

## Позитронная эмиссионная томография в диагностике рака грудной железы

Д.А. Джужа

Национальный институт рака  
МЗ Украины

Рак грудной железы (РГЖ) является наиболее распространенным раком у женщин в Европе и США, по причине смерти он занимает 2 место после рака легких [36].

Ранняя диагностика, точное стадирование и эффективная оценка терапевтического ответа играют определяющую роль в лечении больных РГЖ. Методы визуализации, такие как пленочная и цифровая маммография, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магниторезонансная томография (МРТ), практически не информативны в отношении уровня метаболизма опухолевой ткани, что может приводить к снижению специфичности и уменьшает возможности дифференциальной диагностики. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) как метод, основанный на оценке метаболических процессов, позволяет расширить возможности диагностики РГЖ.

### Первичная диагностика

Руководства прошлого десятилетия в целом не рекомендовали рутинное применение ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ) для первичной диагностики РГЖ в связи с высоким уровнем ложноположительных результатов. Низкая чувствительность отмечается при непальпируемых, менее 10 мм, новообразованиях и опухолях с низкой степенью злокачественности [18, 83]. Чувствительность при поражениях диаметром более 20 мм составляет 92 %, тогда как при очагах менее 5 мм только 53 % [56]. Плохое выявление малых новообразований связано с эффектом парциальных объемов и с низким накоплением радиофармпрепарата (РПФ) в опухоли относительно нормальной ткани грудной железы [8]. Острые и хронические воспалительные процессы, физиологическая лактация, доброкачественные массы в грудной железе, включая силиконовую

гранулема, жировой некроз, фиброаденому, постхирургические изменения могут вызывать увеличенное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, что приводит к ложноположительным заключениям [39]. Однако комбинированные системы ПЭТ/КТ, использующие КТ коррекцию аттенуации и точную анатомическую локализацию, обладают большей эффективностью, чем ПЭТ. Простой и неинвазивной методикой, которая также позволяет улучшить чувствительность и точность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ в оценке больных с первичным РГЖ, является получение двойных отсроченных изображений с определением ряда показателей: максимальной величины стандартизированного накопления ( $\text{VSN}_{\text{макс}}$ ), отношения фон/опухоль, процентного изменения  $\text{VSN}_{\text{макс}}$  между двумя исследованиями. При визуальной оценке чувствительность методики для инвазивного РГЖ более 10 мм составила 90,1 %, для инвазивного рака 4 - 10 мм – 82,7 %, для неинвазивного – 76,9 % [29]. В РГЖ отмечается повышение накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с увеличением времени после введения, тогда как накопление в воспалительных очагах и нормальной ткани падает. Увеличение  $\text{VSN}_{\text{макс}}$  на 3,75 % и более при интервале между двумя фазами исследования около 40 мин является высокочувствительным и специфичным показателем в дифференцировке воспалительных процессов и злокачественных поражений [73].

Большие возможности заключаются в применении функциональных КТ методик. ПЭТ/КТ, сочетанная с динамической контрастной КТ, может быть использована для изучения важных для оценки опухолей процессов метаболизма, перфузии и для стадирования. Информация о метаболизме и перфузии могут ориентировать в прогнозе и оценке ответа на химио- и радиотерапию [17, 91].

Проведение ПЭТ грудной железы с  $^{18}\text{F}$ -фторидом, который специфически свя-

зывается с гидроксиапатитом в опухолевом микроокружении, может неинвазивно с высокой чувствительностью и специфичностью идентифицировать внутриопухолевые микрокальцинаты II типа. Эта методика может быть использована для обнаружения мультицентрических опухолей и для дифференцировки между злокачественными и доброкачественными образованиями (воспаление, кисты, жировой некроз), а также для ранней диагностики прогрессирования опухолевого роста на фоне хронического воспаления, протоковой карциномы *in situ* без повторных биопсий [4].

## Стадирование

В первое десятилетие применения ПЭТ показана достаточно высокая диагностическая метода при стадировании РГЖ [61, 80, 90, 98]. Результаты проспективного исследования показали, что ПЭТ оказывает существенное влияние на ведение больных РГЖ, меняя и стадию заболевания, и тактику лечения. В соответствии с результатами ПЭТ стадия РГЖ была изменена у 36 % больных (у 28 % повышена, у 8 % снижена), межмодальные изменения тактики лечения произведены у 28 %, внутримодальные – у 30 % [57]. Для стадирования РГЖ руководством Национальной всеобщей раковой сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) предусматривается комплексное обследование, включающее клинический осмотр, билатеральную маммографию, УЗИ, факультативно – МРТ [65]. В случае операбельной стадии IIIA ( $T_3N_1M_0$ ) применяются дополнительные методы визуализации – сканирование скелета, КТ (УЗИ, МРТ) брюшной полости и таза, изображения органов грудной полости. Эксперты NCCN не рекомендуют применение ПЭТ или ПЭТ/КТ при стадиях II или IIIA ( $T_3N_1$ ). Эти утверждения обусловлены следующими причинами: высоким уровнем ложноотрицательных результатов при опухолях размерами менее 1 см или низкой степени злокачественности, низкой чувствительностью при выявлении метастазов в аксиллярные лимфоузлы, низкой вероятностью того, что эти больные имеют диагностируемые метастазы при высоком уровне ложноположительных

данных. NCCN не дифференцирует между ПЭТ и ПЭТ/КТ, тогда как рядом работ подтверждается, что ПЭТ/КТ может давать важную информацию у больных II и III стадия РГЖ, обнаруживая метастазы вне аксиллярных узлов I и II уровней (под- и надключичные, внутренние маммарные) и отдаленные метастазы [3, 13, 28, 33, 75]. Однако ПЭТ/КТ играет незначительную роль в оценке величины T, метод не может заменить диссекцию подмышечной области или биопсию сторожевых лимфоузлов для оценки состояния подмышечной области у больных с клинически определяемым  $N_0$ .

Согласно анализу 26 работ (2591 наблюдение) средняя чувствительность ПЭТ или ПЭТ/КТ в диагностике метастатически пораженных аксиллярных лимфоузлов – 63 % [71]. Некоторые метастазы в аксиллярные лимфоузлы, определяемые клинически или УЗИ, могут не обнаруживаться на ПЭТ/КТ. Кроме эффекта парциального объема, влияющего на выявление малых опухолей, низкую чувствительность может вызывать слабое накопление  $^{18}F$ -ФДГ, обусловленное низкой степенью злокачественности, наличием эстрогенных рецепторов или лобулярной гистологической структурой [24, 93].

Тем не менее, по данным ряда авторов ПЭТ/КТ изменила стадию у 5,6 % больных группы IIA, в 14,6 % группы IIB и у 27,6 % больных группы IIIA. В группе IIIA результативность была особенно высокой у больных с  $N_2$  – 56 %. ПЭТ обеспечила полезной информацией у 13 % с  $T_3N_0$ ,  $T_2N_1$ ,  $T_3N_1$ . Высокий результат в наблюдениях с первично операбельной IIIA показывает, что стадия объединяет две различные группы больных. ПЭТ превзошла сканирование костей: 1 неправильный результат против 8 при сканировании. Этот результат, если будет подтвержден, может служить поводом для пересмотра руководств инструкций NCCN. Будущие проспективные исследования должны включать оценку экономической эффективности, поскольку, вероятно, когда выполняется ПЭТ/КТ, другие методы стадирования менее эффективны [93]. Согласно другим исследованиям у пациенток моложе 40 лет со стадиями РГЖ I–III проведение ПЭТ/КТ повысило стадии до III–IV у 21 %. Стадия IV установлена ПЭТ/КТ у 5 % больных со стадиями I и IIA, у 17 % – с IIB,

у 31 % – с ША, у 50 % – со стадиями ПВ и ПС. У всех пациенток повышение стадии до IV было подтверждено гистологически. У 3,7 % обследованных обнаружены синхронные раки. Эти данные подтверждают, что ПЭТ/КТ может быть полезна у молодых пациенток со стадиями ПВ и ПС, поскольку позволяет оптимизировать лечение [84].

Маммографический протокол ПЭТ/КТ всего тела может быть использован для стадирования РГЖ за 1 исследование. Начальная оценка протокола ПЭТ/КТ показывает диагностическую точность, сопоставимую с результативностью МРТ. Хотя МРТ представляется более точной в оценке T стадии опухоли, ПЭТ/КТ более точно определяет мультифокальность поражения. Несмотря на то, что ПЭТ/КТ способно диагностировать метастазы в аксиллярные лимфоузлы с высокой чувствительностью, этот метод, по мнению некоторых авторов, не сможет в скором времени заменить комплексное исследование, включающее клинический осмотр, УЗИ и биопсию сторожевых лимфоузлов для оценки аксиллярного поражения [13]. Тем не менее, довольно частое обнаружение на ПЭТ/КТ метастазов в под- и надключичных, внутренних маммарных лимфоузлах может существенно изменить тактику локорегионарного лечения [24, 28, 33, 58, 85, 93]. Главное преимущество  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ/КТ при стадировании – оценка состояния органов грудной и брюшной полостей, скелета за 1 исследование. Почти все поражения, обнаруженные обычными методами, были подтверждены ПЭТ/КТ, которая также диагностировала дополнительные участки метастазирования [43].

Показано, что ПЭТ более чувствительна в оценке распространенности метастатического процесса, чем обычные методы визуализации [5, 16, 49]. ПЭТ/КТ особенно эффективна в диагностике скрытых отдаленных метастазов [28, 33, 47, 58, 85]. Наиболее часто РГЖ метастазирует в скелет. Костные метастазы являются наиболее распространенными рецидивами после лечения первичного РГЖ, в терминальной стадии их имеют около 90 % больных. Рядом исследований показано, что диагностическая эффективность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ/КТ в выявлении костных метастазов превышает остеосцинтиграфию. Авторы полагают, что у больных,

прошедших ПЭТ/КТ, сканирование костей может быть исключено [2, 20, 27, 59, 93, 99]. Однако в других работах все же рекомендуется выполнять остеосцинтиграфию, так как чувствительность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ/КТ при остеообластических и склеротических костных метастазах может быть ограничена [22, 38, 70, 88]. Таким образом, роль ПЭТ в оценке метастазирования в скелет при РГЖ еще четко не установлена. Более того, в некоторых исследованиях с результатами ПЭТ сопоставлялась данные планарной сцинтиграфии, а не ОФЭКТ, которая имеет более высокую диагностическую эффективность. По данным проспективного исследования при одновременном проведении ПЭТ и ОФЭКТ чувствительность ОФЭКТ составила 85 %, ПЭТ – 17 %, специфичность ОФЭКТ – 99 %, ПЭТ – 100 %, точность ОФЭКТ – 96 %, ПЭТ – 85 %. ОФЭКТ диагностировано 92 % остеообластических метастазов и 35 % остеолитических, ПЭТ – 6 % остеообластических метастазов и 90 % остеолитических. Авторы считают, что диагностика метастатического поражения только с помощью ПЭТ не оправдана. Сканирование костей остается наиболее важным исследованием в оценке метастатического поражения скелета [21].

Однако оценка результатов ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF показала ее превосходство над остеосцинтиграфией в диагностике скелетных метастазов РГЖ [9, 46, 79]. В последние годы используется сочетанное применение в одном ПЭТ/КТ исследовании двух РФП –  $^{18}\text{F}$ -NaF и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, что позволяет диагностировать как экстраскелетные, так и костные метастазы. Проспективные интернациональные мультицентровые исследования показали обнадеживающие результаты [19, 67, 78]. По данным ряда авторов применение  $^{18}\text{F}$ -NaF/ $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ/КТ обеспечивает результаты, превосходящие эффективность комбинации МРТ всего тела и остеосцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ в оценке скелетного метастазирования больных РГЖ. Более того, эта методика ПЭТ/КТ и МРТ всего тела обнаруживают экстраскелетные поражения, что может существенно изменить тактику ведения больных. Идеально использование ПЭТ/МРТ сканнеров [77].

ПЭТ эффективно обнаруживает легочные метастазы более 1 см, но вследствие эффекта парциальных объемов и дыхательной экс-

курсии, теряет чувствительность при очагах меньших размеров [93].

## Оценка результативности химиотерапии

Предоперационная неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) входит в стандарт лечения воспалительных и неоперабельных местнораспространенных РГЖ и широко используется у больных с операбельными, но большими опухолями. Это позволяет провести органосохраняющие операции и получить информацию об эффективности химиотерапии. Прогноз раннего ответа после 1 – 2 циклов НАХТ может помочь с выбором альтернативной тактики лечения. Однако РГЖ состоит из нескольких подгрупп; иммуногистохимически выделяются 3 основные подгруппы, имеющие сильно варьирующий опухолевый метаболизм, разный терапевтический ответ и различные исходы – HER2-позитивная, трипл-негативная и люминальная [87].

Анализ в подгруппах показал, что  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ правильно предсказывает полный ответ в подгруппах HER2-позитивного и трипл-негативного РГЖ, тогда как при люминальных опухолях она может быть скорее суррогатным маркером выживаемости. Необходимы строгие проспективные клинические исследования для определения оптимальных метаболических критериев хорошего и неудовлетворительного метаболического ответа для каждого из 3 основных биологических подтипов РГЖ и определения оптимального времени проведения ПЭТ. Рандомизированные клинические испытания также нужны для оценки клинической эффективности ранней модификации НАХТ [23].

HER2-позитивный подтип составляет около 20 % инвазивных РГЖ. Он является высокоагрессивным раком, однако прогноз значительно улучшился после введения в клиническую практику трастузумаба [66, 94]. Поскольку в настоящее время при этом подтипе применяются новые методы лечения (двойная анти-HER2 блокада, антиангиогенные препараты), раннее определение больных с плохим ответом после первой линии трастузумаба и химиопрепаратов имеет

существенное клиническое значение. Показано, что абсолютное значение ВСН меньше 3,0 после двух курсов НАХТ является хорошим прогностическим показателем полного ответа РГЖ (прогностический показатель положительного результата (ПППР) – 92 %, прогностический показатель отрицательного результата (ППОР) – 88 %, точность – 90 %) [52]. Эффективность применения ПЭТ/КТ для оценки результатов НАХТ при HER2-позитивном подтипе подтверждена и другими исследованиями [42, 53]. Введение бевацизумаба в схему лечения женщин с плохим метаболическим ответом, определенным  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ ( $\Delta\text{ВСН} < 70\%$ ) после 2-го курса терапии трастузумабом и доцетакселом, позволило повысить уровень полного ответа с 24,0 до 43,8 % [97].

Около 15 % РГЖ являются трипл-негативными, т.е. не имеют эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и экспрессии HER2 [12]. Трипл-негативный подтип является химиочувствительным, но прогноз остается плохим, если полный ответ не получен после окончания НАХТ [26]. По данным D. Groheux et al. у больных с трипл-негативным РГЖ среднее снижение  $\text{ВСН}_{\text{макс}}$  после 2 курсов НАХТ составляло в группе с полным ответом 72 %, в группе с неполным – 38 % ( $p < 0,0001$ ). Снижение  $\text{ВСН}_{\text{макс}}$  на 42 % может быть принято как пороговая величина ответа на НАХТ. У неотвечающих 100 % риск остаточной опухоли, риск раннего рецидива – 44 % [30, 95]. Снижение ВСН существенно зависит от применяемых химиопрепаратов и протоколов НАХТ трипл-негативного РГЖ, в которых часто используется переход на другие препараты в середине лечения. Наблюдаемый начальный метаболический эффект может не регистрироваться после смены препарата, что необходимо учитывать при интерпретации данных ПЭТ/КТ [87].

Люминальный подтип РГЖ обычно обладает низкой чувствительностью к химиопрепаратам, полный ответ на НАХТ наблюдается довольно редко. В связи с низким претерапевтическим накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и редкостью полного ответа не было получено убедительных данных об эффективности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ в оценке ответа на НАХТ [35]. Однако, показано, что уровень исходного опухолевого метаболизма и его изменения

после 1-го курса могут быть ранними суррогатными маркерами пятилетней выживаемости независимо от терапевтического ответа. Больные с низким исходным метаболизмом опухоли или высоким уровнем метаболизма, но хорошим терапевтическим ответом имели низкий риск рецидивов – пятилетняя безрецидивная выживаемость составляла соответственно 93 и 88 % [76].

Возможность прогнозирования ответа на НАХТ с помощью серийной  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ была показана для II стадии и невоспалительной III стадии РГЖ [15, 31, 44, 63]. Изменения  $\text{VSN}_{\text{макс}}$  между результатами исходной и предоперационной  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ/КТ в оценке ответа на неoadьювантную терапию воспалительного РГЖ обладают хорошей предикативностью. Пороговая величина относительного снижения  $\text{VSN}_{\text{макс}}$  72 % указывает на остаточный процесс с чувствительностью, специфичностью и точностью соответственно 61, 80 и 65 % [45].

В метаанализе (19 исследований, 920 наблюдений), посвященном ранней оценке первичного ответа РГЖ на НАХТ с помощью  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ, чувствительность в пуле при идентификации респондентов составляла 84 %, специфичность – 66 %. Авторы подчеркивают низкую специфичность [60]. В метаанализе, включавшем 15 исследований с 745 больными, чувствительность, специфичность, ПППР и ППОР составляли соответственно 80,5, 78,8, 79,8 и 79,5 % [50]. Отмечается неоднородность анализируемых исследований. Пороговая величина относительного снижения  $\text{VSN}$  для оценки терапевтического ответа колеблется в пределах 40-88 %. Метод информативен для ранней оценки ответа на НАХТ с большей чувствительностью после 2-го курса, чем после 1-го.

В большинстве исследований используется только определение  $\text{VSN}$ , главным образом максимальной, пиковой или  $\Delta\text{VSN}$ . В то же время показано, что другие параметры обладают статистически достоверно большими предикативными величинами в оценке терапевтического ответа РГЖ, чем  $\text{VSN}$  – объем метаболически активной опухоли, общий гликолиз очага поражения [7, 96]. Снижение метаболической активности объемов первичной опухоли и связанного с

ним величины общего гликолиза участка поражения после двух курсов предсказывает патогистологический ответ опухоли с статистически достоверно большей точностью (94 %), чем  $\text{VSN}_{\text{макс}}$  (77 %), особенно в ЭР-позитивной и  $\text{HER2}^{\text{макс}}$ -негативной подгруппах РГЖ. При подтверждении на большой группе больных результаты могут увеличить клиническую значимость и эффективность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ в раннем прогнозировании ответа на НАХТ [23, 87].

У больных с метастатическим РГЖ последовательные  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ позволяют предсказать ответ на лечение после первого и второго цикла химиотерапии (ХТ) раньше, чем с помощью рутинных методов. По данным J.D. Schwarz-Dose et al. в метастазах, ответивших на ХТ согласно рутинным методам,  $\text{VSN}$  снизилась до  $72 \pm 21$  % после первого курса и до  $54 \pm 16$  % после второго курса по сравнению с исходными величинами. В неответивших метастазах снижение после первого курса до  $94 \pm 21$  % ( $p=0,02$ ), после второго – до  $79 \pm 9$  % ( $p=0,003$ ). Визуальный анализ во всех случаях предсказал ответ. Использование снижения  $\text{VSN}$  на 20 % после первого цикла ХТ как пороговой величины для оценки ответа нуждается в оценке дальнейшими проспективными исследованиями [32]. В исследовании [11] проведена ретроспективная оценка возможностей ПЭТ/КТ в мониторинге ответа на терапию первой линии костных метастазов РГЖ у 102 женщин. ПЭТ/КТ проводилась до и после лечения с интервалом 21–38 дней. Мультивариантный анализ показал, что снижение  $\text{VSN}$  на 8,5 % и более является единственным достоверным прогностическим показателем долговременного терапевтического ответа.  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ/КТ является более точным методом для мониторинга терапевтического ответа, чем рутинные морфологические способы визуализации и позволяет улучшить ведение больных с костными метастазами путем индивидуализации лечения [51, 74].

$^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ/КТ может быть также использована для мониторинга ответа на гормональную терапию, поскольку только 30–50 % больных с гормонположительными метастазами отвечают на первую линию гормонотерапии. Использование метода осо-

бенно показано при преобладании костных метастазов, когда морфологическими методами трудно оценить терапевтический ответ [51, 87]. Основная сложность применения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ для оценки результатов гормоно- и химиотерапии связана с высокой зависимостью метаболического ответа от иммуногистологических и геномных подтипов РГЖ и протоколов лечения. Должны быть определены оптимальные критерии для конкретных ситуаций. Другая проблема мониторинга терапевтического ответа обусловлена тем, что обычно оцениваются наиболее активные очаги поражения без учета индивидуальной неоднородности метастазов. Одновременное существование отвечающих и не отвечающих метастазов отмечается у 43 % женщин, что определяет худшие результаты лечения по сравнению с больными с гомогенным ответом. В этом аспекте ПЭТ/КТ всего тела является уникальной методикой, обеспечивающей наиболее точную диагностику смешанного ответа [87].

## Прогнозирование

Показано, что  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ может быть эффективным прогностическим инструментом при РГЖ [63, 64, 95]. Согласно данным  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ/КТ может быть использована для улучшения прогноза клинических исходов у предварительно леченных больных РГЖ, полученного при использовании рутинных методов. ПППР, ППОР, прогностическая точность метода составляли соответственно 95, 90, 94 %, и значительно превышали соответствующие величины для конвенционных исследований – 75, 50 и 69 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Наиболее значимым вкладом ПЭТ было увеличение числа наблюдений с истинно негативными результатами при ложноположительных данных рутинных исследований [100].

Данные  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ/КТ, полученные при оценке ответа на неоадьювантную терапию, могут быть также использованы как прогностические показатели выживаемости больных РГЖ. По данным авторов [45] при мультивариантном анализе пороговая величина  $\Delta\text{ВСН}$  72 % является независимым предикативным фактором выживания без отдаленных метастазов ( $p = 0,01$ ). Вы-

сокие уровни ВСН в опухоли позволяют выделить больных с высоким риском рецидивов [41, 86].

## Новые позитронизлучающие РФП для оценки гормонального статуса РГЖ и эффективности химиотерапии

Эндокринная терапия является эффективным методом лечения эстроген-позитивного РГЖ. Уровень экспрессии эстрогенных рецепторов (ЭР) в РГЖ несет важную прогностическую информацию и предсказывает ответ на гормональную терапию. Около 30–40 % всех рецепторпозитивных опухолей изначально резистентны к гормональной терапии, только 30–50 % женщин срецепторпозитивными метастазами отвечают на первую линию гормонотерапии, что может объясняться гетерогенностью экспрессии рецепторов в метастазах, ошибками при биопсии, наличием нефункционирующих рецепторов [87]. Для ранней идентификации резистентных к эндокринной терапии опухолей необходим эффективный метод мониторинга результатов лечения.

В настоящее время экспрессия ЭР при РГЖ определяется рутинно иммуногистологически в образцах тканей [34, 55]. Показано, что ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фторэстрадиолом ( $^{18}\text{F}$ -ФЭС) может быть использована для неинвазивной оценки региональной экспрессии ЭР и имеет потенциал устранять ошибки, связанные с опухолевой гетерогенностью и исследованиями *in vitro*. Накопление  $^{18}\text{F}$ -ФЭС коррелирует с уровнями экспрессии ЭР, определенными *in vitro*, уровень накопления может прогнозировать вероятность ответа на лечение тамоксифеном и ингибитором ароматазы. Изображения с  $^{18}\text{F}$ -ФЭС не могут заменить определения ЭР *in vitro*, но могут быть полезным инструментом оценки ЭР-статуса всего опухолевого поражения, включая метастазы или опухоли, которые труднодоступны для биопсии [40, 69, 72, 81, 82, 88].

Согласно исследованиям, ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтормизонидазолом является неинвазивным и безопасным методом, позволяющим прогнозировать ответ на эндокринную тера-

пию. Отношение опухоль/фон через 4 часа после введения РФП  $\geq 1,2$  является оптимальной пороговой величиной с высокой вероятностью (88 %) подтверждающей резистентность к гормональной терапии [48].

Для оценки экспрессии рецепторов прогестерона в РГЖ апробирован аналог прогестерона  $^{18}\text{F}$ -фтор-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(R)-(1'- $\alpha$ -фурилметилен)диокси]-19-норпрегн-4-ен-3,20-дион ( $^{18}\text{F}$ -ФФНР). Показано, что ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФФНР может быть использована для оценки индивидуального гормонального статуса отдельных очагов РГЖ. Потенциально наиболее важная роль  $^{18}\text{F}$ -ФФНР может заключаться в неинвазивных и повторных оценках присутствия рецепторов прогестерона в отдельных очагах РГЖ. Метод может быть средством определения необходимости антиэстрогеной терапии перед началом лечения или после первой или второй линии эндокринной терапии [6].

Другим направлением в разработке методик ПЭТ РГЖ является создание РФП для оценки эффективности химиотерапии. Показана возможность использования для визуализации РГЖ меченой формы паклитаксела –  $^{18}\text{F}$ -фторпаклитаксела. Изображения внутриопухолевого распределения РФП могут служить моделью накопления паклитаксела.  $^{18}\text{F}$ -фторпаклитаксел может быть также использован для идентификации лекарственной мультирезистентности и прогнозирования опухолевого ответа на химиопрепараты [54].

Для определения возможности оценки результатов химиотерапии изучались также меченные производные других химиопрепаратов – бевацизумаба [102] и трастузумаба [10, 25, 101, 103].

Представлены предварительные данные о потенциальной эффективности ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -фтортимидином для оценки результатов НАХТ РГЖ, которые нуждаются в подтверждении дальнейшими исследованиями [1].

Некоторые авторы изучали возможности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -галакто-RGD в оценке экспрессии в инвазивном протоковом РГЖ интегрин  $\alpha_v\beta_3$ , играющего ключевую роль в ангиогенезе и метастазировании. Подтверждена повышенная и высоковариабельная экспрессия

интегрин  $\alpha_v\beta_3$  в РГЖ человека. Исследования с  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD перспективны для оценки ангиогенеза и планирования  $\alpha_v\beta_3$ -таргетной терапии [68].

Таким образом, в настоящее время основной областью применения ПЭТ в диагностическом обеспечении лечения РГЖ является оценка эффективности химиогормонотерапии. Установлено, что, поскольку РГЖ включает несколько биологических подтипов,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ наиболее точно предсказывает терапевтический ответ при HER2-позитивном и трипл-негативном подтипах, тогда как при люминальном подтипе результаты метода могут быть скорее суррогатными маркерами выживаемости. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выбор оптимальных критериев для оценки эффективности терапии и определения оптимальных сроков проведения ПЭТ. При метастазировании РГЖ, особенно костном,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ/КТ является наиболее эффективным визуальным методом ранней оценки терапевтического ответа.

Хотя ПЭТ не рекомендуется для стадирования местнораспространенного РГЖ, показана высокая диагностическая эффективность исследования при IIВ–III стадиях. Результаты широких проспективных исследований с учетом экономической эффективности могут изменить существующие диагностические алгоритмы стадирования. Дальнейшего изучения требует и оптимизация алгоритмов ранней диагностики костных метастазов с применением ПЭТ-технологий.

Разработки новых методик могут расширить показания для применения ПЭТ/КТ при первичной диагностике РГЖ, в первую очередь для оценки метаболизма и перфузии, а также прогнозирования ответа на химио- и радиотерапию.

Перспективными представляются разработки ПЭТ-методик с новыми РФП – мечеными аналогами эстрогена и прогестерона, позволяющими оценивать экспрессию гормональных рецепторов и прогнозировать ответ на эндокринную терапию, а также мечеными химиопрепаратами для определения лекарственной мультирезистентности и планирования таргетной терапии.

## Литература

1. A phase II of 3'-deoxy-3'-<sup>18</sup>F-fluorothymidine PET in the assessment of early response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: results from ACRIN 6688 / L. Kostakoglu, F. Duan, M.O. Idowu [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 1681–1689.
2. Accuracy of whole body fluorine-18-FDG PET for detection of recurrent of metastatic breast carcinoma / D.H. Moon, J. Madhavi, D.H. Silverman [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1998. – Vol. 39. – P. 431–435.
3. Additional value of PET/CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer / I. Seghaert, F. Mottaghy, S. Ceysens [et al.] // *Breast J.* – 2010. – Vol. 16. – P. 617–624.
4. An approach to breast cancer diagnosis via PET imaging of microcalcifications using <sup>18</sup>F-NaF / G.H. Wilson III, J.C. Gore, T.E. Yankeelov [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2014. – Vol. 55. – P. 1138–1143.
5. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose / N. Avril, J. Dose, F. Janicke [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1996. – Vol. 88. – P. 1204–1209.
6. Assessment of progesterone receptors in breast carcinoma by PET with 21-<sup>18</sup>F-fluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[(R)-(1'- $\alpha$ -furylmethylidene)dioxy]-19-norpregn-4-ene-3,20-dione / F. Dehdashti, R. Laforest, F. Gao [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2012. – Vol. 53. – P. 363–370.
7. Baseline <sup>18</sup>F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer / M. Hatt, D. Visvikis, O. Pradier [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2011. – Vol. 38. – P. 1595–1606.
8. Belohlavek O. What is the role of FDG PET in initial staging of breast cancer / O. Belohlavek // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2008. – Vol. 35, N 3. – P. 472–474.
9. Ben-Haim S. Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases / S. Ben-Haim, O. Israel // *Semin. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 39. – P. 408–415.
10. Biodistribution of <sup>89</sup>Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesion in patients with metastatic breast cancer / E.C. Dijkers, T.H. Oude Munnink, J.G. Kosterink [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 87. – P. 586–592.
11. Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: Morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT / U. Tateishi, C. Games, S. Dawood [et al.] // *Radiology.* – 2008. – Vol. 247. – P. 189–196.
12. Boyle P. Triple-negative breast cancer: Epidemiological considerations and recommendations / P. Boyle // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, suppl. 6. – P. vi7–vi12.
13. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography / T.A. Heusner, S. Kuemmel, L. Umutlu [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1215–1222.
14. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors / M.A. Mintun, M.J. Welch, B.A. Siegel [et al.] // *Radiology.* – 1988. – Vol. 169. – P. 450–458.
15. Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? / W.P. Andrade, E.N. Lima, C.A. Osorio [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1358–1363.
16. Cancer detection with whole-body PET using 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose / C.K. Hoh, R.A. Hawkins, J.A. Glaspy [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1993. – Vol. 17. – P. 582–589.
17. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy / D.A. Mankoff, L.K. Dunnwald, J.R. Gralow [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1806–1814.
18. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer / R. Kumar, A. Chauhan, H. Zhuang [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2006. – Vol. 98. – P. 267–274.
19. Combined of <sup>18</sup>F-fluoride and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT scanning for evaluation of malignancy: results of an international multicenter trial / A. Iagaru, E. Mittra, S.S. Yaghoubi [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2013. – Vol. 54. – P. 176–183.
20. Comparing whole body <sup>18</sup>F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer / S.N. Yang, J.A. Liang, F.J. Lin [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 128. – P. 325–328.
21. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast can-

- cer / T. Uematsu, S. Yuen, S. Yukisawa [et al.] // *AJR*. – 2004. – Vol. 184. – P. 1266–1273.
22. Comparison and discrepancy of  $^{18}\text{F}$ -2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases / C.H. Kao, J.F. Hsien, S.C. Tsai [et al.] // *Anticancer Res.* – 2000. – Vol. 20. – P. 2189–2192.
23. Comparison between  $^{18}\text{F}$ -FDG imaging-derived indices for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / M. Halt, D. Groheux, A. Martineau [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2013. – Vol. 54. – P. 341–349.
24. Correlation of high  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer / D. Groheux, S. Giacchetti, J.L. Moretti [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2011. – Vol. 38. – P. 426–435.
25. Cu-DOTA-Trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer / K. Tamura, H. Kurihara, K. Yonemori [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2013. – Vol. 54. – P. 1869–1875.
26. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes / G. von Minckwitz, M. Untch, J.U. Blohmer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1796–1804.
27. Detection of bone metastases in breast cancer by  $^{18}\text{F}$ FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions / G.J.R. Cook, S. Houston, R. Rubens [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 3375–3379.
28. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II–III breast cancer / T.S. Aukema, M.E. Straver, M.T.F.D.V. Peeters [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 46. – P. 3205–3210.
29. Dual time point  $^{18}\text{F}$ -FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes / A. Mavi, U. Muammer, J.Q. Yu [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1440–1446.
30. Early assessment with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can help predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer / D. Groheux, E. Hindie, S. Giacchetti [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 50. – P. 1864–1871.
31. Early monitoring of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT: defining of clinical aim / D. Groheux, S. Giacchetti, M. Espie [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2011. – Vol. 38. – P. 419–425.
32. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential  $^{18}\text{F}$ -FDG PET / J.D. Schwarz-Dose, M. Bader, L. Janicke [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1144–1150.
33. Effect of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging in patients with clinical stage II and III breast cancer / D. Groheux, J. Moretti, G. Baillet [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 71. – P. 695–704.
34. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binder assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer / J.M. Harvey, G.M. Clark, C.K. Osborne [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1474–1481.
35. Estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative breast tumors: Early prediction of chemosensitivity with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography during neoadjuvant chemotherapy / D. Groheux, M. Hatt, E. Hindie [et al.] // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119. – P. 1960–1968.
36. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 / J. Ferlay, P. Autier, M. Boniol [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 581–592.
37. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer / P. Bassa, E.E. Kim, T. Inoue [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 37. – P. 931–938.
38. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the following up of patients with breast carcinoma / H.J. Gallowitsch, E. Krestnik, J. Gasser [et al.] // *Invest. Radiol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 250–256.
39. False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT / M. Adejlu, K.L. Huo, E. Rohren [et al.] // *AJR.* – 2012. – Vol. 98. – P. W304–W314.
40. Feasibility and predictability of preoperative PET and estrogen receptor ligand in patients with invasive breast cancer / M.L. Gemignani, S. Patil, V. E. Seshan [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2013. – Vol. 54. – P. 1697–1702.

41. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography can contribute to discriminate patients with poor prognosis in hormone receptor-positive breast cancer / S.G. Ahn, M. Lee, T.J. Jeon [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, N 8. – P. e105905.
42. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast cancer: Results from Neo-ALTTO / G. Gebhart, C. Gamez, E. Holmes [et al.] // J. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 54. – P. 1862–1868.
43. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging / D. Groheux, S. Giacchetti, M. Delord [et al.] // J. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 54. – P. 5–11.
44. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / J. Duch, D. Fuster, M. Munoz [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2009. – Vol. 36. – P. 1551–1557.
45. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT to predict response to neoadjuvant chemotherapy and prognosis in inflammatory breast cancer / L. Champion, F. Lerebours, J.-L. Alberini [et al.] // J. Nucl. Med. – 2015. – Vol. 56. – P. 1315–1321.
46. <sup>18</sup>F-fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers / N. Witohofs, B. Grayet, T. Tancredi [et al.] // Nucl. Med. Commun. – 2011. – Vol. 32. – P. 168–176.
47. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) imaging in staging and prognosis of inflammatory breast cancer / J. Alberini, F. Lerebours, M. Wartski [et al.] // Cancer. – 2009. – Vol. 115. – P. 5037–5047.
48. <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole PET/CT: A potential tool for predicting primary endocrine therapy resistance in breast cancer / J. Cheng, L. Lei, J. Xu [et al.] // J. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 54. – P. 333–340.
49. Fluorine-18 2-deoxy-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging of procedures / H. Schirrmeister, T. Kuhn, A. Guhlmann [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. – 2001. – Vol. 28. – P. 351–358.
50. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis / F.P. Mghanga, X. Lan, K.H. Bakari [et al.] // Clin. Breast Cancer. – 2012. – Vol. 13. – P. 271–279.
51. Fusion of metabolic function and morphology: Sequential [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer / Y. Du, I. Cullum, T.M. Illidge [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 3440–3447.
52. HER2-overexpressing breast cancer: FDG uptake after two cycles of chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant treatment / D. Groheux, S. Giacchetti, M. Hatt [et al.] // Br. J. Cancer. – 2013. – Vol. 109. – P. 1157–1164.
53. HER2-positive breast cancer: <sup>18</sup>F-FDG PET for early prediction of response to trastuzumab plus taxane-based neoadjuvant chemotherapy / O. Humbert, A. Cochet, J.M. Riedinger [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2014. – Vol. 41. – P. 1525–1533.
54. Human dosimetry and preliminary tumor distribution of <sup>18</sup>F-fluoropaclitaxel in healthy volunteers and newly diagnosed breast cancer patients using PET/CT / K.A. Kurdziel, J.D. Kalen, J.I. Hirsch [et al.] // J. Nucl. Med. – 2011. – Vol. 52. – P. 1339–1345.
55. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas: evaluation of 130 cases and review of the literature regarding concordance with biochemical assay and clinical relevance / D.C. Allred, M.A. Bustamante, C.O. Daniel [et al.] // Arch. Surg. – 1990. – Vol. 125. – P. 107–113.
56. Impact of FGD PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer / T.F. Cermik, A. Mavi, S. Basu [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2008. – Vol. 35, N 3. – P. 475–483.
57. Impact of whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective / C.S. Yap, M.A. Seltzer, C. Schiepers [et al.] // J. Nucl. Med. – 2001. – Vol. 42, N 9. – P. 1334–1337.
58. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings / W.T. Yang, H.T. Le-Petross, H. Macapinlac [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2008. – Vol. 109. – P. 417–426.

59. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary in investigate suspected metastatic breast cancer / P.G. Morris, C. Lynch, J.N. Feenet [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 3154–3159.
60. Is  $^{18}\text{F}$ -FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis / Y. Wang, C. Zhang, J. Lui [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2012. – Vol. 131. – P. 357–369.
61. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose / N. Avril, J. Dose, F. Janike [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1848–1857.
62. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation / R.L. Wahl, K. Zasadn, M. Helvie [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 2101–2111.
63. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose positron emission tomography / C. Rousseau, A. Deviliers, C. Sagan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 5366–5372.
64. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose / J. Schwarz-Dose, M. Untch, R. Tiling [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 535–541.
65. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 2. 2011. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
66. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort / L. Gianni, W. Eiermann, V. Semiglazov [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 377–384.
67. Novel strategy for a cocktail  $^{18}\text{F}$ -fluoride and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan for evaluation of malignancy: results of the pilot-phase study / A. Iagaru, E. Mittra, S.S. Yaghoubi [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 501–505.
68. Patterns of  $\alpha_v\beta_3$  expression in primary and metastatic human breast cancer as shown by  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD PET / A.J. Beer, M. Niemeyer, J. Carlsen [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 255–259.
69. PET imaging of estrogen receptors as a diagnostic tool for breast cancer patients presenting with a clinical dilemma / M. van Kruchten, A. W.J.M. Glaudemans, E. F.J. de Vries [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2012. – Vol. 53. – P. 182–190.
70. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer / T. Nakai, C. Okuyama, T. Kubota [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2005. – Vol. 32. – P. 1253–1258.
71. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis / K.L. Cooper, S. Harman, Y. Meng [et al.] // *Eur. J. Oncol.* – 2011. – Vol. 37. – P. 187–198.
72. Positron emission tomography with 2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16 $\alpha$ - $^{18}\text{F}$ -fluoro-17 $\beta$ -estradiol in breast cancer: correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy / J.E. Mortimer, F. Dehdashti, B.A. Siegel [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 1996. – Vol. 2. – P. 933–939.
73. Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT / R. Kumar, V. A. Loving, A. Chauhan [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1819–1824.
74. Powerful prognostic stratification by [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy / F. Cachin, H.M. Prince, A. Hogg [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3026–3031.
75. Preoperative staging of large primary breast cancer with [ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures / D. Fuster, J. Duch, P. Paredes [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 4746–4751.
76. Prognostic relevance at 5 years of the early monitoring of neoadjuvant chemotherapy using (18)F-FDG PET in luminal HER2-negative breast cancer / O. Humbert, A. Berriolo-Rienderger, A. Cochet [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2014. – Vol. 41. – P. 416–427.
77. Prospective comparison of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy, combined  $^{18}\text{F}$ -NaF and  $^{18}\text{F}$ -FDG

- PET/CT, and whole-body MRI in patients with breast and prostate cancer / R. Minamimoto, A. Loening, M. Jamali [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 1862–1868.
78. Prospective comparison of combined  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT vs.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging for detection of malignancy / F.I. Lin, J.E. Rao, E.S. Mittra [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2012. – Vol. 39. – P. 262–270.
79. Prospective evaluation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for detection of skeletal metastases / A. Iagaru, E. Mittra, D.W. Dick [et al.] // *Mol. Imaging Biol.* – 2012. – Vol. 14. – P. 252–259.
80. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in pre-surgical staging of the axilla in breast cancer / F. Crippa, R. Agresti, E. Serengi [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1998. – Vol. 39. – P. 4–8.
81. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer / H.M. Lihden, S.A. Stekhova, J.M. Link [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2793–2799.
82. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and  $^{18}\text{F}$ -fluoroestradiol / L.M. Peterson, D.A. Mankoff, T. Lawton [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 367–374.
83. Recommendations on the use of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in oncology / J.W. Fletcher, B. Djulbegovic, H.P. Soares [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 480–508.
84. Retrospective analysis of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for staging asymptomatic breast cancer patients younger than 40 years / C.C. Riedl, E. Slobod, M. Jochelson [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2014. – Vol. 55. – P. 1578–1583.
85. Retrospective study of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data / S. Carkaci, H.A. Macapinlac, M. Cristofanilli [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 231–238.
86. Role of FDG-PET/CT in evaluation surgical outcomes of operable breast cancer: usefulness for malignant grade of triple-negative breast cancer / M. Ohara, H. Shigematsu, Y. Tsutani [et al.] // *Breast.* – 2013. – Vol. 22. – P. 958–963.
87. Role of positron emission tomography for the monitoring of response to therapy in breast cancer / O. Humbert, A. Cochet, B. Couder [et al.] // *The Oncologist.* – 2015. – Vol. 20. – P. 94–104.
88. Schirrmester H. Detection of bone metastases in breast cancer by positron emission tomography / H. Schirrmester // *Radiol. Clin. North. Am.* – 2007. – Vol. 45. – P. 669–676.
89. Should FDG PET/CT be used for the initial staging of breast cancer? / D. Groheux, E. Hindie, D. Rubello [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2009. – Vol. 36. – P. 1539–1542.
90. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose / I.C. Smith, N.K. Ogston, P. Whitford [et al.] // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228. – P. 220–227.
91. The relationship between vascular and metabolic characteristic of primary breast tumours / S.I. Semple, F.J. Gilbert, T.W. Redpath [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 2038–2045.
92. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as a starting point / E. Hindie, D. Groheux, I. Brenot-Rossi [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2011. – Vol. 52. – P. 405–414.
93. The yield of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study / D. Groheux, S. Giacchetti, M. Espie [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2011. – Vol. 52. – P. 1526–1534.
94. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer / M.J. Piccart-Gebhart, M. Procter, B. Leyland-Jones [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1659–1672.
95. Triple-negative breast cancer: early assessment with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy identifies patients who are unlikely to achieve a pathologic complete response and are at a high risk of early relapse / D. Groheux, E. Hindie, S. Giacchetti [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2012. – Vol. 53. – P. 249–254.
96. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET imaging: the visual response score and the change in total lesion glycolysis / S.M. Larson, Y. Erdi, T. Akhurst [et al.] // *Clin. Positron Imaging.* – 1999. – Vol. 2. – P. 159–171.
97. Use of [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and

docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [18F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): An open-label, randomized phase 2 trial / B. Coudert, J.Y. Piergat, M.A. Mouret-Reynier [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 1493–1502.

98. Utech C.I. Prospective evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry / C.I. Utech, C.S. Young, P.F. Winter // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1996. – 23. – P. 1588–1593.

99. Whole body PET for evaluation of body metastases in patients with breast cancer: comparison with <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy / M. Ohta, Y. Tokuda, Y. Suzuki [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* – 2001. – Vol. 22. – P. 875–879.

100. Whole-body 18F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients / D. Vranjesevic, J.E. Filmont, J. Meta [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 43. – P. 325–329.

101. Zirconium-89-trastuzumab positron emission tomography as a tool to solve a clinical dilemma in a patient with breast cancer / S.B. Gaykema, A.H. Brouwers, S. Hovenga [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. e74–e75.

102. Zr-Bevacizumab PET imaging in primary breast cancer / S.B.M. Gaykema, A.H. Brouwers, M. N. Lub-de Hooge [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2013. – Vol. 49. – P. 367–374.

103. <sup>89</sup>Zr-trastuzumab and <sup>89</sup>Zr-Bevacizumab PET to evaluate the effect of the HSP90 inhibitor NVP-AUY922 in metastatic breast cancer patients / S.B. Gaykema, S.P. Schroder, J. Vitfell-Rasmussen [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20. – P. 3945–3954.

### ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Д.А. Джужа*

Рассмотрены вопросы эффективности применения позитронной эмиссионной то-

мографии с <sup>18</sup>F-фтордеоксиглюкозой и другими РФП в первичной диагностике, стадировании, прогнозировании и оценке результатов лечения рака грудной железы. Показано, что адекватное применение ПЭТ в диагностических алгоритмах позволяет повысить точность комплексной диагностики, оптимизировать тактику обследования и лечения больных.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, позитронная эмиссионная томография, <sup>18</sup>F-фтордеоксиглюкоза.

### ПОЗИТРОННА ЕМІСІЙНА ТОМОГРАФІЯ В ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

*Д.О. Джужа*

Розглянуто питання ефективності застосування позитронної емісійної томографії з <sup>18</sup>F-фтордеоксиглюкозою та іншими радіофармацевтиками в первинній діагностиці, стадіюванні, прогнозуванні та оцінці результатів лікування раку грудної залози. Показано, що адекватне використання ПЕТ у діагностичних алгоритмах дозволяє підвищити точність комплексної діагностики, оптимізувати тактику обстеження та лікування хворих.

**Ключові слова:** рак грудної залози, позитронна емісійна томографія, <sup>18</sup>F-фтордеоксиглюкоза.

### POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSTICS OF BREAST CANCER

*D.A. Dzhuzha*

The efficacy of using of the positron emission tomography with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose in a primary diagnostics, staging, monitoring, and assessment of treatment of the breast cancer was reviewed. It is showed that adequate using of the positron emission tomography in the diagnostic algorithm increased the accuracy of the complex diagnostics and optimized the investigation and treatment of patients.

**Key words:** breast cancer, positron emission tomography, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose.