. Slomka, T. Pan, G. Germano // *Semin Nucl Med*. – 2016. – Vol. 46, № 1. – P. 5-19. – doi: 10.1053/j.semnuclmed.2015.09.006.
160. Sopik, V. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer / V. Sopik, S.A. Narod // *Breast Cancer Res Treat*. – 2018. – Vol. 170, № 3. – P. 449-457. – doi: 10.1007/s10549-018-4796-9.
161. Soh, J. Surgical therapy for pulmonary metastasis of breast cancer / J. Soh, Y. Komoike, T. Mitsudomi // *Transl Cancer Res*. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 4813-4822. – doi: 10.21037/tcr.2020.03.63.
162. Shao, H. Breast Cancer Bone Metastasis: A Narrative Review of Emerging Targeted Drug Delivery Systems / H. Shao, P. Varamini // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 388. – doi: 10.3390/cells11030388.
163. Metastatic behavior of breast cancer subtypes / H. Kennecke, R. Yerushalmi, R. Woods [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, № 20. – P. 3271-3277. – doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
164. ¹⁸F-FDG-PET/CT versus contrast-enhanced CT for response evaluation in metastatic breast cancer: A systematic review / F. Helland, M.H. Henriksen, O. Gerke [et al.] // *Diagnostics*. – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 106. – doi: 10.3390/diagnostics9030106.
165. Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications / L. Jin, B. Han, E. Siegel [et al.] // *Cancer Biol Ther*. – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 867-874. – doi: 10.1080/15384047.2018.1456599.
166. Yamashita, T. Mediastinal metastasis of breast cancer mimicking a primary mediastinal tumor / T. Yamashita, M. Watahiki, K. Asai // *American Journal of Case Reports*. – 2020. – Vol. 21. – P. e925275. – doi: 10.12659/AJCR.925275.
167. Mediastinal lymph node metastasis and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction / Y. Kurokawa, N. Hiki, T. Yoshikawa [et al.] // *Surgery*

(United States). – 2015. – Vol. 157, № 3. – P. 459-467. – doi: 10.1016/j.surg.2014.08.099.

168. The Utility of ^{18}F -FDG PET/CT for Monitoring Response and Predicting Prognosis after Glucocorticoids Therapy for Sarcoidosis / H. Chen, R. Jin, Y. Wang [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1823710. – doi: 10.1155/2018/1823710.

169. Breast cancer liver metastases: systematic review and time to event meta-analysis with comparison between available treatments / K. Rangarajan, L. Lazzereschi, D. Votano, Z. Hamady // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2023. – Vol. 105, № 4. – P. 264-274. – doi: 10.1308/rcsann.2021.0308.

170. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review / R. Rostami, S. Mittal, P. Rostami [et al.] // *J Neurooncol.* – 2016. – Vol. 127, № 3. – P. 407-414. – doi: 10.1007/s11060-016-2075-3.

171. Brosnan, E.M. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies / E.M. Brosnan, C.K. Anders // *Ann Transl Med.* – 2018. – Vol. 6, № 9. – P. 158. – doi: 10.21037/atm.2018.04.35.

172. Breast cancer patients treated with intrathecal therapy for leptomeningeal metastases in a large real-life database / M. Carausu, M. Carton, A. Darlix [et al.] // *ESMO Open.* – 2021. – Vol. 6, № 3. – P. 100150. – doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100150.

173. Estrogen and progesterone in meningioma: Bridging the gap of knowledge / S. Ichwan, F. Santoso, R.A. Aman [et al.] // *Neurol Asia.* – 2023. – Vol. 28, № 1. – P. 1-8. – doi: 10.54029/2023wxj.

174. ^{18}F -FES PET/CT Improves the Detection of Intraorbital Metastases in Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer: Two Representative Cases and Review of the Literature / S. Bodapati, P. Abraham, A. Chen [et al.] // *Tomography.* – 2022. – Vol. 8, № 2. – P. 860-869. – doi: 10.3390/tomography8020086.

175. Male breast cancer: A comparative analysis from the national cancer database / E.B. Elimimian, L. Elson, H. Li [et al.] // *World Journal of Men's Health.* – 2021. – Vol. 38. – P. 1-10. – doi: 10.5534/WJMH.200164.

176. Estrogenic effects on prostatic differentiation and carcinogenesis / G.R. Cunha, Y.Z. Wang, S.W. Hayward [et al.] // *Reprod Fertil Dev.* – 2001. – Vol. 13, № 4. – P. 285-296. – doi: 10.1071/RD01010.

177. Loss of estrogen receptor β expression in malignant human prostate cells in primary cultures and in prostate cancer tissues / D. Pasquali, V. Rossi, D. Esposito [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2001. – Vol. 86, № 5. – P. 2051-2056. – doi: 10.1210/jc.86.5.2051.

178. Lean body mass-based standardized uptake value, derived from a predictive equation, might be misleading in PET studies / T. Erselcan, B. Turgut, D. Dogan, S. Ozdemir // *Eur J Nucl Med.* – 2002. – Vol. 29, № 12. – P. 1635-1642. – doi: 10.1007/s00259-002-0974-3.

179. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression / P. Bhardwaj, C.M.C. Au, A. Benito-Martin [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* – 2019. – Vol. 189. – P. 146-155. – doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.002.

180. Mohamadien, N.R.A. Correlation between semiquantitative and volumetric ^{18}F -FDG PET/computed tomography parameters and Ki-67 expression in breast cancer / N.R.A. Mohamadien, M.H.M. Sayed // *Nucl Med Commun.* – 2021. – Vol. 42, № 6. – P. 685-693. – doi: 10.1097/MNM.0000000000001376.

181. Expression of nuclear receptors and cofactors in human endometrium and myometrium / A. Vienonen, S. Miettinen, M. Bläuer [et al.] // *J Soc Gynecol Investig.* – 2004. – Vol. 11, № 2. – P. 104-112. – doi: 10.1016/j.jsgi.2003.09.003.

182. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle / H.J.M.M. Mertens, M.J. Heineman, P.H.M.H. Theunissen [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* – 2001. – Vol. 98, № 1. – P. 80-86. – doi: 10.1016/S0301-2115(00)00554-6.

183. A randomized feasibility study of ^{18}F -fluoroestradiol PET to predict pathologic response to neoadjuvant therapy in estrogen receptor-rich postmenopausal breast cancer / S.Y. Chae, S.B. Kim, S.H. Ahn [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine.* – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 554-560. – doi: 10.2967/jnumed.116.178368.

184. Changes in the mammary gland during aging and its links with breast diseases / J. Lin, S. Ye, H. Ke [et al.] // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. – 2023. – Vol. 55, № 6. – P. 712-723. – doi: 10.3724/abbs.2023073.

185. Intratumor heterogeneity of the estrogen receptor and the long-term risk of fatal Breast cancer / L.S. Lindström, C. Yau, K. Czene [et al.] // *J Natl Cancer Inst*. – 2018. – Vol. 110, № 7. – P. 726-733. – doi: 10.1093/jnci/djx270.

186. Estrogen Receptor α , but Not β , Is Required for Optimal Dendritic Cell Differentiation and CD40-Induced Cytokine Production / V. Douin-Echinard, S. Laffont, C. Seillet [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2008. – Vol. 180, № 6. – P. 3661-3668. – doi: 10.4049/jimmunol.180.6.3661.

187. End-stage cystic fibrosis lung disease is characterised by a diverse inflammatory pattern: An immunohistochemical analysis / E.J. Lammertyn, E. Vandermeulen, H. Bellon [et al.] // *Respir Res*. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 10. – doi: 10.1186/s12931-016-0489-2.

188. Tissue concentrations of estrogens and aromatase immunolocalization in interstitial pneumonia of human lung / S. Taniuchi, F. Fujishima, Y. Miki [et al.] // *Mol Cell Endocrinol*. – 2014. – Vol. 392, № 1-2. – P. 1-8. – doi: 10.1016/j.mce.2014.05.016.

189. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом при впервые выявленном раке молочной железы. Пилотное исследование / А.В. Парнас, А.С. Субботин, А.И. Пронин [и др.] // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. – 2023. – Т. 6, №4. – С. 18-25

190. Особенности интерпретации данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом у пациентов с эстроген-позитивным раком молочной железы / А.В. Парнас, А.И. Пронин, Д.А. Рябчиков [и др.] // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. – 2024. – Т. 7, № 2. – С. 27-36.

191. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом при метастатическом люминальном раке молочной железы / А.В. Парнас, А.И. Пронин, Д.А. Рябчиков [и др.] // *Онкогинекология*. – 2024. – Т. 49, № 1. – С. 15-26.

192. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом: современный взгляд на применение в ядерной медицине / А.В. Парнас, А.И. Пронин, В.С. Ильяков [и др.] //

Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2021. – № 1. –
С. 20-26.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

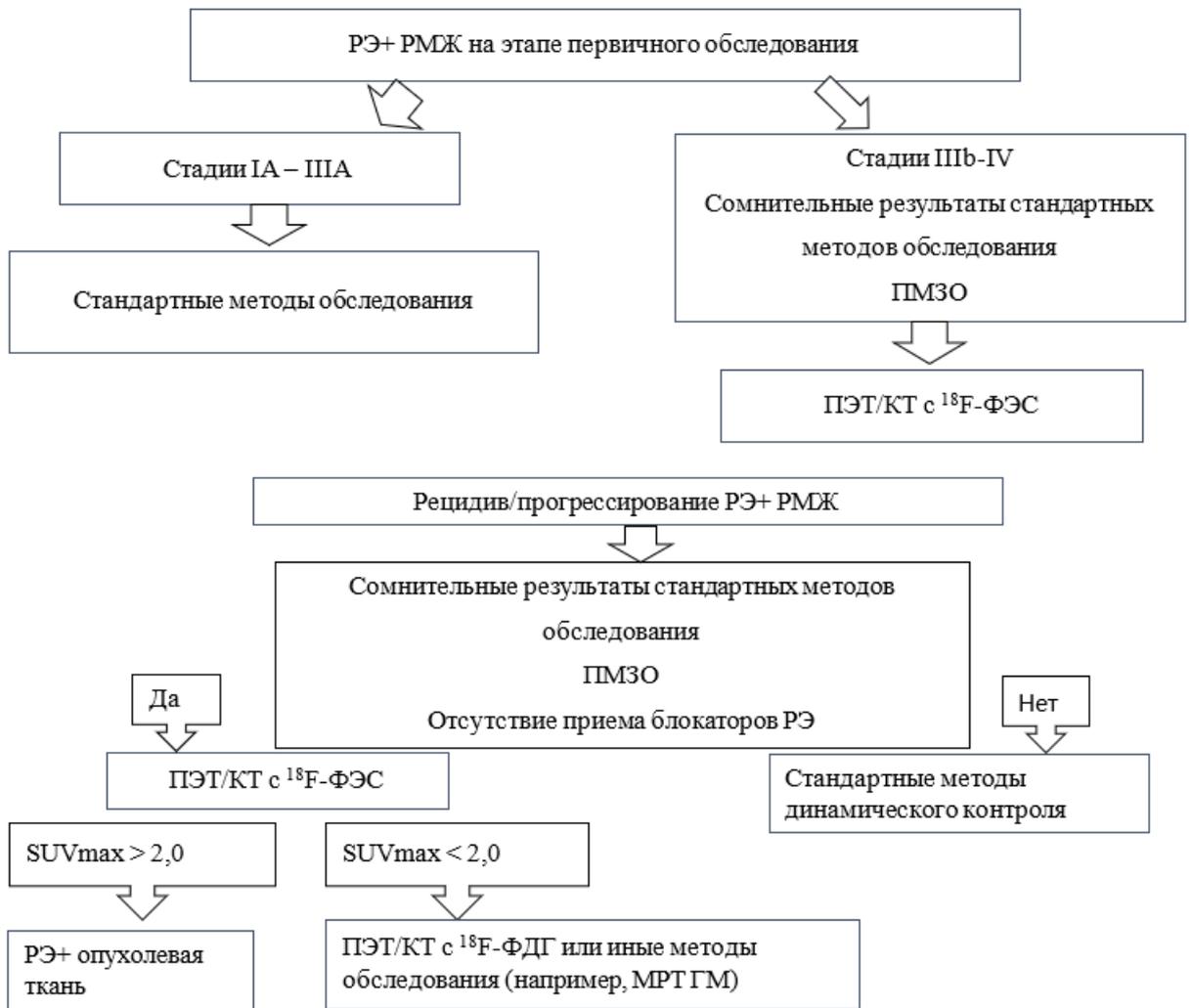


Рисунок А.1 – Алгоритм обследования пациентов с рецептор эстроген
позитивным раком молочной железы