

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом: современный взгляд на применение в ядерной медицине

А.В. Парнас¹, А.И. Пронин², В.С. Ильяков¹, Н.А. Мещерякова², З.Х. Камолова², А.И. Михайлов³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Александр Вадимович Парнас alexandrparnas@gmail.com

Рак молочной железы – одно из наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний и ведущая причина смерти от рака у женщин. Примерно 70–80 % случаев рака молочной железы являются положительными по рецепторам эстрогена (РЭ) и/или прогестерона, что делает эндокринную терапию важным этапом лечения. Экспрессия РЭ при раке молочной железы обычно оценивается путем иммуногистохимического исследования ткани. Метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), позволяет оценить не только анатомические и структурные, но и метаболические изменения в опухолевой ткани. ^{18}F -фторэстрадиол (^{18}F -ФЭС) – радиофармацевтический лекарственный препарат, аналог эстрадиола, который используется в диагностике опухолей, экспрессирующих РЭ. Применение ^{18}F -ФЭС является неинвазивным методом молекулярной визуализации для определения и количественной оценки экспрессии РЭ *in vivo*. Различные исследования показывают, что накопление ^{18}F -ФЭС указывает на РЭ-положительную опухолевую ткань, что в большинстве случаев подтверждается при иммуногистохимическом исследовании биоптата. Хотя современные руководства рекомендуют выполнять ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, когда рутинные методы обследования не дают однозначного ответа, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у пациентов с РЭ-положительным раком молочной железы может быть методом выбора. Следует отметить, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может помочь в диагностике опухолей с высоким уровнем экспрессии РЭ, в частности рака яичников.

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

Для цитирования: Парнас А.В., Пронин А.И., Ильяков В.С. и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом: современный взгляд на применение в ядерной медицине. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):20–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-20-26.

[^{18}F]-Fluoroestradiol PET/CT: a modern look at nuclear medicine applications

A. V. Parnas¹, A. I. Pronin², V. S. Ilyakov¹, N. A. Meshcheryakova², Z. Kh. Kamolova², A. I. Mikhaylov³

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³S. P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Aleksandr Vadimovich Parnas alexandrparnas@gmail.com

Breast cancer is one of the most commonly diagnosed cancers and the leading cause of cancer mortality among women. Approximately 70–80 % of breast cancers are estrogen (ER) and/or progesterone receptor-positive, thus making endocrine therapy an important stage of treatment. Receptor expression in breast cancer cells is usually assessed by tissue immunohistochemistry. The method of positron emission tomography, combined with computed tomography (PET/CT), makes it possible to evaluate not only anatomical and structural, but also metabolic changes in tumor tissue. ^{18}F -Fluoroestradiol (^{18}F -FES) is a radiopharmaceutical drug, an estradiol analogue, which is used in the diagnostics of ER-expressing tumors and is utilized for detection and quantification of ER expression *in vivo*. Various studies show that ^{18}F -FES accumulation indicates presence of ER-positive tumor tissue, which, in most cases, is confirmed by tissue immunohistochemistry. Although current guidelines recommend ^{18}F -fluorodeoxyglucose

PET/CT when routine examinations demonstrate ambiguous results, ^{18}F -FES PET/CT can be the preferable imaging modality in the diagnostics of ER-positive breast cancer. It should be noted, that PET/CT with ^{18}F -FES can also be effective for evaluation of tumors with a high level of ER expression, like ovarian cancer.

Key words: PET/CT, ^{18}F -FDG, ^{18}F -FES, estrogen receptors, breast cancer

For citation: Parnas A.V., Pronin A.I., Ilyakov V.S. et al. [^{18}F]-Fluoroestradiol PET/CT: a modern look at nuclear medicine applications. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(1):20–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-20-26.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым неопластическим заболеванием у женщин. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака (GLOBOCAN 2018), за 2018 г. в мире было зарегистрировано 2 088 849 новых случаев РМЖ, что составляет 24,2 % всех онкологических новообразований у женщин [1]. В России на конец 2019 г. на онкологическом учете с диагнозом C50 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра состояло 718 803 пациентки [2].

Современный подход к лечению распространенного РМЖ включает оценку клинических факторов и распространенности опухолевого процесса, а также анализ биологических характеристик рецидивной опухоли.

В рутинной практике онкологи не всегда имеют возможность повторной верификации диагноза и планируют лечебный алгоритм на основании данных только клинко-рентгенологического исследования, особенно при внутригрудных и костных метастазах РМЖ.

Трудности диагностики неопухолевых заболеваний, мимикрирующих метастазов, а также ошибки интерпретации данных стандартного обследования при наблюдении больных РМЖ могут кардинально влиять на лечебную тактику и приводить к необоснованной смене лекарственной терапии [3]. Визуализация рака все больше переходит из морфологической в молекулярную. В литературе увеличивается количество публикаций, посвященных позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), которая имеет более высокую чувствительность и специфичность при стадировании опухолевых процессов в сравнении с другими методами визуализации [4]. С внедрением в практику ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП) появилась возможность неинвазивного определения биологических характеристик опухоли [3].

Особенности применения ^{18}F -фторэстрадиола в клинической практике

С.М. Венета и соавт. [5] в своей публикации отмечают, что биораспределение ^{18}F -фторэстрадиола (^{18}F -ФЭС) зависит от наличия функциональных рецепторов эстрогена (РЭ) в нормальной и опухолевой тканях.

Метаболизм ^{18}F -ФЭС аналогичен таковому других эстрогенов. Физиологическое биораспределение ^{18}F -ФЭС у человека и мелких млекопитающих аналогично таковому для эстрадиола: радиотрейсер сначала накапливается в печени, метаболизируется в полярные конъюгаты (сульфаты и глюкуронид) и выводится с желчью. Из-за энтерогепатической циркуляции основной путь выведения эстрогенов – через мочу, и только 7 % РФЛП выводится с калом.

^{18}F -ФЭС вводится в виде болюса. После инъекции пациенты должны пройти сканирование в течение 120 мин, но не ранее чем через 20 мин, так как концентрация ^{18}F -ФЭС в крови достигает пика через 10–20 мин и остается довольно постоянной в диапазоне от 20 до 120 мин [6]. В среднем исследование выполняется через 60 ± 10 мин после введения РФЛП. Пациентам разрешено разговаривать и двигаться, нет необходимости голодать перед сканированием. Для снижения радиационной нагрузки и предотвращения возникновения артефактов из-за высокой фоновой радиоактивности РФЛП в моче пациенту следует выпить 1 л воды перед процедурой и 0,5 л после инъекции РФЛП. С.М. Venema и соавт. [5] в своей публикации отмечают, что доза вводимой активности зависит от характеристик ПЭТ-камеры и массы тела пациента, но обычно составляет в среднем 200 МБк. Так, в исследовании, проведенном С. Liu и соавт., средняя доза вводимой активности составила 222 МБк [7]. V. Seenu и соавт. сообщают, что средняя доза вводимой активности ^{18}F -ФЭС составляла в среднем 185 МБк [8].

^{18}F -ФЭС является липофильным веществом, поэтому у пациентов с повышенной жировой массой опухолевая ткань может иметь более низкий уровень накопления РФЛП [5].

L. Peterson и соавт. [9] сообщают, что уровень эстрадиола в менопаузе не повлиял на накопление ^{18}F -ФЭС у 82 пациенток с уровнем эстрадиола >30 пг/мл. По аналогии с эстрадиолом циркулирующий ^{18}F -ФЭС в основном адгезирован к одному из 2 белков плазмы: гликопротеид-связывающему гормону и альбумину. После инъекции примерно 45 % индикатора с высокой аффинностью и низкой скоростью связываются с гликопротеид-связывающим гормоном, и эта доля зависит от концентрации гликопротеида в плазме [10]. Антагонисты РЭ блокируют сайт связывания РЭ, вследствие

чего накопление РФЛП может быть затруднено. Лечение антагонистами РЭ (такими как фулвестрант) следует прекратить не менее чем за 5 нед до проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. Достаточно ли этого времени для полного устранения конкурентного связывания — неизвестно, особенно для фулвестранта, который имеет период полураспада 40 дней и как блокирует, так и разрушает РЭ. Следовательно, может быть необходим более длительный период без приема препаратов, что зачастую неосуществимо в клинической практике. В свою очередь, ингибиторы ароматазы не воздействуют на РЭ, поэтому их использование не влияет на накопление данного РФЛП [11]. Ожидается, что ингибиторы ароматазы могут даже увеличить накопление РФЛП в результате снижения уровня эстрогена в плазме крови.

Из-за высокого физиологического накопления радиотрейсера в печени ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС не является оптимальным методом визуализации для обнаружения метастазов данной локализации.

В анализе, включавшем данные 91 пациента, A.W.J.M. Glaudemans и соавт. [12] 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 [12].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть полезна для диагностики злокачественных новообразований с высоким уровнем РЭ, таких как саркома стромы эндометрия [13], рак желудка [14] и рак предстательной железы [15], менингиомы [16].

M. Kumar и соавт. [17] рассматривали влияние мутации гена рецептора эстрогена альфа (*ESR1*) в аминокислотном остатке тирозина (Y) 537 и пришли к выводу о том, что потенциальная диагностическая ценность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС будет одинаково высокой для пациентов с активирующими мутациями *ESR1* и без них.

Сравнение ^{18}F -фтордезоксиглюкозы и ^{18}F -фторэстрадиола

^{18}F -фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза (^{18}F -ФДГ) является наиболее часто используемым радиотрейсером ПЭТ/КТ в рутинной клинической практике для диагностики, оценки распространенности и эффективности лечения, выявления прогрессирования и рецидивов онкологического заболевания [18–20]. При РМЖ ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ применяется для выявления метастатического поражения и при подозрении на рецидив местно-распространенного рака [21–23]. Тем не менее ^{18}F -ФДГ не является туморотропным радиотрейсером, поэтому доброкачественные заболевания, а также реактивные изменения, связанные с инфекцией или воспалением, могут приводить к ложноположительному

накоплению ^{18}F -ФДГ, что затрудняет дифференциальную диагностику [24, 25].

С.М. Venema и соавт. проанализировали более 20 исследований с использованием ^{18}F -ФЭС и пришли к выводу о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС играет важную роль в процессе диагностического поиска у пациентов, которым уже были проведены рутинные методы визуализации, и когда биопсия подозрительного очага затруднительна [5], в частности в подгруппе пациентов с инвазивной лобулярной карциномой, которая из-за потери Е-кадгерина распространяется более диффузным образом и потому плохо поддается обнаружению при стандартных методах исследования [26]. Накопление ^{18}F -ФДГ у пациентов при лобулярном типе РМЖ зачастую ниже, чем при протоковом и гормонально-отрицательном типе, что значительно снижает диагностическую точность данного метода [27]. Важным преимуществом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является то, что этот метод визуализации всего тела идеально подходит для оценки гетерогенной экспрессии РЭ как в первичной опухоли, так и при метастатическом поражении [28]. В 4 клинических испытаниях, проанализированных С.М. Venema и соавт., общая специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у РЭ-положительных пациентов составила 98 %, чувствительность — 84 % [5].

Существуют различные точки зрения на клиническую эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Исследователи С. Liu и соавт. оценили влияние ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС на тактику ведения пациентов с первично диагностированным РЭ-положительным РМЖ. Всего было проанализировано 238 очагов поражения по данным ПЭТ/КТ у 19 пациентов с впервые диагностированным РЭ-положительным РМЖ, при этом очаговое патологическое накопление РФЛП отмечалось в 216 участках при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и в 197 участках при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Эти результаты соответствовали чувствительности 90,8 % для ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС по сравнению с 82,8 % для ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В данном исследовании применение ^{18}F -ФЭС в дополнение к ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ изменило тактику у 26,3 % пациентов с впервые диагностированным РЭ-положительным РМЖ [7].

В свою очередь, S.Y. Chae и соавт. провели исследование, включавшее данные 46 пациентов, у 45 из которых был подтвержден рецидив РМЖ, а у одного было диагностировано хроническое гранулематозное воспаление. В данной выборке 40 (89 %) пациентов были РЭ-положительными, 4 (9 %) — РЭ-отрицательными, и 1 (2 %) пациенту не проводился анализ рецепторного статуса. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС составляла 71,1 % (32/45), а чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — 80 % (36/45). У 1 пациента с доброкачественным поражением отсутствовало накопление ^{18}F -ФЭС при выявленной гиперфиксации

^{18}F -ФДГ в новообразовании. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС у пациентов с РЭ-положительным РМЖ и рецидивом заболевания была сравнима с чувствительностью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ или ниже нее, в зависимости от используемого порогового значения SUV_{max} [29]. Существует предположение, что РЭ-положительные, но ^{18}F -ФЭС-отрицательные опухоли могут представлять собой устойчивый к эндокринной терапии РМЖ [28, 30].

Также, G. Ugurluer и соавт. сообщают, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть полезна для прогнозирования экспрессии РЭ у мужчин, больных РМЖ. Так, при исследовании группы из 148 женщин и 8 мужчин, обследованных с применением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС, сообщалось об отсутствии существенного различия средних значений SUV_{max} для обоих полов [23].

V. Seenu и соавт. [8] отмечают, что диагностические результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС в комплексе с данными иммуногистохимии (ИГХ) можно расценивать как «золотой стандарт». В этом исследовании при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС среднее значение SUV_{max} для РЭ-положительных опухолей составляло 4,75, тогда как для РЭ-отрицательных опухолей — 1,41. Авторы пришли к выводу о том, что опухоли с $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 1,8$ при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС можно рассматривать как РЭ-положительные. Общая точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС для обнаружения экспрессии РЭ составила 91,66 %.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом при эстроген-рецептор-положительном и эстроген-рецептор-отрицательном статусе

L. Evangelista и соавт. [31] в своем метаанализе сообщают о высокой корреляции между поглощением при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС и экспрессией РЭ по данным ИГХ. Авторы обнаружили, что общее число пациентов с положительным уровнем накопления ^{18}F -ФЭС составило 72 и 63 % для SUV_{max} со значениями 2,0 и 1,5 соответственно. У 53 и 29 % пациентов уровень SUV_{max} составил $<2,0$ и $<1,5$ соответственно, что является отрицательным результатом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. При анализе различных исследований авторы обнаружили, что 68 % (36/53) и 55 % (16/29) пациентов с $\text{SUV}_{\text{max}} <2,0$ и $\text{SUV}_{\text{max}} <1,5$ не имели ответа на терапию, таким образом, данные значения расцениваются как истинно отрицательные. В других проанализированных авторами исследованиях сообщается, что у 49 % (35/72) и 36 % (23/63) пациентов с $\text{SUV}_{\text{max}} >2,0$ и $\text{SUV}_{\text{max}} >1,5$ наблюдался хороший ответ на терапию, что считалось истинно положительным результатом.

Более того, анализ полученных данных показал, что пороговое значение SUV_{max} 2,0 имеет сопоставимую чувствительность для предсказания ответа на терапию в сравнении с пороговым значением $\text{SUV}_{\text{max}} >1,5$ (66,7 % против 63,9 %), однако специфичность для

значения $\text{SUV}_{\text{max}} >1,5$ оказалась ниже (62,1 % против 28,6 % соответственно) [31].

S.Y. Chae и соавт. провели исследование, в которое последовательно включили 47 пациентов с РЭ-положительным статусом и 33 пациента с РЭ-отрицательным статусом (по данным ИГХ). Всего было обследовано 90 пациентов. Из 47 пациентов с РЭ-положительным статусом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС была положительна у 36 человек, процентная корреляция ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС с данными ИГХ составила 76,6 %. У всех 38 пациентов с РЭ-отрицательным статусом был выявлен отрицательный результат ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС. При количественном анализе исследователи получили медианные значения SUV_{max} 4,6 (2,1–7,9) для эстрогена.

Авторы подчеркивают, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС позволяет неинвазивно оценить статус РЭ у пациентов с рецидивирующим или метастатическим РМЖ. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС позволяет успешно диагностировать рецидивирующий или метастатический РЭ-положительный РМЖ и представляет собой альтернативу гистологическим тестам на РЭ [32].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэстрадиолом и опухоли матки

Существует 2 изоформы РЭ (альфа и бета), и, несмотря на то что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС имеет сродство к РЭα в 6,3 раза больше по сравнению с РЭβ [33], гиперфиксацию РФЛП можно наблюдать и при патологии, обусловленной наличием РЭβ [34]. В нормальных условиях РЭβ присутствуют в незначительных количествах в яичниках, почках, головном мозге, костях, сердце, легких, слизистой оболочке кишечника, предстательной железе, иммунной системе и эндотелиальных клетках [35]. С.М. Venema и соавт. [5] сделали вывод о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть полезна в диагностике рака яичников при наличии неразрешенных вопросов после стандартного обследования, с чувствительностью 79 % и специфичностью 100 % для РЭα-положительного статуса при диссеминированном процессе. Также, по мнению авторов, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может обосновать необходимость начала эндокринной терапии для пациентов при подтверждении РЭα-положительного статуса опухоли [5]. В ряде публикаций ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС использовалась для обнаружения РЭα у пациенток с карциномой эндометрия, а также с лейомиомой матки и распространенным лейомиоматозом [5]. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС можно применять и для дифференциальной диагностики между лейомиомой и саркомой матки [36]. В матке эстрогены стимулируют рост эндометрия, тогда как в яичниках РЭ важны для поддержания цепи обратной связи с гипофизом, и, как следствие, неспецифическое физиологическое накопление ^{18}F -ФЭС у женщин в менопаузе можно наблюдать в гипофизе, матке, яичниках и тканях молочной железы. Средний

SUV_{max} для накопления ^{18}F -ФЭС в матке составляет примерно 2,5 в миометрии и 4,0–6,0 в эндометрии [37]. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС можно использовать как обоснование для начала гормонального лечения РЭ у пациенток с саркомой матки и для мониторинга ответа на терапию, однако на данный момент требуются дополнительные исследования [38].

Sh. Yamada и соавт. в своей публикации отмечают, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может быть полезна для неинвазивной оценки эффективности терапии препаратами прогестерона. Для пациенток с раком эндометрия ранней стадии, желающих сохранить фертильность, эффективным является лечение препаратами прогестерона. Однако повторное выскабливание эндометрия для оценки ответа на лечение может привести к бесплодию. Авторы представили 3 клинических наблюдения больных, которым были выполнены серии ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС до и после терапии препаратами прогестерона. Среднее значение SUV_{max} существенно снизилось у пациенток с полным ответом, тогда как у пациентки без положительного терапевтического результата, которая впоследствии перенесла гистерэктомию, отмечено лишь небольшое изменение средней величины SUV_{max} [39].

Гиперфиксация ^{18}F -фторэстрадиола при фиброзных изменениях в легких

Одним из важных этапов лечения больных с РМЖ является лучевая терапия. Проведение лучевой терапии может иметь побочные эффекты, которые во многом зависят от анатомической локализации и полученной дозы облучения [40]. Через несколько недель после лучевой терапии может развиваться фиброз как исход воспалительного процесса [41]. Поздняя фаза формирования фиброзных изменений обычно отмечается между 6 и 12 мес и может продолжаться до нескольких лет [42]. С.М. Venema и соавт. в своем исследовании обнаружили неспецифическое накопление ^{18}F -ФЭС у пациентов, которым проводилась лучевая терапия на область грудной клетки [43]. Поглощение ^{18}F -ФЭС считается РЭ-неспецифическим, и причина этого неопухолевого накопления еще полностью не выяснена, однако авторы утверждают, что оно, возможно, связано с фиброзом. Этот аспект неопухолевого накопления при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС ранее не описывался. Одной из возможных причин повышенного поглощения радиотрейсера является то, что РФЛП связывается с рецепторами РЭβ, которые активировались воспалительной реакцией.

И РЭβ, и РЭα играют роль в воспалении и фиброзе. Эстрогензависимая активация РЭα необходима для нормального развития дендритных клеток [44], большое количество дендритных клеток присутствует у пациентов с фиброзом легких [45]. Во время воспаления дендритные клетки активируются, чтобы

инициировать и координировать иммунный ответ. Также необходимо учитывать, что у пациентов с интерстициальной пневмонией и муковисцидозом экспрессия РЭβ выше, чем в здоровой легочной ткани [46, 47]. Дополнительно С.М. Venema и соавт. наблюдали фиброз или постлучевую воспалительную реакцию у большинства пациентов с повышенным фоновым накоплением ^{18}F -ФЭС. Фиброзные изменения на раннем этапе формирования могут быть не обнаружены при проведении компьютерной томографии. У 23 пациентов из 48 наблюдалось двустороннее повышенное накопление, которое выходило за пределы поля облучения [43]. Сообщалось, что лучевая терапия может обладать двусторонней токсичностью [48]. Это говорит о том, что повышенное накопление ^{18}F -ФЭС вне поля облучения может быть связано с отсроченной воспалительной реакцией, вызванной облучением.

Другое объяснение повышенного накопления в области облучения заключается в том, что лучевая терапия приводит к повреждению кровеносных сосудов, а соответственно, к возможной экстравазации ^{18}F -ФЭС. В доклиническом эксперименте на крысах лучевая терапия на область легких показала сосудистое повреждение сразу после облучения, что привело к увеличению проницаемости, периваскулярному отеку и ремоделированию сосудов [49]. В качестве компенсаторного механизма давление кровяного русла и скорость кровотока могут увеличиваться в сосудистой сети необлученной области. Эта ответная реакция может привести к повреждению сосудистого русла, которое не было затронуто при проведении лучевой терапии [50], и потенциально объяснить утечку индикатора в окружающие ткани. Хотя несвязанный ^{18}F -ФЭС может легко проникать в эндотелий, большая часть РФЛП аффилирована с глобулином, который связывает половые гормоны и в случае поврежденных сосудов также может вызвать экстравазацию, что объясняет повышенное накопление РФЛП у некоторых пациентов, получавших лучевую терапию [51].

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является неинвазивным исследованием, которое с высокой точностью позволяет оценить экспрессию РЭ при РМЖ. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС может конкурировать с рутинными методами исследования экспрессии РЭ *in vitro*, поскольку учитывает гетерогенную природу опухоли, а также позволяет оценить метастатические очаги, которые недоступны для биопсии. По мнению ряда авторов, $SUV_{max} > 2,0$ является пороговым значением, которое отражает перспективность планируемой гормональной терапии РЭ-положительных опухолей. ^{18}F -ФЭС-отрицательные опухоли могут представлять собой функционально устойчивый к эндокринной терапии РМЖ. Исследование также

может прогнозировать и контролировать ответ на эндокринную терапию, тем самым открывая путь к более индивидуализированному лечению в рамках персонализированной медицины. Стратегия, где ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является базовым исследованием для диагностики рецидива рака, может привести к изменениям в ведении пациентов и повлиять на результаты плани-

руемой терапии. Хотя ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС еще не применяется в больших масштабах, использование этого метода набирает обороты из-за необходимости более качественного подхода к лечению РМЖ. В этом контексте персонализированной медицины ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭС является многообещающим и перспективным методом исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- State of cancer care for the population of Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Radiology Research Center, 2020. 239 p.
- Vikhrova N.B., Odzharova A.A., Dolgushin M.B., Nevzorov D.I. ^{18}F -fluoroestradiol PET/CT in differential diagnosis of lung lesions in breast cancer patients: case reports. *Sib J Oncol* 2018;17(5):111–8. DOI: 0.21294/1814-4861-2018-17-5-111-118.
- Avril S., Muzic R.F., Plecha Jr.D. et al. ^{18}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.
- Venema C.M., Apollonio G., Hospers G.A. et al. Recommendations and technical aspects of $^{16}\alpha$ - ^{18}F Fluoro- $^{17}\beta$ -Estradiol PET to image the estrogen receptor *in vivo*: The Groningen experience. *Clin Nucl Med* 2016;41(11):844–51. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001347.
- Mankoff D.A., Tewson T.J., Eary J.F. Analysis of blood clearance and labeled metabolites for the estrogen receptor tracer [F18]-16- α -fluoroestradiol. *Nucl Med Biol* 1997;24:341–8.
- Liu C., Gong C., Liu S. et al. ^{18}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}F -FDG PET/CT. *Oncologist* 2019;24(12):e1277–85. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0096.
- Seenu V., Sharma A., Kumar R. et al. Evaluation of estrogen expression of breast cancer using ^{18}F -FES PET/CT – A novel technique. *World J Nucl Med* 2020;19:233–9.
- Peterson L., Manohar P., Wu V. et al. ^{18}F -Fluoroestradiol (FES) and ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG) PET imaging in male breast cancer. *J Nucl Med* 2018;59(Suppl 1):54.
- Tewson T.J., Mankoff D.A., Peterson L.M. et al. Interactions of $^{16}\alpha$ - ^{18}F -fluoroestradiol (FES) with sex steroid binding protein (SBP). *Nucl Med Biol* 1999;26:905–13.
- Linden H.M., Kurland B.F., Peterson L.M. et al. Fluoroestradiol positron emission tomography reveals differences in pharmacodynamics of aromataseinhibitors, tamoxifen, and fulvestrant in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:4799–805.
- Nienhuis H.H., van Kruchten M., Glaudemans A.W.J.M. et al. FES PET/CT analysis to evaluate the impact of localization of breast cancer metastases on ER expression. *J Clin Oncol* 2015;33:527.
- Van Kruchten M., Hospers G.A., Glaudemans A.W. et al. Positron emission tomography imaging of oestrogen receptor-expression in endometrial stromal sarcoma supports oestrogen receptor-targeted therapy: case report and review of the literature. *Eur J Cancer* 2013;49:3850–5.
- Yi J.H., Do I.G., Jang J. et al. Anti-tumor efficacy of fulvestrant in estrogen receptor positive gastric cancer. *Sci Rep* 2014;4:7592.
- Di Zazzo E., Galasso G., Giovannelli P. et al. Prostate cancer stem cells: the role of androgen and estrogen receptors. *Oncotarget* 2016;7:193–208.
- Moresco R.M., Scheithauer B.W., Lucignani G. et al. Oestrogen receptors in meningiomas: a correlative PET and immunohistochemical study. *Nucl Med Commun* 1997;18:606–15.
- Kumar M., Salem K., Michel C. et al. ^{18}F -Fluoroestradiol PET imaging of activating estrogen receptor- α mutations in breast cancer. *J Nucl Med* 2019;60(9):1247–52. DOI: 10.2967/jnumed.118.224667.
- Riedl C.C., Pinker K., Ulaner G.A. et al. Comparison of FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT for monitoring therapy response in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1428–37. DOI: 10.1007/s00259-017-3703-7.
- Kitajima K., Miyoshi Y. Present and future role of FDG-PET/CT imaging in the management of breast cancer. *Jpn J Radiol* 2016;34:167–80. DOI: 10.1007/s11604-015-0516-0.
- Segaert I., Mottaghy F., Ceysens S. et al. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. *Breast J* 2010;16:617–24. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2010.00987.x.
- Nakai T., Okuyama C., Kubota T. et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1253–8.
- Sun Z., Yi Y.L., Liu Y. et al. Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36:672–6.
- Ugurluer G., Kibar M., Yavuz S. et al. False positive ^{18}F -FDG uptake in mediastinal lymph nodes detected with positron emission tomography in breast cancer: A case report. *Case Rep Med* 2013;2013:459753.
- Ataerigin S., Arslan N., Ozet A. et al. Abnormal ^{18}F -FDG uptake detected with positron emission tomography in a patient with breast cancer: A case of sarcoidosis and review of the literature. *Case Rep Med* 2009;2009:785047.
- Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3069–103.
- Porter A.J., Evans E.B., Foxcroft L.M. et al. Mammographic and ultrasound features of invasive lobular carcinoma of the breast. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58:1–10.
- Groheux D., Majdoub M., Tixier F. et al. Do clinical, histological or immunohistochemical primary tumour characteristics translate into different ^{18}F FDG PET/CT volumetric and heterogeneity features in stage II/III breast cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1682–91.
- Van Kruchten M., de Vries E.G., Brown M. et al. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol* 2013;14:e465–75.
- Chae S.Y., Son H.J., Lee D.Y. et al. Comparison of diagnostic sensitivity of ^{18}F fluoroestradiol and ^{18}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* 2020;10:54. DOI: 10.1186/s13550-020-00643-z.
30. Liao G.J., Clark A.S., Schubert E.K. et al. ^{18}F -fluoroestradiol PET: Current status and potential future clinical applications. *J Nucl Med* 2016;57:1269–75.
 31. Evangelista L., Vittoria Dieci M., Guarneri V., Franco Conte P. ^{18}F -Fluoroestradiol positron emission tomography in breast cancer patients: Systematic review of the literature & meta-analysis. *Curr Radiopharmaceuticals* 2016;9:244. DOI: 10.2174/1874471009666161019144950.
 32. Chae S.Y., Ahn S.H., Kim S.B. et al. Diagnostic accuracy and safety of 16α -[^{18}F]fluoro-17 β -estradiol PET-CT for the assessment of estrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: A prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2019;20(4):546–55. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30936-7.
 33. Seimbille Y., Rousseau J., Benard F. et al. ^{18}F -labeled difluoroestradiols: preparation and preclinical evaluation as estrogen receptor-binding radiopharmaceuticals. *Steroids* 2002;67:765–75.
 34. Van Kruchten M., de Vries E.F., Arts H.J. et al. Assessment of estrogen receptor expression in epithelial ovarian cancer patients using 16α -[^{18}F]fluoro-17 β -estradiol PET/CT. *J Nucl Med* 2015;56:50–5.
 35. Couse J.F., Lindzey J., Grandien K. et al. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor- α (ER α) and estrogen receptor- β (ER β) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ER α -knockout mouse. *Endocrinology* 1997;138:4613–21.
 36. Zhao Z., Yoshida Y., Kurokawa T. et al. ^{18}F -FES and ^{18}F -FDG PET for differential diagnosis and quantitative evaluation of mesenchymal uterine tumors: correlation with immunohistochemical analysis. *J Nucl Med* 2013;54:499–506.
 37. Tsuchida T., Okazawa H., Mori T. et al. *In vivo* imaging of estrogen receptor concentration in the endometrium and myometrium using FES PET – influence of menstrual cycle and endogenous estrogen level. *Nucl Med Biol* 2007;34:205–10.
 38. Van Kruchten M., Hospers G.A., Glaudemans A.W. et al. Positron emission tomography imaging of oestrogen receptor-expression in endometrial stromal sarcoma supports oestrogen receptor-targeted therapy: case report and review of the literature. *Eur J Cancer* 2013;49:3850–5.
 39. Yamada Sh., Tsuyoshi H., Tsujikawa T. et al. Predictive value of 16α -[^{18}F]fluoro-17 β -Estradiol PET as a biomarker of progestin therapy resistance in patients with atypical endometrial hyperplasia and low-grade endometrial cancer. *Clin Nuclear Med* 2019;44(7):574–5. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002612.
 40. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-years follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;11:1086–94.
 41. Choi Y.W., Munden R.F., Erasmus J.J. et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics* 2004;24:985–97.
 42. Barnett G.C., West C.M., Dunning A.M. et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 2009;9:134–42.
 43. Venema C.M., de Vries E.F.J., van der Veen S.J. et al. Enhanced pulmonary uptake on ^{18}F -FES-PET/CT scans after irradiation of the thoracic area: related to fibrosis? *EJNMMI Res* 2019;9(1):82. DOI: 10.1186/s13550-019-0549-y.
 44. Douin-Echinard V., Laffont S., Seillet C. et al. Estrogen receptor α , but not β , is required for optimal dendritic cell differentiation and CD40-induced cytokine production. *J Immunol* 2008;180:3661–9.
 45. Lammertyn E.J., Vandermeulen E., Bellon H. et al. End-stage cystic fibrosis lung disease is characterised by a diverse inflammatory pattern: an immunohistochemical analysis. *Respir Res* 2017;18:10.
 46. Chotirmall S.J., Greene M.C., Oglesby I.K. et al. 17 β estradiol inhibits IL-8 in cystic fibrosis by upregulating secretory leucoprotease inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:62–72.
 47. Taniuchi S., Fujishima F., Miki Y. et al. Tissue concentrations of estrogens and aromatase immunolocalization in interstitial pneumonia of human lung. *Mol Cell Endocrinol* 2014;392:136–43.
 48. Cohen Y., Gellei B., Robinson E. Bilateral radiation pneumonitis after unilateral lung and mediastinal irradiation. *Radiol Clin Biol* 1974;43:465–71.
 49. Van der Veen S.J., Faber H., Ghobadi G. et al. Decreasing irradiated rat lung volume changes dose-limiting toxicity from early to late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:163–71.
 50. Ghobadi G., Bartelds B., van der Veen S.J. et al. Lung irradiation induces pulmonary vascular remodelling resembling pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2012;67:334–41.
 51. Yang Z., Sun Y., Yao Z. et al. Increased [^{18}F]fluoroestradiol uptake in radiation pneumonia. *Ann Nucl Med* 2013;27:931–4.

Вклад авторов

A.B. Парнас: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
A.I. Пронин, N.A. Мещерякова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
З.Х. Камолова: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования;
B.C. Ильяков, A.I. Михайлов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.V. Parnas: writing the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;
A.I. Pronin, N.A. Meshcheryakova: development of research design, review of publications on the theme of the article, analysis of the data obtained;
Z.Kh. Kamolova: review of publications on the theme of the article, development of research design;
V.S. Ilyakov, A.I. Mikhaylov: development of research design, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.B. Парнас / A.V. Parnas: <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>
A.I. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>
B.C. Ильяков / V.S. Ilyakov: <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>
N.A. Мещерякова / N.A. Meshcheryakova: <https://orcid.org/0000-0003-0770-3406>
З.Х. Камолова / Z.H. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-4376-3978>
A.I. Михайлов / A.I. Mikhaylov: <https://orcid.org/0000-0001-7460-3267>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 27.01.2021. **Принята к публикации:** 01.03.2021.

Article submitted: 27.01.2021. **Accepted for publication:** 01.03.2021.