

# ПЭТ/КТ С <sup>18</sup>F-ФТОРЭСТРАДИОЛОМ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»  
Минздрава России, Москва

**Цель:** оценка информативности ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭС в определении РЭ-статуса метастатических очагов при раке молочной железы.

**Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы данные 50 пациенток, прошедших ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭС, 48 из 50 пациентов также прошли ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ. В исследование включались пациенты на фоне приема гормональной терапии, при подозрении или при подтвержденном метастатическом процессе люминального рака молочной железы.

**Результаты.** Были получены следующие значения при уровне накопления  $SUV_{max} > 2,0$  в выявлении РЭ+ положительной опухолевой ткани при ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭС: чувствительность — 85 % и специфичность — 100 %. При снижении порогового уровня до  $SUV_{max} > 1,5$  чувствительность увеличилась до 89 % при прежней специфичности 100 %. При ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ с пороговым уровнем  $SUV_{max} > 3,2$ , определены следующие значения: чувствительность — 84 %, специфичность — 97 %.

**Заключение.** ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭС является диагностическим методом, позволяющим неинвазивно оценивать экспрессию рецепторов эстрогена в опухолевых очагах, дополняя данные традиционных диагностических методов, и обладает значительным клиническим потенциалом.

**Ключевые слова:** ПЭТ, ПЭТ/КТ, рак молочной железы, РМЖ, <sup>18</sup>F-ФЭС, ФЭС, <sup>18</sup>F-ФДГ, ФДГ, фтордезоксиглюкоза, фторэстрадиол

## PET/CT WITH <sup>18</sup>F-FLUOROESTRADIOL (<sup>18</sup>F-FES) IN METASTATIC LUMINAL BREAST CANCER

**A. V. Parnas, L. I. Pronin, D. A. Ryabchikov, A. S. Subbotin,  
P. E. Tulin, V. S. Ilyakov, N. V. Cherepanova, I. A. Skripachyov**

Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the study** is to assess diagnostic value of PET/CT with <sup>18</sup>F-fluoroestradiol (<sup>18</sup>F-FES) in detection of metastatic foci ER-status in breast cancer.

**Materials and Methods.** The data of 50 patients who had undergone PET/CT scanning with <sup>18</sup>F-fluoroestradiol (<sup>18</sup>F-FES), 48 out of 50 patients also had undergone PET/CT with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) was analyzed retrospectively. The study comprised patients with suspected or confirmed metastatic process of luminal breast cancer who were receiving hormone therapy.

**Results.** The following diagnostic values of  $SUV_{max} > 2$  on PET/CT using <sup>18</sup>F-fluoroestradiol obtained in the detection of ER+ positive tumor tissue were: sensitivity - 85 % and specificity – 100 %.  $SUV_{max}$  threshold greater than 3,2 in PET/CT with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) resulted in a sensitivity of 84 % and a specificity of 97 %. With a decrease in a threshold level to  $SUV_{max} > 1,5$ , the sensitivity increased to 89 % with the same specificity of 100 %.

**Conclusion.** PET/CT using <sup>18</sup>F-fluoroestradiol (<sup>18</sup>F-FES) is a diagnostic method that allows for non-invasive assessment of estrogen receptor expression in tumor lesions, thus contributing to the findings of traditional diagnostic methods, and it possesses significant clinical potential.

**Keywords:** PET, PET/CT, breast cancer, <sup>18</sup>F-FES, FES, <sup>18</sup>F-FDG, FDG, fluorodeoxyglucose, fluoroestradiol

### Введение

Международное агентство по исследованию рака (IARC) (GLOBOCAN 2020) сообщает, что рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием в мире и основной причиной онкологической смертности среди женщин. РМЖ занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости в Российской Федерации, составляя 19,1 % от всех злокачественных новообразований для обоих полов по состоянию на 2021 г. [1, 2].

Среди различных видов РМЖ наиболее распространенными являются люминальные подтипы, на долю которых приходится около 75 % всех случаев [3].

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) биопсийного или послеоперационного материала является безальтернативным «золотым стандартом», позволяющим оценить уровень экспрессии РЭ. Однако у этого метода есть некоторые ограничения. Одним из основных недостатков морфологического исследования является ограниченный объем исследуемой опухолевой ткани, что не позволяет оценить каждый опухолевый очаг. 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]. Однако оценка гормональной чувствительности в опухолевой ткани имеет важное значение для выбора оптимальной тактики лечения пациентов.

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

Таким образом, существует необходимость в надежном неинвазивном методе, который позволит получить информацию об экспрессии РЭ во всех определяемых опухолевых очагах. Использование ПЭТ/КТ с радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП), тропными к рецепторам эстрогена, может стать методом визуализации, который дополнит данные морфологического исследования в контексте

определения экспрессии РЭ всех опухолевых очагов, биопсия которых нецелесообразна.

ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ( $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой) является наиболее распространенным методом в диагностике РМЖ. Рекомендации NCCN предлагают применять ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, когда результаты стандартных диагностических исследований неоднозначны, включая этап первичной диагностики [6].

$16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ -фтор-17 $\beta$ -эстрадиол ( $^{18}\text{F}$ -ФЭС) является радиофармацевтическим препаратом для ПЭТ, который был одобрен FDA США в 2020 г. для клинического использования в качестве дополнения к биопсии при лечении пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком молочной железы [7]. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС позволяет неинвазивно визуализировать и проводить количественную оценку экспрессии эстроген-рецепторов во всех опухолевых очагах [8]. В ранее опубликованных исследованиях была продемонстрирована высокая корреляция между положительным рецептор-эстроген статусом (РЭ+) опухолевой ткани и повышенным накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФЭС [9, 10, 11]. Учитывая первостепенную роль экспрессии РЭ опухолевой ткани в планировании лечения, в отделении ПЭТ отдела изотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» было проведено ретроспективное исследование. Основной целью являлась оценка информативности ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС в определении РЭ-позитивности при метастатическом поражении люминального рака молочной железы.

### Материалы и методы

Были ретроспективно проанализированы данные 50 пациентов, прошедших ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС. 48 пациентов из 50 также прошли ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, интервал между исследованиями составил не более двух недель. В исследование включены 50 пациенток, из них с рецидивом люминального рака молочной железы ( $n = 38$ ) и с первичным диссеминированным процессом ( $n = 12$ ). У 30 из 50 пациентов опухолевое РЭ+ поражение было подтверждено результатами ИГХ после проведенной биопсии. У 19 пациенток опухолевые изменения

подтверждены динамическим наблюдением по данным контрольных ПЭТ/КТ. У одной пациентки метастатическое поражение головного мозга подтверждено данными МРТ. В исследование включены 48 женщин и двое мужчин. Наибольший возраст составил 96 лет, наиболее молодой пациентке было 40 лет, средний возраст в группе составил 61 год.

ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в динамике (более двух раз) прошли 29 пациентов, в свою очередь динамическое наблюдение по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС было у пяти пациентов.

Протокол сканирования при ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -фторэстрадиолом у всех пациентов выполнялся в объеме 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. Средняя введенная радиоактивность  $^{18}\text{F}$ -ФЭС составляла  $200 \pm 17$  МБк. Исследования проводились без необходимости в ограничении приема пищи и специальной подготовки. После введения РФЛП, для ускорения выведения РФЛП по мочевыводящим путям и снижения фоновой радиоактивности, выполнялась пероральная гидратация в объеме 500 мл питьевой воды. Средняя введенная радиоактивность  $^{18}\text{F}$ -ФЭС составляла  $200 \pm 17$  МБк, после введения РФЛП пациенткам выполнялась пероральная гидратация в объеме 500 мл питьевой воды.

Объем протокола сканирования при ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ также составлял от темени до середины бедра, верхние конечности подняты вверх, продолжительностью сканирования 3 мин на одну «кровать». Протокол дополнялся введением рентгеноконтрастного препарата в индивидуальном объеме в зависимости от веса пациента и скоростью введения препарата 4 мл/с. 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  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, соблюдали низкоуглеводную диету за сутки перед исследованием. Исследования выполнялись натощак (не менее 8 ч голодания). Объем

вводимой активности РФЛП рассчитывался относительно веса пациента — 5 МБк/кг.

Синтез РФЛП: радионуклид  $^{18}\text{F}$  получали по ядерной реакции  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  в мишени циклотрона Cyclone 18/9 (IBA, Бельгия) при облучении мишенного вещества пучком протонов с энергией 18 МэВ. Образующийся радионуклид  $^{18}\text{F}$  стабилизировался в форме фторид аниона  $^{18}\text{F}^-$ . Выход основной ядерной реакции составляет 80–120 мКи/мкА ч.

Синтез  $^{18}\text{F}$ -ФДГ осуществлялся на автоматизированном модуле синтеза Synthera (IBA, Бельгия) с использованием одноразовой кассеты IFP (ABX, Германия, кат. № K-2715SYN), имеющей реактор, гнезда для флаконов с реагентами и микроколонок. Модуль синтеза расположен в защитном радиохимическом шкафу BBS (Comeser, Италия), снабженном дозкалибратором для измерения активности полученного с циклотрона радионуклида.

В основе технологии лежит распространенный метод синтеза  $^{18}\text{F}$ -FES — стереоселективное фторирование циклического предшественника, 3-О-метоксиметил-16,17-О-сульфурил-16-эпиэстриол (MMSE), с последующим кислотным гидролизом.

Наработка радионуклида  $^{18}\text{F}$  осуществлялась в мишени циклотрона по реакции  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . Радионуклид  $^{18}\text{F}$  сорбировался на QMA-картридж, после чего  $^{18}\text{F}$  элюировался с QMA-картриджа в реакционный сосуд раствором криптофикса-2.2.2 в смеси вода/ацетонитрил. Фторирование предшественника осуществлялось в безводном ацетонитриле при температуре 120 °С в течение 10 мин, гидролиз проводили 2 М раствором HCl в течение 10 мин при  $T = 120$  °С. После окончания гидролиза реакционную смесь передавали на модуль полупрепаративной жидкостной хроматографии для разделения и сбора пика основного продукта. В качестве элюента использовали 50 %-й раствор этанола в воде, колонка с сорбентом C18 размером 250×10 мм. Время выхода пика составляло около 14 мин. После очистки на системе ВЭЖХ готовый продукт подвергался фильтрующей стерилизации и передавался в фасовку.

Анализ препарата в лаборатории контроля качества включал в себя все основные показатели для радиофармацевтических лекарственных

препаратов: радиохимическая чистота методом ВЭЖХ с УФ-детектором и тонкослойной хроматографии (ТСХ), радионуклидная чистота методом гамма-спектрометрии и определением периода полураспада, содержание этанола и других растворителей методом газовой хроматографии, определение содержания межфазного катализатора, определение pH раствора, стерильность и содержание бактериальных эндотоксинов (последние два теста являются отложенными, результаты получают намного позже истечения срока годности препарата).

РФЛП вводились внутривенно в кубитальную вену с помощью автоматического инжектора Intego 2010 (MEDRAD Inc., США).

ПЭТ/КТ-исследования проводились на аппаратах Biograph mCT-S40 4R (Siemens, ФРГ) и Discovery PET/CT 710 (GE Healthcare, США). Исследования проводились в несколько этапов: получение топограммы в качестве пробного снимка для правильного расположения пациента для спирального КТ- и ПЭТ-сканирования, получение серии спиральных КТ-реконструкций по полученной топограмме, получение серии ПЭТ по проведенной серии КТ, используемой для поправки на ослабление при ПЭТ (PET WB UND) и серии ПЭТ без поправки на ослабление (PET NAC), окончательным этапом было выполнение серии ОГК (проведение КТ легких).

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.

Полуколичественная оценка накопления РФЛП в патологических очагах определялась по стандартизованному уровню накопления SUV (SUV<sub>max</sub>-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 <sup>18</sup>F-ФЭС в диапазоне значений SUV<sub>max</sub> 1,5–2,5 при сопутствующих подозрительных изменениях по КТ.

### Результаты

У 16 из 48 пациентов больше опухолевых очагов было выявлено по данным ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, у 13 из 48 — по данным ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭС, полная конкордантность патологических очагов по данным обоих методов выявлена у 18 из 48 пациентов (рис. 1а, б).

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

В нашем исследовании у 17 из 50 пациентов было выявлено опухолевое поражение лимфоузлов средостения по данным ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭС (табл. 1). Были получены следующие значения SUV<sub>max</sub> при исследовании <sup>18</sup>F-ФЭС: min — 2,3, max — 7,03, среднее — 3,9. Размеры по КТ: min — 6 мм, max — 25 мм, среднее — 14 мм. Значения SUV<sub>max</sub> при исследовании с <sup>18</sup>F-ФДГ: min — 1,37, max — 25,96, среднее — 6,7. У двух пациенток опухолевое поражение было выявлено только по данным ПЭТ/КТ

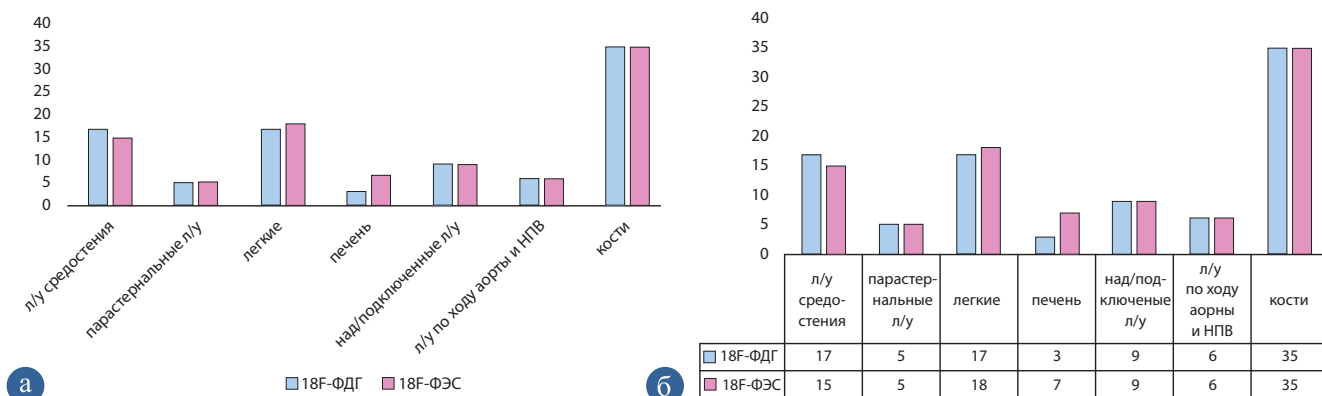


Рис. 1. Локализация и количество метастатических очагов (а, б)

**Значения SUV<sub>max</sub> (минимальные, максимальные, средние)  
при исследовании с <sup>18</sup>F-ФЭС и с <sup>18</sup>F-ФДГ, размеры по КТ в миллиметрах**

Локализация:				
	<sup>18</sup> F-ФЭС SUV <sub>max</sub>	min 2,32	max 7,03	Среднее 3,9
<b>Л/у средостения</b>	<b>Размеры</b>	<b>min 6</b>	<b>max 25</b>	<b>Среднее 14</b>
	<sup>18</sup> F-ФДГ SUV <sub>max</sub>	min 1,37	max 25,96	Среднее 6,7
	<sup>18</sup> F-ФЭС SUV <sub>max</sub>	min 2,26	max 5,59	Среднее 3,3
<b>Парастеральные лимфоузлы</b>	<b>Размеры</b>	<b>min 5</b>	<b>max 30</b>	<b>Среднее 13</b>
	<sup>18</sup> F-ФДГ SUV <sub>max</sub>	min 2,51	max 12,62	Среднее 5,1
	<sup>18</sup> F-ФЭС SUV <sub>max</sub>	min 0,73	max 12,8	Среднее 3,7
<b>Легкие</b>	<b>Размеры</b>	<b>min 5</b>	<b>max 34</b>	<b>Среднее 11,3</b>
	<sup>18</sup> F-ФДГ SUV <sub>max</sub>	min 1,1	max 9,94	Среднее 4,6
	<sup>18</sup> F-ФЭС SUV <sub>max</sub>	min 1,06	max 11,8	Среднее 3,9
<b>Над/подключичные л/у</b>	<b>Размеры</b>	<b>min 7</b>	<b>max 45</b>	<b>Среднее 16</b>
	<sup>18</sup> F-ФДГ SUV <sub>max</sub>	min 1,6	max 13,99	Среднее 4,8
	<sup>18</sup> F-ФЭС SUV <sub>max</sub>	min 1,99	max 5,39	Среднее 3,3
<b>Забрюшинные л/у</b>	<b>Размеры</b>	<b>min 6</b>	<b>max 23</b>	<b>Среднее 12,6</b>
	<sup>18</sup> F-ФДГ SUV <sub>max</sub>	min 2,5	max 11,03	Среднее 7,4
	<sup>18</sup> F-ФЭС SUV <sub>max</sub>	min 1,27	max 44,27	Среднее 6,89
<b>Кости</b>				
	<sup>18</sup> F-ФДГ SUV <sub>max</sub>	min 1,74	max 23,7	Среднее 8,5

с <sup>18</sup>F-ФЭС, стоит отметить, что лимфоузлы были увеличены по данным КТ по 10 мм по короткой оси в обоих случаях, но патологического накопления <sup>18</sup>F-ФДГ не определялось.

Выделение парастеральных лимфатических узлов в отдельную категорию для оценки было обусловлено типичностью метастатического поражения при РМЖ, со сложностями его выявления по данным традиционных методов визуализации. Суммарно по данным ПЭТ/КТ с обоими РФЛП метастатическое поражение парастеральных лимфоузлов было выявлено у шести из 50 пациентов. Были получены следующие значения SUV<sub>max</sub> при исследовании <sup>18</sup>F-ФЭС: min — 2,26, max — 5,59, среднее — 3,3. Размеры по КТ: min — 5 мм, max — 30 мм, среднее — 13 мм. Значения SUV<sub>max</sub> при исследовании с <sup>18</sup>F-ФДГ: min — 2,51, max — 12,62, среднее — 5,1. У одной пациентки поражение было выявлено только по данным ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭС, SUV<sub>max</sub> = 3,05, лимфоузлы визуализировались затруднительно, наибольший размер по КТ был 7 мм. SUV<sub>max</sub>

при исследовании с <sup>18</sup>F-ФДГ составил не более 1,37, что затрудняло их интерпретацию результатов.

Одной из наиболее распространенных локализаций метастатического поражения являлись легкие. По данным обоих методов было выявлено 18 случаев. Были получены следующие значения SUV<sub>max</sub> при исследовании <sup>18</sup>F-ФЭС: min — 0,73, max — 12,8, среднее — 3,7. Размеры по КТ: min — 5 мм, max — 34 мм, среднее — 11,3 мм. Значения SUV<sub>max</sub> при исследовании с <sup>18</sup>F-ФДГ: min — 1,1, max — 9,94, среднее — 4,6. Следует подчеркнуть, что при исследовании с <sup>18</sup>F-ФЭС значения SUV<sub>max</sub> меньше 1,5 были выявлены всего у двух пациенток, 0,96 и 1,47 соответственно, однако все равно визуализировались как отдельные очаги патологического накопления РФП. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ было выполнено 15 пациентам из 18 с метастатическим процессом в легких. Также стоит отметить пациента А. мужского пола, у которого, по данным ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, определялись опухолевые очаги по плевре с накоплением РФП до SUV<sub>max</sub> 4,34 до 6 мм по КТ,

но при дополнительно проведенном ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС патологической фиксации не определялось, что, вероятнее всего, связано с приемом Тамоксифена (без отмены препарата при исследованиях).

Опухолевое поражение печени было выявлено в семи случаях из 50, при этом патологическое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФЭС определялось только у трех пациенток из семи, а  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 6 обследуемых из семи.

Метастатическое поражение над/подключичных лимфоузлов было выявлено в 9/50 случаев. Были получены следующие значения SUVmax при исследовании  $^{18}\text{F}$ -ФЭС — min 1,06, max 11,83, среднее 3,9. Размеры по КТ: min 7 мм, max 45 мм, среднее 16 мм. Значения SUVmax при исследовании с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — min 1,63, max 13,99, среднее 4,78.

Забрюшинные лимфоузлы были поражены в шести случаях из 50. Были получены следующие значения SUVmax при исследовании  $^{18}\text{F}$ -ФЭС: min — 1,99, max — 5,39, среднее — 3,3. Размеры по КТ: min — 6 мм, max — 23 мм, среднее — 12,6 мм. Значения SUVmax при исследовании с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ: min — 2,53, max — 11,03, среднее — 7,4. Двум пациенткам из шести не было выполнено ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, соответственно, корреляция с накоплением ФДГ не проводилась.

Костные очаги в нашем исследовании являлись наиболее часто выявляемой локализацией метастатического поражения по данным обоих методов, суммарно 35 пациентов из 50. Были получены следующие значения SUVmax при исследовании  $^{18}\text{F}$ -ФЭС: min — 1,27, max — 44,27, среднее — 6,89. Значения SUVmax при исследовании с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ: min — 1,74, max — 23,7, среднее — 8,5. Размеры по КТ остеобластических и литических очагов не оценивались, мягкотканые измеряемые компоненты были выявлены только у одной пациентки, размером до 22 мм.

При анализе данных (табл. 2) чувствительность ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС в выявлении РЭ+ положительной опухолевой ткани в костных очагах при отсечке в SUVmax > 1,5 составила 94 %, а специфичность — 100 %. При повышении порогового значения SUVmax для РЭ+ — опухолевой ткани до > 2,0, чувствительность снизилась

до 83 %, при прежней специфичности в 100 %.

Таблица 2

### Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ -ФЭС при выявлении РЭ+ — опухолевых метастатических очагов в костях

ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ -ФЭС при выявлении РЭ+ — опухолевых метастатических очагов в костях при SUVmax >2,0	
Чувствительность, %	83
Специфичность, %	100
Положительная прогностическая ценность, %	100
Отрицательная прогностическая ценность, %	88

Метастатические очаги в головном мозге были выявлены у семи пациенток из 50, при этом патологическое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ было выявлено только в двух случаях из семи. Так как в структурах головного мозга визуализируется высокоинтенсивная физиологическая метаболическая активность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, визуализация очагов крайне затруднена, особенно если нет явно выраженных изменений по КТ. По данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС, были выявлены семь очагов, к тому же они были подтверждены проведенными МРТ с контрастным усилением. Были получены следующие значения SUVmax при исследовании  $^{18}\text{F}$ -ФЭС: min — 1,08, max — 4,3, среднее — 2,6. Размеры по КТ не включены в анализ, так как части пациенток КТ выполнено без контрастного усиления, а также корректная анатомическая оценка была проведена по данным МРТ.

Дополнительно были выявлены метастатические очаги в других локализациях, не включенных в статистический анализ: карциноматоз брюшины  $^{18}\text{F}$ -ФЭС — SUVmax 14,3,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — 2,3; инфильтрат правой орбиты  $^{18}\text{F}$ -ФЭС — SUVmax 1,95,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — не выявлено патологического накопления; местный рецидив — три пациента,  $^{18}\text{F}$ -ФЭС — SUVmax 2,34, 6,55, 1,72,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — 13,17, 3,43, 2,31; тазовые лимфоузлы,  $^{18}\text{F}$ -ФЭС — SUVmax 6,77, 3,73,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — 6,96 и отсутствие патологического накопления; образование переднего средостения (однозначная картина неясна, вилочковая железа?),  $^{18}\text{F}$ -ФЭС — SUVmax 4,57,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — 3,15.

Для подсчета общей специфичности и чувствительности ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС и с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ

было принято: каждая локализация, где метод выявил опухолевые очаги, принять за условную единицу «1», где метод не смог обнаружить — как условный «0» соответственно. Суммарно, по данным обоих методов, всего был выявлен 131 очаг, принятый за условную «1». По данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС — 124 локализации, по ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — 118. При этом очаги были однозначно интерпретированы как опухолевые по совокупности данных.

ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС при уровне SUVmax > 2,0 в выявлении РЭ+ положительной опухолевой ткани, суммарно — 106 локализаций (18 участков с SUVmax < 2,0 из 124 всего), чувствительность — 85 %, специфичность — 100 % (табл. 3).

Таблица 3

#### Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ -ФЭС при выявлении РЭ+ — опухолевых метастатических очагов с SUVmax > 2,0

ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ -ФЭС при выявлении РЭ+ — опухолевых метастатических очагов с SUVmax > 2,0	
Чувствительность, %	85
Специфичность, %	100
Положительная прогностическая ценность, %	100
Отрицательная прогностическая ценность, %	67

ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС при уровне SUVmax > 1,5, всего 111 локализаций (13 участков с SUVmax < 1,5 из 124 всего), чувствительность — 89 %, специфичность — 100 %.

При анализе результатов ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ было принято решение взять за условные пограничные значения SUVmax > 3,2. Данные значения были получены в результате анализа уровня накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в интактной ткани молочной железы у 50 пациенток (с верифицированным РМЖ с контралатеральной стороны). Мы получили средний уровень накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в интактной ткани молочной железы = SUVmax 1,6. По нашему мнению, для корректного визуального анализа необходимо двукратное превышение накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухолевом очаге в сравнении с интактной окружающей тканью.

ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при уровне SUVmax > 3,2, всего 110 локализаций (21 участок с SUVmax < 3,2 из 131 всего), чувствительность — 84 %,

специфичность — 97 % (табл. 4).

Таблица 4

#### Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ при выявлении метастатических очагов с SUVmax > 3,2

ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ при выявлении метастатических очагов с SUVmax > 3,2	
Чувствительность, %	84
Специфичность, %	97
Положительная прогностическая ценность, %	99
Отрицательная прогностическая ценность, %	64

#### Обсуждение

Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием в мире и в России. Определение стадии, типа опухоли и ключевых биомаркеров является основой для выбора наилучшего метода лечения. Однако не всегда возможно провести гистологическую верификацию всех опухолевых очагов при диссеминированном процессе, поэтому существует риск получения ложноотрицательного результата, некорректной оценки степени экспрессии рецепторов в каждом опухолевом очаге или в больших опухолевых узлах. Отдаленные метастазы в первые пять лет после постановки первичного диагноза развиваются примерно у 10 % пациентов [12]. Несоответствие экспрессии ЭР между первичной опухолью и отдаленным поражением наблюдается у 16–40 % пациентов. К тому же опухолевая экспрессия ЭР может изменяться со временем [13]. Таким образом, необходим метод, позволяющий оценить уровень экспрессии РЭ в опухолевых очагах, которые невозможно верифицировать морфологически. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС может заполнить эту нишу, дополнив данные других диагностических методов, предоставляя информацию об экспрессии РЭ во всех опухолевых очагах.

А. Piccardo [14] с коллегами в своем мета-обзоре сообщают, что диагностическая чувствительность ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС составляет 85 и 95 % соответственно. Более того, при анализе рецидива заболевания после проведенного лечения, ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС оказалось более чувствительным, чем ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (98 против 81 %), с тенденцией к значимости (95 % ДИ: 97–100 % и 56–100 % соот-

ветственно).

ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС продемонстрировало более высокую чувствительность в диагностике метастатических очагов, чем ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (90,8 против 82,8 % соответственно) в исследовании Cheng Liu и коллег [15].

Наше исследование в настоящее время является одним из наиболее объемных по количеству пациентов, включенных в анализ. По нашим данным, чувствительность ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС при  $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,5$  составила 89 %, специфичность — 100 %, при повышении порогового значения  $\text{SUV}_{\text{max}}$  до  $> 2,0$  чувствительность снизилась до 85 %. Однако столь высокие значения специфичности могут быть обусловлены ограниченностью выборки. При анализе ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ определены следующие результаты: чувствительность — 84 % и специфичность — 97 %. Полученные значения чувствительности и специфичности обоих ПЭТ/КТ коррелируют с данными зарубежных исследователей. Учитывая, что уровень накопления  $\text{SUV}_{\text{max}} \sim 1,5$  при ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС в отдельных случаях поддается визуализации с затруднением, значительно возрастает зависимость от специалиста, выполняющего описание исследования.

Согласно мировым данным, РЭ+ статус опухолевой ткани целесообразно интерпретировать как положительный при уровне накопления  $^{18}\text{F}$ -ФЭС  $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,0$  [16, 17, 18]. Однако в рекомендательном письме сообщается, что уровень фиксации  $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,5$  также соответствует РЭ+ опухолевой ткани [19].

Также А. Piccardo и коллеги резюмируют, что в целом использование ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в качестве первичного обследования для пациентов с РЭ+ РМЖ является наиболее эффективной стратегией для определения стадии заболевания и повторного стадирования, поскольку позволяет выявить наибольшее количество истинно положительных очагов патологического накопления РФП.

Однако если использовать этот подход для пациентов с РЭ+ РМЖ с низкой опухолевой гетерогенностью (например, дольковый рак молочной железы или протоковый рак молочной железы с высоким процентом ER-положительных и HER2-отрицательных клеток), возможны ложноотрицательные результаты из-за низкой

гликолитической активности очагов. Кроме того, в особых случаях у пациентов с инвазивной лобулярной карциномой, которая имеет медленный рост и низкий гликолиз опухоли, ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС может лучше выявлять опухолевый процесс, чем ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [20, 21].

Опухолевое поражение печени было выявлено в семи случаях из 50, при этом патологическое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФЭС определялось только у трех пациенток из семи, а  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у шести обследуемых из семи. Однако у одной из пациенток было выявлено очаговое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФЭС, без патологической метаболической активности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС не является оптимальным методом диагностики опухолевого поражения печени из-за высокого фонового накопления в паренхиме органа. Экспрессия РЭ в метастатических очагах может изменяться со временем, и гетерогенность РЭ-статуса между первичной опухолью и метастазами в печени наблюдается у 14 % пациентов. В случае выявления опухолевого поражения печени при РМЖ рекомендуется проведение ИГХ исследования [22, 23].

В настоящее время предложен следующий алгоритм оценки с использованием значений  $\text{TBR}_{\text{max}}$  (tumor-to-background ratio) [24]. По нашему мнению, при оценке РЭ-статуса метастатического поражения печени при ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС целесообразно опираться на визуальную оценку, если она доступна. При отсутствии явно очагового накопления  $^{18}\text{F}$ -ФЭС, по нашему мнению, для оценки РЭ-статуса первостепенным методом остается гистологическое исследование.

По нашим данным, опухолевое поражение медиастинальных лимфоузлов выявлено у 17 пациентов из 50 (34 %). В нашем исследовании у двух пациенток из 17 определялось патологическое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в медиастинальных лимфоузлах, без фиксации  $^{18}\text{F}$ -ФЭС, что было расценено как ложноположительный результат, подтвержденный дальнейшим динамическим контролем. Manoj Gupta и коллеги в своем сравнительном исследовании сообщают, что из 161 выявленного очага было выявлено семи медиастинальных лимфоузлов с патологическим накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, но не накапливали  $^{18}\text{F}$ -ФЭС. При динамическом наблюдении не продемонстрировали никаких изменений



после лечения, несмотря на общий ответ при последующей ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, следовательно, результаты трактовались как ложноположительные [25]. Существуют различные причины ложноположительного накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в медиастинальных лимфоузлах, что может существенно усложнить интерпретацию данных. Cem Onal и коллеги сообщают, что только ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ недостаточно для оценки лимфатических узлов средостения у больных РМЖ, так как возможный уровень ложноположительных результатов составляет до 60 % [26].

В ряде исследований сообщается, что ER-положительный рак молочной железы имеет склонность метастазировать в кости, при этом Her2- положительные опухоли реже поражают костную систему [27, 28, 29]. В одном из исследований было обнаружено 398 очагов поражения, по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС, из которых в костях был выявлен 341 метастаз [30]. В другом крупном исследовании, включающим 91 пациентку, метастатическое поражение костей, по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС, было выявлено в 78 % наблюдений. Также отмечается, что SUVmax при ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС был более высоким в костных очагах, нежели в метастазах в лимфатических узлах и легких. Среднее значение SUVmax костных метастазов составило 2,61 (95 % ДИ, 2,31–2,94) по сравнению с 2,29 (95 % ДИ, 2,00–2,61) для лимфатических узлов и 2,23 (95 % ДИ, 1,88–2,64) для метастазов в легких. Метастазы в лимфатических узлах показали в среднем на 12,4 % (95 % ДИ, 6,2–18,3;  $P < 0,001$ ), а метастазы в легких — на 14,7 % (2,5–25,5;  $P = 0,021$ ), более низкий SUVmax, чем метастазы в кости. Это может означать, что пациенты с метастазами в костях должны демонстрировать лучший ответ на гормональную терапию, чем пациенты с метастазами в легких и лимфатических узлах. Оценка гетерогенности с помощью ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС может помочь в отборе пациентов, которым необходима эндокринная терапия [30].

В нашем исследовании костные очаги являлись наиболее часто выявляемой локализацией метастатического поражения, по данным обоих методов, суммарно 35 пациентов из 50. При этом у четырех пациенток из 35 выявлено патологическое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и отсутствие очаговой

фиксации  $^{18}\text{F}$ -ФЭС. У двух пациенток из четырех данная картина, вероятнее, свидетельствует об отсутствии РЭ в опухолевой ткани, накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ было SUVmax = 21,83 и 6,14 соответственно. У одной пациентки, по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, был выявлен перелом по КТ с очаговой фиксацией до SUVmax 2,39 без накопления  $^{18}\text{F}$ -ФЭС, что расценено как посттравматическое изменение, которые регрессировали при динамическом наблюдении. У другой пациентки при описании ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в остеобластических очагах отмечено накопление до SUVmax 2,29, однако при дополнительно проведенном ПЭТ/КТ не определялось фиксации  $^{18}\text{F}$ -ФЭС, что, вероятнее, свидетельствует о резидуальной метаболической активности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в бластических очагах после проведенного лечения. Также стоит отметить, что у четырех пациенток из 35 не выявлено патологической метаболической активности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в бластических очагах после проведенного лечения, однако визуализировалось патологическое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФЭС, что свидетельствует о наличии РЭ+ опухолевой ткани.

Часть авторов выдвигают предположение, что РЭ+, но  $^{18}\text{F}$ -ФЭС-негативные опухоли имеют плохой прогностический потенциал при эндокринной терапии рака молочной железы [9, 30, 31]. Эндокринная резистентность может возникнуть вследствие утраты или снижения количества РЭ, но возможна и при сохранении экспрессии РЭ [32, 33]. Одной из причин развития эндокринной резистентности при сохраненной экспрессии РЭ может быть лиганднезависимая активация рецептора эстрогена через перекрестное взаимодействие с другими рецепторами, такими как EGFR и mTOR [9]. В случае сохранения лигандсвязывающего домена  $^{18}\text{F}$ -ФЭС будет по-прежнему связываться с рецепторами эстрогена в опухолевой ткани [34].

Наше ретроспективное исследование имеет ряд ограничений: относительно небольшая когорта пациентов, ранее проводимое лечение, отсутствие морфологической верификации всех найденных очагов патологического накопления  $^{18}\text{F}$ -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  $^{18}\text{F}$ -ФЭС является диагностическим методом, позволяющим неинвазивно оценивать экспрессию рецепторов эстрогена в опухолевых очагах, дополняя данные традиционных диагностических методов, и обладает значи-

тельным клиническим потенциалом. В нашем исследовании ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС имело более высокие показатели чувствительности и специфичности при сравнении с ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Однако мы прицельно не изучали влияние гетерогенности опухолевых очагов и влияние РЭ-отрицательных метастазов на дальнейшее

лечение.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R. L. et al.* 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):209–249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338;
2. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality) — М.: P. A. Herzen MNIIOI — branch of FGBU «NMRC Radiology» of the Ministry of Health of Russia, — 2022. — ill. — 252 c. ISBN 978–5–85502–280–
3. *Blamey R. W., 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;389:1134–1150.
5. *Cardoso F., Senkus E., Costa A, et al.* 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29:1634–1657.
6. *Avril S., Muzic R. F., Jr., Plecha D. et al.*  $^{18}\text{F}$ -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 N. B., Odzharova A. A., Dolgushin M. B., Nevzorov D. I.*  $^{18}\text{F}$ -fluoroestradiol ПЭТ/КТ in differential diagnosis of lung lesions in breast cancer patients: case reports. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17 (5): 111–118. — 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, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, Dierckx RAJO, Schröder CP, Hospers GAP.* 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 J. E., Siegel B. A. et al.* Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: Comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med* 1995;36:1766–1774.
11. *Gemignani M. L., Patil S., Seshan V. E. 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  $^{18}\text{F}$ -Fluoroestradiol PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2017 Jun;42(6):421–427. doi: 10.1097/RLU.0000000000001587. PMID: 28221191.
13. *Boers J., Venema C. M., de Vries E. F. J. 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. *Piccardo, A., Fiz, F., Treglia, G. et al.* Head-to-Head Comparison between  $^{18}\text{F}$ -FES PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1919. <https://doi.org/10.3390/jcm11071919>
15. *Cheng L., Chengcheng G., Shuai L. et al.*  $^{18}\text{F}$ -FES PET/CT Influences the Staging and Management of Patients with Newly Diagnosed Estrogen Receptor Positive Breast Cancer: A Retrospective Comparative Study with  $^{18}\text{F}$  FDG PET/CT, *The Oncologist*, Volume 24, Issue 12, December 2019, Pages e1277–e1285, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0096>
16. *Evangelista L., Vittoria Dieci M., Guarneri V., Franco Conte P.* “ $^{18}\text{F}$ -Fluoroestradiol Positron Emission Tomography in Breast Cancer Patients: Systematic Review of the Literature & Meta-Analysis”, *Current Radiopharmaceuticals* (2016) 9: 244. doi:10.2174/1874471009666161019144950
17. *Lee S. J., Kim H. J., Ko B. S. et al.* Diagnostic accuracy and safety of  $^{16}\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $^{17}\beta$ -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):546–555. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846327.
18. *Seenu V., Sharma A., Kumar R. et al.* Evaluation of estrogen expression of breast cancer using  $^{18}\text{F}$ -FES PET CT-A novel technique. *World J Nucl Med.* 2020 Jul 22;19(3):233–239. doi: 10.4103/wjnm.WJNM\_71\_19. PMID: 33354178; PMCID:

PMC7745867.

19. Venema, C. M., Apollonio, G., Hospers, G. A. P., et al. (2016). Recommendations and Technical Aspects of  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ] Fluoro- $17\beta$ -Estradiol PET to Image the Estrogen Receptor In Vivo. *Clinical Nuclear Medicine*, 41(11), 844–851. doi:10.1097/rlu.0000000000001347.
20. Brenda F. Kurland, Jay R. Wiggins, Amandine Coche, et al. Whole-Body Characterization of Estrogen Receptor Status in Metastatic Breast Cancer with  $16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ -Fluoro- $17\beta$ -Estradiol Positron Emission Tomography: Meta-Analysis and Recommendations for Integration into Clinical Applications, *The Oncologist*, Volume 25, Issue 10, October 2020, Pages 835–844, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0967>.
21. Molly P. Hog an, Debra A. Goldman, Brittany Dashevsky et al. *Ulaner Journal of Nuclear Medicine* November 2015, 56 (11) 1674–1680; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.161455>.
22. Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A. et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann. Oncol.* 2018, 29, 1634–1657.
23. Zardavas, D., Irrthum, A., Swanton, C., Piccart, M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015, 12, 381–394.
24. Boers, J., Loudini, N., de Haas, R. J. et al. Analyzing the Estrogen Receptor Status of Liver Metastases with [ $^{18}\text{F}$ ]-FES-PET in Patients with Breast Cancer. *Diagnostics* 2021, 11, 2019. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112019>.
25. Gupta M., Datta A., Choudhury P. S. et al. Can ( $^{18}\text{F}$ )fluoroestradiol positron emission tomography become a new imaging standard in the estrogen receptor-positive breast cancer patient: A prospective comparative study with ( $^{18}\text{F}$ )fluorodeoxyglucose positron emission tomography? *World J Nucl Med* 2017;16:133–139.
26. Cem Onal, Alper Findikcioglu, Ozan Cem Guler, Mehmet Reyhan. The use of  $^{18}\text{F}$ -FDG positron emission tomography to detect mediastinal lymph nodes in metastatic breast cancer, *The Breast*, Volume 54, 2020, Pages 197–202, ISSN 0960–9776, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.10.011>
27. Hess K. R., Pusztai L., Buzdar A. U., Hortogabyi G. N. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat.* 2003, 78: 105–118. 10.1023/A:1022166517963.
28. Solomayer E. F., Diel I. J., Meyberg G. C. et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat.* 2000, 59: 271–278. 10.1023/A:1006308619659.
29. Hagen Kennecke et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *JCO* 28, 3271–3277(2010). DOI:10.1200/JCO.2009.25.9820.
30. Chae, S. Y., Son, H. J., Lee, D. Y. et al. Comparison of diagnostic sensitivity of [ $^{18}\text{F}$ ]fluoroestradiol and [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for breast cancer recurrence in patients with a history of estrogen receptor-positive primary breast cancer. *EJNMMI Res* 10, 54 (2020). doi:10.1186/s13550-020-00643-z.
31. Liao G. J., Clark A. S., Schubert E. K. et al.  $^{18}\text{F}$ -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.
32. Sabnis G. J., Goloubeva O., Chumsri S., Nguyen N., Sukumar S., Brodie A. M. Functional activation of the estrogen receptor- $\alpha$  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.
33. Wilson B. J., 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.
34. 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.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Парнас Александр Вадимович, аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 2 и отделения радионуклидной терапии отдела изотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-2963-4176; eLibrary SPIN: 1797-3900

Parnas Alexander V., Post-Graduate Student, M. D., Radiologist of the Department of Radionuclide Diagnostics № 2 and the Department of Radionuclide Therapy of the Unit of Radioisotope Diagnosis and Therapy of Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru, ORCID: 0000-0002-2963-4176; eLibrary SPIN: 1797-3900

Пронин Артем Игоревич, кандидат медицинских наук, врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 2, руководитель отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru ORCID: 0000-0003-1632-351X eLibrary SPIN: 2833-8191

*Pronin Artem I.*, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Radiologist, Chief of the Department of Radionuclide Diagnostics № 2, Head of the Unit of Radioisotope Diagnosis and Therapy of Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru, ORCID: 0000-0003-1632-351X eLibrary SPIN: 2833-8191

*Субботин Алексей Сергеевич*, младший научный сотрудник, врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела изотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-4648-2362

*Subbotin Alexey S.*, Junior Research Associate, M. D., Radiologist of the Department of Radionuclide Diagnostics № 2 of the Unit of Radioisotope Diagnosis and Therapy of Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-4648-2362

*Тулин Павел Евгеньевич*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики № 2 НИИ КиЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-7226-5129

*Tulin Pavel E.*, Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate, M. D., Radiologist of the Department of Radionuclide Diagnostics № 2 of Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-7226-5129

*Ильяков Вадим Сергеевич*, аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 2 и отделения радионуклидной терапии отдела изотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-5375-2498; eLibrary SPIN: 5726-0148

*Ilyakov Vadim S.*, Post-Graduate Student, M. D., Radiologist of the Department of Radionuclide Diagnostics № 2 and the Department of Radionuclide Therapy of the Unit of Radioisotope Diagnosis and Therapy of Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-5373-2498; eLibrary SPIN: 5726-0148

*Рябчиков Денис Анатольевич*, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии № 5 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0003-2670-2361

*Ryabchikov Denis A.*, M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief of the Surgery Department of Oncologic Abdominal Surgery № 5 of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0003-2670-2361

*Черепанова Наталья Владимировна*, заместитель руководителя блока по качеству циклотронно-радиохимического блока отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-8197-7248

*Cherepanova Natalia V.*, Deputy Chief of the Unit of Quality, Cyclotron and Radiochemistry Unit of the Department of Radionuclide Diagnostics № 2 of the Unit of Radionuclide Diagnostics and Therapy of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-8197-7248

*Скрипачев Иван Александрович*, ведущий химик-аналитик группы качества циклотронно-радиохимического блока отделения радионуклидной диагностики № 2 отдела радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 000-0003-1030-1686

*Skipachyov Ivan A.*, Leading Analytical Chemist of the Group of Quality of Cyclotron and Radiochemistry Unit of the Department of Radionuclide Diagnostics № 2 of the Unit of Radionuclide Diagnostics and Therapy of Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye highway, 24; e-mail: a.parnas@ronc.ru; ORCID: 0000-0003-1030-1686