

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФТОРЭСТРАДИОЛОМ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Парнас, А.С. Субботин, А.И. Пронин, П.Е. Тулин, Д.А. Рябчиков, В.С. Ильяков, Н.В. Черепанова, О.В. Мехедова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24.

Контакты: Парнас Александр Вадимович, a.parnas@ronc.ru

Реферат

Цель: Оценка информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в определении позитивности экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ), в опухолевой ткани молочной железы, а также в регионарных лимфоузлах или отдаленных метастатических очагах.

Материал и методы: Ретроспективно проанализированы данные 30 пациенток, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, выполненных на этапе первичной диагностики. В исследование включались пациентки до начала специфического лечения или на фоне неoadъювантной гормонотерапии, с ранее определенной экспрессией РЭ по результатам ИГХ. 14 пациенткам была проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с разницей в 2–7 дней между обоими ПЭТ/КТ.

Результаты: В нашем исследовании среднее значение SUV_{max} в первичном опухолевом очаге составило 4,8, наиболее низкое значение $\text{SUV}_{\text{max}} = 1,61$, а наиболее высокий $\text{SUV}_{\text{max}} = 18,86$. Накопление ^{18}F -ФЭС, расцененное как подозрительное в отношении метастатического поражения в подмышечных лимфоузлах на стороне поражения, было выявлено у 16 пациенток (56 %), средние значения $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,2$, наиболее низкий уровень $\text{SUV}_{\text{max}} = 0,99$, наивысший $\text{SUV}_{\text{max}} = 11,54$. При последующем проведении гистологического исследования опухолевые изменения в подмышечных лимфоузлах были подтверждены у 16/16 пациенток.

Заключение: ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является диагностическим методом неинвазивной оценки экспрессии РЭ в опухолевых очагах, который может дополнить данные традиционных диагностических методов и имеет значительный клинический потенциал. В нашем исследовании результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС совпадали с данными иммуногистохимического исследования в 100 % случаев.

Ключевые слова: ПЭТ, ПЭТ/КТ, рак молочной железы, ^{18}F -ФЭС, ФЭС, экспрессия рецепторов эстрогена

Для цитирования: Парнас А.В., Субботин А.С., Пронин А.И., Тулин П.Е., Рябчиков Д.А., Ильяков В.С., Черепанова Н.В., Мехедова О.В. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом при впервые выявленном раке молочной железы. Пилотное исследование. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):18-25.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-18-25

Введение

Согласно данным Международного агентства по исследованию рака (IARC) (GLOBOCAN 2020), рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенное в мире онкологическое заболевание и ведущая причина онкологической смертности у женщин. По данным ВОЗ, РМЖ занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости в мире, в Российской Федерации составляет 12,1 % от всех злокачественных новообразований для обоих полов по состоянию на 2021 г. [1, 2].

Наиболее распространенным и прогностически благоприятным типом является люминальный РМЖ. На этапе первичной диагностики экспрессия рецепторов эстрогена (РЭ) определяется в 75 % случаев РМЖ, что влияет на терапевтическую стратегию [3].

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) биопсийного или послеоперационного материала является безальтернативным «золотым стандартом», позволяющим оценить уровень экспрессии РЭ, однако у метода существуют некоторые ограничения.

Основным недостатком морфологического исследования является ограниченный объем исследуемой опухолевой ткани, и, соответственно, невозможность оценки каждого опухолевого очага. Учитывая пространственную и временную гетерогенность опухолевой ткани, определение экспрессии РЭ в каждом опухолевом очаге остается невыполнимой задачей при использовании традиционного подхода, основанного на морфологической верификации [4].

Тем не менее, оценка гормональной чувствительности в опухолевой ткани играет

принципиальную роль в выборе оптимальной тактики ведения пациентов.

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии, для оценки рецепторного статуса отдаленного поражения рекомендуется проведение повторной биопсии [5].

Однако биопсия является инвазивной диагностической процедурой, сопряженной с риском получения неинформативного материала, и может не отражать в полной мере гетерогенность опухолевой ткани в пределах крупного опухолевого узла. Кроме того, при некоторых локализациях выполнение биопсии технически невозможно или трудоёмко. Следовательно, существует необходимость в надежном неинвазивном методе, позволяющем получить информацию об экспрессии РЭ во всех определяемых опухолевых очагах. Использование ПЭТ/КТ с радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП), тропным к рецепторам эстрогена, может оказаться методом визуализации, дополняющим данные морфологического исследования в контексте определения экспрессии РЭ за пределами недоступных очагов.

ПЭТ/КТ является широко применяемым в клинической практике гибридным методом визуализации, сочетающим в себе анатомическую и функциональную информацию, а использование различных РФЛП позволяет отслеживать различные метаболические пути или экспрессию РЭ [6, 7].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (^{18}F -фтордезоксиглюкозой) является наиболее распространенным РФЛП в диагностике РМЖ. Согласно рекомендациям NCCN, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может применяться, когда результаты стандартных диагностических исследований неоднозначны, в том числе, на этапе первичной диагностики. Рутинное применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не рекомендуется при I, II или операбельной III (T_3 , N_1) клинических стадиях РМЖ [8].

$^{16}\alpha$ - ^{18}F -фтор- $^{17}\beta$ -эстрадиол (^{18}F -ФЭС) — это РФЛП, связывающийся с рецепторами эстрогена и позволяющий неинвазивно оценить экспрессию РЭ в органах и тканях по данным ПЭТ/КТ [9]. В опубликованных исследованиях показано, что ^{18}F -ФЭС с высокой специфичностью накапливается в опухолевой ткани с экспрессией РЭ+ [10–12]. Также была доказана корреляция между уровнем фиксации ^{18}F -ФЭС и РЭ+ статусом опухолевой ткани по результатам ИГХ [13–17].

Учитывая первостепенную роль экспрессии РЭ опухолевой тканью в планировании лечения, а также отсутствие данных о влиянии

результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС на планируемую терапевтическую стратегию, в отделении ПЭТ отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было проведено ретроспективное исследование. Основной целью являлась оценка информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в определении РЭ-позитивности в опухолевой ткани молочной железы, а также в регионарных лимфоузлах или отдаленных метастатических очагах.

Материал и методы

Были ретроспективно проанализированы данные 30 пациенток, прошедших ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, выполненных на этапе первичной диагностики. В исследование включались пациентки до начала специфического лечения или на фоне неоадъювантной гормонотерапии, с ранее определенной экспрессией РЭ по результатам ИГХ. 14 пациенткам было проведено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с разницей в 2–7 дней между обоими ПЭТ/КТ.

У 26 пациенток в исследуемой группе дополнительно оценивался рецепторный статус в подмышечных лимфоузлах после проведенного радикального хирургического лечения. У 4 пациенток, которым ранее также было проведено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, были выявлены отдаленные метастазы в костях, хирургическое лечение не проводилось, верификация опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов у них не осуществлялась. Средний возраст пациенток в исследованной группе 64 года (диапазон 35–82 года). Наиболее распространенным подтипом РМЖ был люминальный В- ($\text{Ki}67 \geq 20\%$, HER-2/neu-) — 19 пациенток, 1 пациентка имела статус В+ ($\text{Ki}67 \geq 20\%$, HER2/neu+) и у 10 пациенток по результатам ИГХ определяется А подтип ($\text{Ki}67 \leq 20\%$, HER2/neu-). 40 % пациенток ($n = 12$) получали неоадъювантную гормонотерапию, 11 из 12 принимали ингибиторы ароматазы (не менее 21 дня перед проведением исследования), одна пациентка получала тамоксифен.

Сканирование осуществлялось на аппарате Biograph mCT (Siemens, Германия) через 60 мин после внутривенного введения РФЛП, протокол сканирования от темени до середины бедра, верхние конечности подняты вверх, продолжительностью сканирования 3 мин на одну «кровать», без внутривенного болюсного контрастного усиления и сканирования грудной клетки на вдохе. Исследования проводились без необходимости в ограничении приема

пищи и специальной подготовки. Средняя введенная радиоактивность ^{18}F -ФЭС составляла 200 ± 17 МБк, после введения РФЛП пациенткам выполнялась пероральная гидратация в объеме 500 мл питьевой воды. После реконструкции данных ПЭТ и КТ, анализ изображений осуществлялся двумя специалистами (врачом-рентгенологом и врачом-радиологом с опытом описания ПЭТ/КТ-изображений более трех лет), независимо друг от друга, с предоставлением клинической информации, на рабочих станциях Syngo via (Siemens, Германия). Оценка накопления РФЛП в патологических очагах определялась по стандартизованному уровню накопления SUV ($\text{SUV}_{\text{max}}\text{-bw}$). При анализе совмещенных изображений положительным результатом (РЭ+ опухолевой тканью) считалось очаговое патологическое накопление РФЛП (превышающее фоновое накопление РФЛП в окружающих нормальных тканях), а также умеренное накопление ^{18}F -ФЭС в диапазоне значений SUV_{max} 1,5-2,5 при сопутствующих подозрительных изменениях по КТ. Статистическая обработка была стандартной с определением общепринятых значений $M \pm m$.

Результаты

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В нашем исследовании среднее значение SUV_{max} в первичном опухолевом очаге составило 4,8, наиболее низкое значение $\text{SUV}_{\text{max}} = 1,61$, а наиболее высокий $\text{SUV}_{\text{max}} = 18,86$. Накопление ^{18}F -ФЭС, расцененное как подозрительное в отношении метастатического поражения в подмышечных лимфоузлах на стороне поражения, было выявлено у 16 пациенток (56 %), средние значения $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,2$, наиболее низкий уровень $\text{SUV}_{\text{max}} = 0,99$, наивысший $\text{SUV}_{\text{max}} = 11,54$. При последующем проведении гистологического исследования опухолевые изменения в подмышечных лимфоузлах были подтверждены у 16/16 пациенток. У 13 % ($n = 4$) пациенток с патологическим накоплением ^{18}F -ФЭС в регионарных лимфоузлах морфологическое исследование не проводилось, так как при первичном обследовании были обнаружены отдаленные метастазы (M_1) и от гистологического исследования было решено воздержаться.

У пациентки под номером 27 при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ были обнаружены единичные очаги в легких размерами до 7 мм с низкой гликолитической активностью ^{18}F -ФДГ $\text{SUV}_{\text{max}} = 1,35$, однако по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, проведенной через 2 нед, очаги в лег-

ких не накапливали ^{18}F -ФЭС. При мультидисциплинарном обсуждении с учетом высокой вероятности неопухолевого генеза изменений в легких, было принято решение о проведении хирургического лечения с последующей лучевой терапией. При динамическом наблюдении спустя 6 мес очаги в легких сохранялись без динамики размеров по данным КТ грудной клетки, проведенной по месту жительства.

У пациенток под номерами 8, 19, 24, 26 были выявлены отдаленные метастазы (M_1) в костях с сопутствующими изменениями по КТ. Средний уровень накопления ^{18}F -ФЭС в костных метастазах составил $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,7$, диапазон — от 3,57 до 21,3. У пациентки под номером 8 по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС было заподозрено метастатическое поражение контралатеральных подмышечных лимфоузлов, однако морфологическое подтверждение не проводилось.

Также оценка экспрессии РЭ по данным ИГХ в нашем исследовании не коррелировала со значениями SUV_{max} в первичном опухолевом очаге.

Обсуждение

Рак молочной железы — самая распространенная онкологическая патология в мире и в Российской Федерации, в частности. Определение стадии, гистологического типа и ключевых биомаркеров лежит в основе выбора оптимальной терапевтической стратегии. Однако гистологическая верификация онкологического поражения не всегда доступна в клинической практике, а также сопряжена с риском ложноотрицательного результата из-за гетерогенности в пределах одного опухолевого очага, что подтверждает необходимость в неинвазивном методе оценки опухолевой ткани. Отдаленные метастазы в первые 5 лет после постановки первичного диагноза развиваются примерно у 10 % пациентов [18]. Гетерогенность экспрессии РЭ как в пределах первичного опухолевого очага, так и между первичным очагом и метастазами, может существенно влиять на алгоритм последующего лечения. Несоответствие экспрессии РЭ между первичной опухолью и отдаленным поражением наблюдается у 16–40 % пациентов. К тому же опухолевая экспрессия РЭ может изменяться со временем [19]. У пациенток с изначально РЭ-положительным статусом, при его изменении на РЭ-отрицательный, повышался риск смерти

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование

General characteristics of patients included in the study

№ пациен-та	SUV _{max} в первичном опухолевом очаге	Значения РЭ по результатам ИГХ	Наличие ¹⁸ F-ФЭС-позитивных метастазов в регионарных лимфоузлах и SUV _{max} при их наличии	Результаты биопсийного исследования регионарных лимфоузлов, наличие опухолевой ткани: да/нет	Наличие ¹⁸ F-ФЭС-позитивных отделенных метастазов и SUV _{max} при их наличии	Проведение неоадъювантной гормонотерапии
1	2,98	7	1,31	да	нет	тамоксифен
2	4,52	7	11,54	да	подключичный л/у 11,83	нет
3	4,16	8	нет	нет	нет	нет
4	1,8	8	нет	нет	нет	ИА
5	1,61	7	нет	да	нет	нет
6	4,64	8	3,43	да	нет	нет
7	11,84	8	5,05	да	нет	ИА
8	3,33	8	6,22	не проводилось	контралатеральный подмышечный л/у 2,13, кости 4,55	нет
9	4,83	7	1,29	нет	нет	ИА
10	2,4	8	нет	нет	нет	ИА
11	4,07	8	нет	нет	нет	нет
12	5,56	8	11,12	да	нет	ИА
13	4,05	8	нет	нет	нет	нет
14	2,87	8	нет	нет	нет	нет
15	5,16	8	нет	нет	нет	ИА
16	3,28	7	1,38	да		ИА
17	2,7	8	0,99	да	нет	ИА
18	2,47	8	1,71	Да	нет	нет
19	4,67	8	2,18	не проводилось	кости 8,65	нет
20	4,49	8	нет	нет	нет	нет
21	4,27	7	нет	нет	нет	нет
22	2,5	6	нет	нет	нет	нет
23	2,37	8	нет	нет	нет	нет
24	6,68	8	10,46	не проводилось	л/у корня левого легкого 6,23, кости 21,30	ИА
25	18,86	8	нет	нет	нет	нет
26	3,1	8	5,18	не проводилось	кости 3,57	нет
27	4,02	8	7,48	да	очаг в S9/10 правого легкого без накопления ФЭС	ИА
28	2,1	8	1,49	да	нет	нет
29	16,53	8	13,3	да	нет	ИА
30	2,34	8	нет	нет	нет	ИА

Примечание: ИА — ингибиторы ароматазы

на 48 % [20]. Поэтому необходима неинвазивная методика, позволяющая оценивать уровень экспрессии РЭ в опухолевых очагах, которые недостижимы для морфологической верификации. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может занять эту нишу, дополнить данные других диагностических опций, предоставив данные об экспрессии РЭ во всех опухолевых очагах.

Evangelista et al в мета-анализе [17] представили следующие результаты: в одной когорте пациентов положительный уровень накопления РФЛП расценивался как $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 2,0$ и был обнаружен у 72 пациентов, в другой уровень фиксации $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 1,5$ был выявлен у 63 пациентов. У 53 и 29 пациентов уровень накопления РФЛП составил $\text{SUV}_{\text{max}} < 2,0$ и $< 1,5$ соответственно, что является отрицательным результатом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. При анализе различных исследований авторы обнаружили, что 36/53 (68 %) и 16/29 (55 %) пациентов с $\text{SUV}_{\text{max}} < 2,0$ и $\text{SUV}_{\text{max}} < 1,5$ соответственно, не имели ответа на терапию, таким образом, данные уровни накопления РФЛП расценивались, как истинно-отрицательные. В других изученных публикациях отмечается, что у 35/72 (49 %) и 23/63 (36 %) пациентов с уровнями накопления РФЛП $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ и $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,5$ соответственно наблюдался положительный ответ на гормональную терапию, что считалось истинно-положительным результатом [17].

Sun Young Chae et al провели ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС 47 пациентам с РЭ+ и 33 пациентам с РЭ- (по данным ИГХ). Из 47 пациентов с РЭ+, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС был положительным у 36 человек, процентная корреляция ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС с данными ИГХ составила 76,6 %. У всех 38 пациентов с РЭ- результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС были отрицательными. При количественном анализе исследователи получили медианные значения $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,6$ (2,1–7,9) для группы с РЭ+ статусом и положительными результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС [1].

Seenu et al отмечают, что результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в комплексе с ИГХ можно расценивать как «золотой стандарт» определения гормонального статуса опухоли. По результатам исследования медианные значения SUV_{max} для РЭ+ опухолей составляли 4,75, а для РЭ-опухолей — 1,41. В заключении авторы сообщают, что значения $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 1,8$ при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС можно рассматривать как истинно-положительные [22].

Согласно мировым данным, РЭ+ статус опухолевой ткани рекомендуется интерпре-

тировать как положительный при уровне накопления РФЛП $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ [17, 21, 22], однако, учитывая различные характеристики используемых ПЭТ-сканер, а также другие факторы, влияющие на получение изображения, и индивидуальные особенности пациентов (например, масса тела, количество циркулирующего в крови гликопротеид-связывающего гормона), в нашем исследовании, учитывая данные зарубежных публикаций, мы не во всех случаях ориентировались на определенный строгий пороговый уровень фиксации ^{18}F -ФЭС, а использовали визуальную оценку и значения $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$ при сопутствующих однозначных изменениях по КТ.

Часть авторов выдвигает предположение, что РЭ+, но ^{18}F -ФЭС-негативные опухоли имеют плохой прогностический потенциал при эндокринной терапии рака молочной железы [9, 23, 24]. Эндокринная резистентность может возникать вследствие утраты или снижения количества РЭ, но возможна и при сохранении экспрессии РЭ [25, 26]. Одной из причин развития эндокринной резистентности при сохраненной экспрессии РЭ может быть лиганд-независимая активация рецептора эстрогена через перекрестное взаимодействие с другими рецепторами, такими как EGFR и mTOR [9]. В случае сохранения лиганд-связывающего домена, ^{18}F -ФЭС будет по-прежнему связываться с рецепторами эстрогена в опухолевой ткани [27].

В нашем исследовании у двух пациенток с ранее морфологически верифицированным РЭ+ опухолевым процессом в молочной железе, значения SUV_{max} были $< 2,0$, что, в соответствии с зарубежными данными, может являться прогностически неблагоприятным признаком для последующего гормонального лечения. Одна из этих пациенток получала тамоксифен (более 30 дней перед проведением исследования) — антагонист рецепторов эстрогенов, что в свою очередь является относительным противопоказанием к проведению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС.

Mortimer et al сообщают, что снижение накопления ^{18}F -ФЭС при динамическом исследовании проведенном с разницей в 7–10 дней после начала приема тамоксифена на 55 % связано с положительным клиническим эффектом по сравнению с 19 % у пациенток без ответа [28]. В другом исследовании снижение уровня SUV_{max} менее чем на 75 % при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС через 84 дня после начала терапии тамоксифеном или остаточный уровень

фиксации $SUV_{max} > 1,5$ связаны с риском раннего прогрессирования [31].

В нашем исследовании костные метастазы были выявлены у 4 пациенток из 30, по КТ у 2 пациенток визуализировались участки бластической перестройки, в остальных двух случаях были сочетанные литические и смешанные очаги. В костных очагах средние значения SUV_{max} составили 6,7. Учитывая сопутствующие изменения по КТ и данные других диагностических методов, изменения были расценены как опухолевые.

Наше ретроспективное исследование имеет ряд ограничений: небольшая когорта пациентов, ранее проводимое гормональное лечение в отдельных клинических случаях, отсутствие морфологической верификации всех найденных очагов патологического накопления ¹⁸F-ФЭС и долгосрочного динамического наблюдения для подтверждения прогностической значимости. Кроме того, ограничением метода ПЭТ является разрешающая способность с возможным затруднением визуализации опухолевых очагов размерами менее 5 мм.

Заключение

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭС является диагностическим методом неинвазивной оценки экспрессии РЭ в опухолевых очагах, который может дополнить данные традиционных диагностических методов и имеет значительный клинический потенциал. Положительные результаты экспрессии РЭ по данным ИГХ в первичном опухолевом очаге и в метастатически пораженных регионарных лимфоузлах полностью совпадали с очагами повышенного накопления ¹⁸F-ФЭС. Однако учитывая ограниченность и гетерогенность выборки, требуется более детальное изучение, а также проведение статистического анализа на большей группе пациентов.

Список литературы / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338;
2. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality) Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. (In Russian).
3. Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, et al. ONCOPOOL — a European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46:56-71. 3.
4. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389:1134-50.
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29:1634-57.
6. Avril S, Muzic RF, Jr, Plecha D, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for monitoring of treatment response in breast cancer. *J Nucl Med* 2016;57(suppl 1):34S-39S. DOI: 10.2967/jnumed.115.157875.
7. Vikhrova NB, Odzharova AA, Dolgushin MB, Nevzorov DI. ¹⁸F-fluoroestradiol ПЭТ/КТ in differential diagnosis of lung lesions in breast cancer patients: case reports. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(5):111-8. DOI: 10.21294/1814-4861-2018
8. National Comprehensive Cancer Network, et al. Breast Cancer. NCCN Guidelines, version 1.2022
9. van Kruchten M, de Vries EGE, Brown M, et al. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):e465-e475. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70292-4. PMID: 24079874.
10. Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: Comparison with FDG-PET and *in vitro* receptor assays. *J Nucl Med* 1995;36:1766-74.
11. Gemignani ML, Patil S, Seshan VE, et al. Feasibility and predictability of perioperative PET and estrogen receptor ligand in patients with invasive breast cancer. *J Nucl Med*. 2013 Oct;54(10):1697-702. DOI: 10.2967/jnumed.112.113373. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23970364; PMCID: PMC4404505.
12. Yang Z, Sun Y, Xu X, et al. The Assessment of Estrogen Receptor Status and Its Intratumoral Heterogeneity in Patients With Breast Cancer by Using ¹⁸F-Fluoroestradiol PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017 Jun;42(6):421-7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001587. PMID: 28221191.
13. Boers J, Venema CM, de Vries EFJ, et al. Molecular imaging to identify patients with metastatic breast cancer who benefit from endocrine treatment combined with cyclin-dependent kinase inhibition. *Eur J Cancer*. 2020 Feb;126:11-20. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.024. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31891878.
14. Nienhuis HH, van Kruchten M, Elias SG, et al. ¹⁸F-Fluoroestradiol Tumor Uptake Is Heterogeneous and Influenced by Site of Metastasis in Breast Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2018 Aug;59(8):1212-8. DOI: 10.2967/jnumed.117.198846. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29602822.
15. Kumar M, Salem K, Tevaarwerk AJ, et al. Recent Advances in Imaging Steroid Hormone Receptors in Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2020 Feb;61(2):172-6. DOI: 10.2967/jnumed.119.228858. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732674; PMCID: PMC8801958.
16. Chae SY, Ahn SH, Kim SB, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2019 Apr;20(4):546-55. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846327.
17. Evangelista L, Guarneri V, Conte PF. ¹⁸F-Fluoroestradiol Positron Emission Tomography in Breast Cancer Patients: Systematic Review of the Literature & Meta-Analysis. *Curr Radiopharm*. 2016;9(3):244-57. DOI: 10.2174/1874471009666161019144950. PMID: 27774910.
18. Lord SJ, Marinovich ML, Patterson JA, et al. Incidence of metastatic breast cancer in an Australian population-based cohort of women with non-metastatic breast cancer at diagnosis. *Med J Aust*. 2012 Jun 18;196(11):688-92. DOI: 10.5694/mja12.10026. PMID: 22708766.

19. Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jul;12(7):381-94. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.73. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25895611
20. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2601-8. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.2482. Epub 2012 Jun 18. PMID: 22711854.
21. Lee SJ, Kim HJ, Ko BS, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2019 Apr;20(4):546-5. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846327
22. Seenu V, Sharma A, Kumar R, et al. Evaluation of estrogen expression of breast cancer using ¹⁸F-FES PET CT-A novel technique. *World J Nucl Med*. 2020 Jul 22;19(3):233-9. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM_71_19. PMID: 33354178; PMCID: PMC7745867.
23. Chae SY, Son HJ, Lee DY, et al. 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. *EJNMMI Res*. 2020;10:54. doi:10.1186/s13550-020-00643-z.
24. Liao GJ, Clark AS, Schubert EK, Mankoff DA. ¹⁸F-Fluoroestradiol PET: Current Status and Potential Future Clinical Applications. *J Nucl Med*. 2016 Aug;57(8):1269-75. DOI: 10.2967/jnumed.116.175596. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27307345.
25. Sabnis GJ, Goloubeva O, Chumsri S, et al. Functional activation of the estrogen receptor-α and aromatase by the HDAC inhibitor entinostat sensitizes ER-negative tumors to letrozole. *Cancer Res*. 2011 Mar 1;71(5):1893-903. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2458. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21245100; PMCID: PMC3076193.
26. Wilson BJ, Giguère V. Meta-analysis of human cancer microarrays reveals GATA3 is integral to the estrogen receptor alpha pathway. *Mol Cancer*. 2008 Jun 4;7:49. DOI: 10.1186/1476-4598-7-49. PMID: 18533032; PMCID: PMC2430971.
27. Howell A, Sapunar F. Fulvestrant revisited: efficacy and safety of the 500-mg dose. *Clin Breast Cancer*. 2011 Aug;11(4):204-10. DOI: 10.1016/j.clbc.2011.02.002. Epub 2011 May 4. PMID: 21729658.
28. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 1;19(11):2797-803. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2797. PMID: 11387350.
29. van Kruchten M, de Vries EG, Glaudemans AW, et al. Measuring residual estrogen receptor availability during fulvestrant therapy in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Discov*. 2015 Jan;5(1):72-81. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0697. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25380844.

Вклад авторов

А.В. Парнас: обзор литературы, разработка дизайна исследования, проведение исследования.
 А.И. Пронин, А.С. Субботин: обзор литературы, проведение исследования.
 П.Е. Тулин, Черепанова Н.В., Мехедова О.В.: обзор литературы.
 В.С. Ильяков, Рябчиков Д.А.: проведение исследования, статистическая обработка материала.

Authors' contributions

A.V. Parnas: literature review, research design development, research implementation.

A.I. Pronin, A.S. Subbotin: literature review, research.

P.E. Tulin, Cherepanova N.V., Mehedova O.V.: literature review.

V.S. Ilyakov, Ryabchikov D.A.: research, statistical processing of the material.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Парнас Александр Вадимович — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 2 и отделения радионуклидной терапии отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, eLibrary SPIN: 1797-3900; a.parnas@ronc.ru.

Сведения об остальных авторах статьи

Субботин Алексей Сергеевич — м.н.с., врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Пронин Артем Игоревич — к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 2, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; eLibrary SPIN: 2833-8191

Тулин Павел Евгеньевич — к.м.н., с.н.с., врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Рябчиков Денис Анатольевич — д.м.н., заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии № 5 НИИКО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Ильяков Вадим Сергеевич — аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; eLibrary SPIN: 5726-0148.

Черепанова Наталья Владимировна — заместитель руководителя блока по качеству циклотронно-радиохимического блока отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Мехедова Ольга Викторовна — руководитель блока, инженер-радиоимик циклотронно-радиохимического блока отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

PET/CT with ^{18}F -Fluoroestradiol in First Diagnosed Breast Cancer. A Pilot Study

A.V. Parnas, A.S. Subbotin, A.I. Pronin, P.E. Tulin, D.A. Ryabchikov, V.S. Ilyakov, N.V. Cherepanova, O.V. Mekhedova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478; a.parnas@ronc.ru

Abstract

Purpose: To evaluate the informativity of PET/CT with ^{18}F -FES in determining estrogen receptor (ER) positivity in breast tumor tissue, as well as in regional lymph nodes or distant metastatic foci.

Material and methods: The data of 30 patients who underwent PET/CT with ^{18}F -FES performed at the stage of primary diagnosis were retrospectively analyzed. The study included patients before the start of specific treatment or on the background of neoadjuvant hormone therapy, with previously determined expression of ER according to the results of IGC. 14 patients underwent ^{18}F -FDG PET/CT with 2–7 days difference between both PET/CT.

Results: In our study, the mean SUV_{max} value in the primary tumor focus was 4.8, the lowest $\text{SUV}_{\text{max}} = 1.61$, and the highest $\text{SUV}_{\text{max}} = 18.86$. ^{18}F -FES accumulation considered suspicious for metastatic lesion in axillary lymph nodes on the affected side was detected in 16 patients (56 %), mean $\text{SUV}_{\text{max}} = 5.2$, lowest $\text{SUV}_{\text{max}} = 0.99$, highest $\text{SUV}_{\text{max}} = 11.54$. On subsequent histological examination, tumor changes in axillary lymph nodes were confirmed in 16/16 patients.

Conclusion: PET/CT with ^{18}F -FES is a diagnostic method for noninvasive evaluation of ER expression in tumor foci, which can complement the data of traditional diagnostic methods and has a significant clinical potential. In our study, the results of PET/CT with ^{18}F -FES coincided with the data of immunohistochemical study in 100 % of cases.

Key words: PET, PET/CT, breast cancer, ^{18}F -FES, ER-expression

For citation: Parnas AV, Subbotin AS, Pronin AI, Tulin PE, Ryabchikov DA, Ilyakov VS, Cherepanova NV, Mekhedova OV. PET/CT with ^{18}F -Fluoroestradiol in First Diagnosed Breast Cancer. A Pilot Study. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):18-25. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-18-25

Information about the authors:

A.V. Parnas <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>

A.S. Subbotin <https://orcid.org/0000-0002-4648-2362>

A.I. Pronin <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

P.E. Tulin <https://orcid.org/0000-0001-7226-5129>

D.A. Ryabchikov <https://orcid.org/0000-0003-2670-2361>

V.S. Ilyakov <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>

N.V. Cherepanova <https://orcid.org/0000-0002-8197-7248>

O.V. Mekhedova <https://orcid.org/0000-0002-8260-3520>