

Роль позитронної емісійної томографії в діагностиці раку молочної залози

П.О. Король^{1,2},
М.М. Ткаченко², О.В. Щербіна³

Київська міська клінічна лікарня № 12¹, м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця², м. Київ
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика³, м. Київ

Рак молочної залози (РМЗ) – це найбільш часто діагностоване злоякісне захворювання жінок в усьому світі, що становить близько 30 % усіх нових діагнозів раку та викликає близько 14 % всіх смертей від раку. Близько 63410 нових випадків захворювання «in situ» і 252710 нових випадків інвазивного РМЗ було діагностовано в 2017 р. серед жінок США. За оцінками [48], у кожної із 8 жінок протягом життя виявляється РМЗ, який вважається однією з найпоширеніших причин смертності від раку серед жінок. Хоча смертність від РМЗ знижується протягом останніх трьох десятиліть, захворюваність на цю хворобу зростає, а результат, у ряді випадків, залишається фатальним [1]. Найбільш широкого застосування набула система рандомізації TNM (статус пухлино-нодальних метастазів), що категоризує пухлини молочної залози відповідно до розміру первинної пухлини (T), кількості інфільтрованих лімфатичних вузлів (N) та наявності або відсутності віддалених метастазів (M) [2, 3, 34]. Слід зазначити, що клініко-патологічними прогностичними показниками, що визнані традиційними, є стан менопаузи, вік, розмір пухлини, гістологічний клас, лімфоваскулярна інвазія, індекс проліферації (Ki-67) і пухлинні лімфоцитарні інфільтрати [28, 34, 85]. Подальша прогностична інформація забезпечує гістологічний тип пухлини. Інвазивний протоковий рак (ІПР) являє собою більшість діагностованих карцином молочної залози (приблизно 75 % випадків), тоді як інвазивний лобулярний рак (ІЛР) є другим за частотою зустрічаємості типом (близько 10 % випадків). Рідкими гістопатологічними типами РМЗ, що мають сприятливий прогноз, є аденоїдний кістозний рак, медулярна, муковіозна і трубчаста карцинома. Апокринні та метапластичні карциноми мають аналогічну 10-річну виживаність ІПР та ІЛР [6, 32, 60, 95]. Протягом останніх двадцяти років

розуміння щодо лікування РМЗ зазнало певних метаморфозів, переходячи від однорідного до більш індивідуального діагностично-лікувального підходу. Що стосується останнього, то найбільше сприяли цьому статус гормональних рецепторів (ГР) разом із статусом рецепторів епідермального фактора росту людини – 2 (HER2). Позитивність рецептору естрогену (ЕР) та рецептору прогестерону (ПР) визначається як наявність щонайменше 1 % позитивних ядер пухлини для ЕР та ПР, відповідно, тоді як позитивний статус HER2 визначається при спостереженні в межах області пухлини більше ніж в 10 % однорідних пухлинних клітин. Якщо результати є неоднозначними (переглянуті критерії), рефлекторне тестування повинно проводитись за допомогою альтернативного аналізу. Пацієнтам з ГР-позитивними та/або HER2-позитивними пухлинами застосовується ендокринна терапія (тамоксифен та інгібітори ароматази) або анти-HER2 терапія (трастузумаб та пертузумаб) [96]. Більшість вищезазначених факторів об'єднуються у формі алгоритмів для прийняття рішення щодо терапевтичної тактики [80]. Паралельно з цим, розробка технології мікродіапазонів експресії генів виявилась революційним рішенням та стала основою лікувально-діагностичної концепції РМЗ. Аналіз експресії генів розподіляє РМЗ на п'ять категорій, ґрунтуючись на «внутрішньому» профілі первинних пухлин, а саме базальноподібних, люмінічних А і В, HER2 тощо [74]. Ці категорії пов'язані з різними прогностичними наслідками, тоді як вважається, що нормальний тип не являє собою ракову тканину. Взагалі, підшкірні підтипи мають більш сприятливий прогноз, ніж інші підтипи, тоді як базальноподібний підтип демонструє найгірший прогностичний результат [18, 66].

Зміна клінічного перебігу РМЗ відображає його складну біологію і неоднорідність. Існує

ряд різних комбінацій лікувальних заходів для пацієнтів з метастатичним РМЗ, що потребує оцінки ранньої відповіді на терапію. Необхідно постійно розширювати нові лікувальні параметри, діагностичні та прогностичні засоби для оптимального рішення щодо терапевтичних заходів та догляду за хворими на РМЗ. Слід зазначити, що ядерна медицина має первинну діагностичну роль в діагностичному управлінні пацієнтами на всіх стадіях захворювання [63].

18F-фтордизоксиглюкоза (18F-ФДГ) – візуалізація РМЖ. 18F-ФДГ є найбільш часто використовуваним радіологічним індикатором для позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). ПЕТ/комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) з 18F-ФДГ широко використовується для діагностики, стадіювання різних типів раку, включаючи РМЗ, що пов'язаний із збільшенням споживання глюкози, і тому може бути візуалізований за допомогою аналогів 18F-ФДГ та ПЕТ-візуалізації. Поглинання ФДГ у первинній пухлині може суттєво відрізнитися і мати специфічні ознаки для визначення ступеня метаболізму глюкози. Зокрема, експресія транспортера глюкози Глут-1 та гексокінази-1, кількість пухлинних клітин, які є життєздатними, гістологічний підтип, ступінь пухлини, щільність мікросудин і проліферативна активність є одними з основних факторів, які суттєво впливають на поглинання ФДГ в первинній пухлині хворих на РМЖ [16]. ПЕТ має вирішальну роль у виявленні віддалених метастазів, рецидивів пухлини та оцінці терапевтичної відповіді, хоча вона має обмежену діагностичну цінність порівняно з іншими методами візуалізації, що стосуються діагностики первинних уражень молочних залоз та місцевого розповсюдження [47]. Просторова роздільна здатність систем 18F-ФДГ-ПЕТ становить від 5 до 8 мм. Ушкодження розміром менше 10 мм не завжди можуть бути візуалізованими, а концентрації радіофармпрепаратів (РФП) будуть недооцінені внаслідок часткових артефактів. Для пухлин розміром меншим ніж 10 мм чутливість 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ становить 25 %, в той час як для пухлин розміром від 10 до 20 мм – 84 % [7]. Гібридне зображення 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ дає інформацію стосовно швидкості метаболічних процесів глюкози, які прискорюються при злоякісних ураженнях [36]. Кількісне визначення дослідження зазвичай виконується із застосуванням величини стан-

дартизованого накопичення (ВСН), що обчислюється за таким рівнянням:

$$\text{ВСН} = \frac{\text{Активність РФП у пухлині (Бк / cc)}}{\text{Активність РФП, що введена пацієнту (Бк)} \times \text{Вага пацієнта (г)}}$$

Останнім часом спостерігається все більший інтерес до виявлення метаболічно активних об'ємів пухлини (МАОП) та загального показнику гліколізу (ЗПГ) ділянки ураження. ВСН та МАОП можуть бути використані як біомаркери для діагностичних або прогностичних цілей. Використання цих параметрів для оцінки терапевтичної відповіді ґрунтується на спостереженні змін в природі пухлини у порівнянні із статистичними коливаннями [5]. Тому основною діагностичною перевагою зображень з 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ порівняно з іншими методами візуалізації (мамографія, сцинтиграфія, рентгенологічна мамографія, ультразвукова діагностика тощо) є здатність до візуалізації біологічних процесів на клітинному та молекулярному рівнях [81]. Слід зазначити, що у пацієнтів з РМЗ ПЕТ-візуалізація є доцільною у випадках підвищення в крові концентрації пухлинних маркерів [51]. Таким чином, зважаючи на те, що звичайні методи зображень мають певні обмеження щодо молекулярного підходу до РМЗ, широкого застосування набувають нові методи діагностичної візуалізації. Однак необхідність отримання додаткової інформації щодо класифікації пухлин по специфічним молекулярним підтипам, яка дає можливість терапевтичного планування, стала підставою для перегляду вкладу ПЕТ/КТ в оцінку гістологічних та імуногістохімічних ознак пацієнтів з РМЗ.

Двоетапна 18F-ФДГ-ПЕТ візуалізація хворих на РМЗ. Поки 18F-ФДГ не є специфічним РФП для новоутворень, деякі не злоякісні процеси можуть імітувати РМЗ (первинна пухлина або метастатична хвороба). Гострі та хронічні запалення, фізіологічна лактація, доброякісні пухлинні процеси та післяопераційні зміни можуть свідчити про посилення включення у патологічному вогнищі ФДГ при ПЕТ/КТ-візуалізації. Дані процеси можна диференціювати від злоякісних шляхом кореляційної візуалізації, застосовуючи маммографію, сонографію, МРТ тощо [4, 58]. За даними досліджень [48] показано, що поглинання ФДГ при злоякісних захворюваннях продовжує вірогідно зростати протягом кількох годин після ін'єкції РФП, що дає змогу диференціювати

доброякісні ураження від злоякісних. Пошкодження, ймовірно, є злоякісним, якщо з часом ВСН збільшується, тоді як при доброякісних процесах ВСН стабільний або зменшується [83]. Інші дослідники [9] 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ виконували у два етапи (через 63 хв та 101 хв після введення 18F-ФДГ). За даними аналізу двоетапне (раннє і відстрочене) сканування покращувало специфічність діагностичної візуалізації даних хворих [9].

Порівняльна характеристика кількісних параметрів 18F-ФДГ- ПЕТ/КТ у пацієнтів на ІЛР та ІПР. Останнім часом кількісний аналіз 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ було використано в ряді досліджень не тільки як діагностичний та прогностичний інструмент, але і для моніторингу лікувальних заходів пацієнтів на РМЗ та отримано вірогідний кореляційний зв'язок між показниками ВСН та клініко-патологічними і імуногістохімічними факторами. Група дослідників [49] оцінила зв'язок між максимальним ВСН ($ВСН_{\text{макс}}$) та прогностичними факторами у пацієнтів на ІЛР, порівнюючи ці результати із показниками хворих на ІПР. Зокрема, стосовно гістологічного підтипу, автори зауважили, що найнижче середнє значення

ВСН було виявлене у пацієнтів на ІЛР у порівнянні з параметрами пацієнтів з ІПР. Фактично, у пацієнтів на ІЛР також не було виявлено жодних зв'язків між $ВСН_{\text{макс}}$ і розміром пухлини. Крім того, високий показник ВСН було вірогідно визначено серед пухлин з позитивним HER2 та Ki-67. Слід зазначити, що ІЛР і статус HER2 не вказував на суттєву різницю, оскільки $ВСН_{\text{макс}}$ було виявлено між групами пухлин ІЛР та ІПР [49]. Згідно з вищесказаним, чисельні дослідження хворих на первинний РМЗ продемонстрували статистично значущу вірогідність між значеннями $ВСН_{\text{макс}}$ гістологічного підтипу ІПР та діаметром пухлини, мітотичним індексом, експресією Ki-67, ядерною атипією, ГР, надмірною експресією HER2 тощо [14, 54, 59, 93] (рис.1).

В той же час, інші автори [84] показали вірогідний зв'язок між значеннями ВСН та мітотичними показниками Ki-67, та відсутність зв'язку з розмірами пухлини, віком, експресією ГР та надмірною експресією HER2. Крім того, високі показники ВСН були співвіднесені із параметрами високого рівня рецидивів та смертності [7, 25, 38]. Слід зазначити, що деякі дослідження підтверджували, що

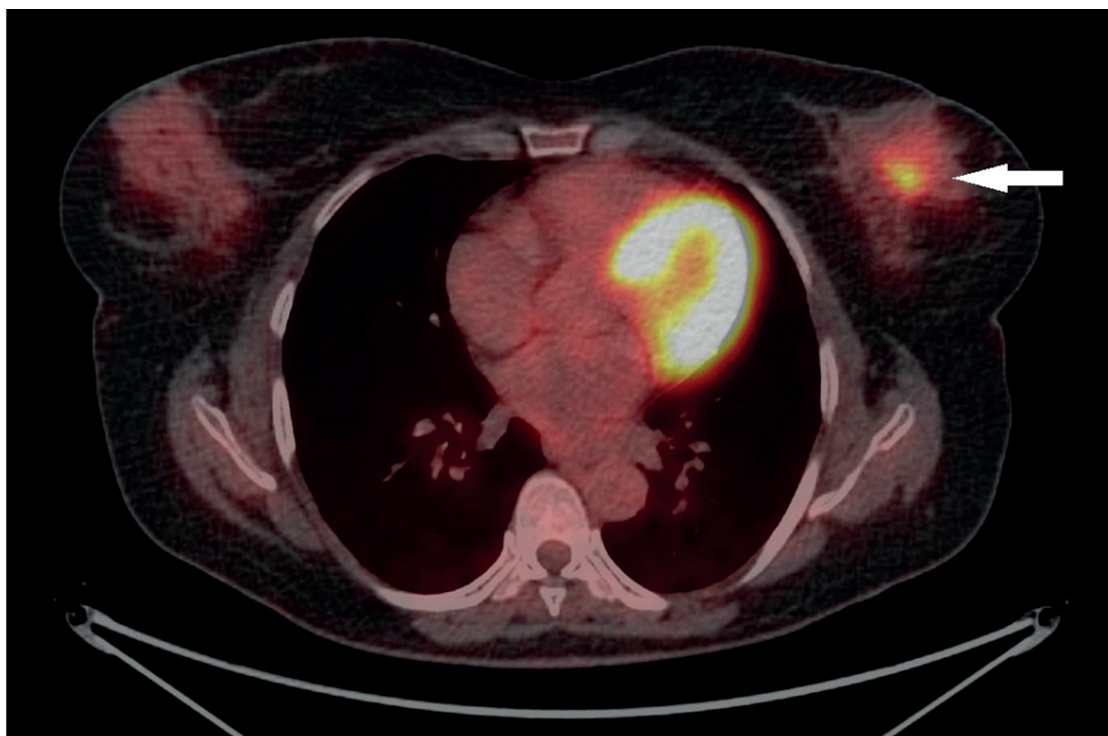


Рис. 1. 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ пацієнта на ГР-негативний інвазивний протоковий РМЗ (T1cN0M0) з високим показником експресії рецепторів епідермального фактора росту людини (HER-2) та індексом проліферації (Ki 67) більшим ніж 30 %.

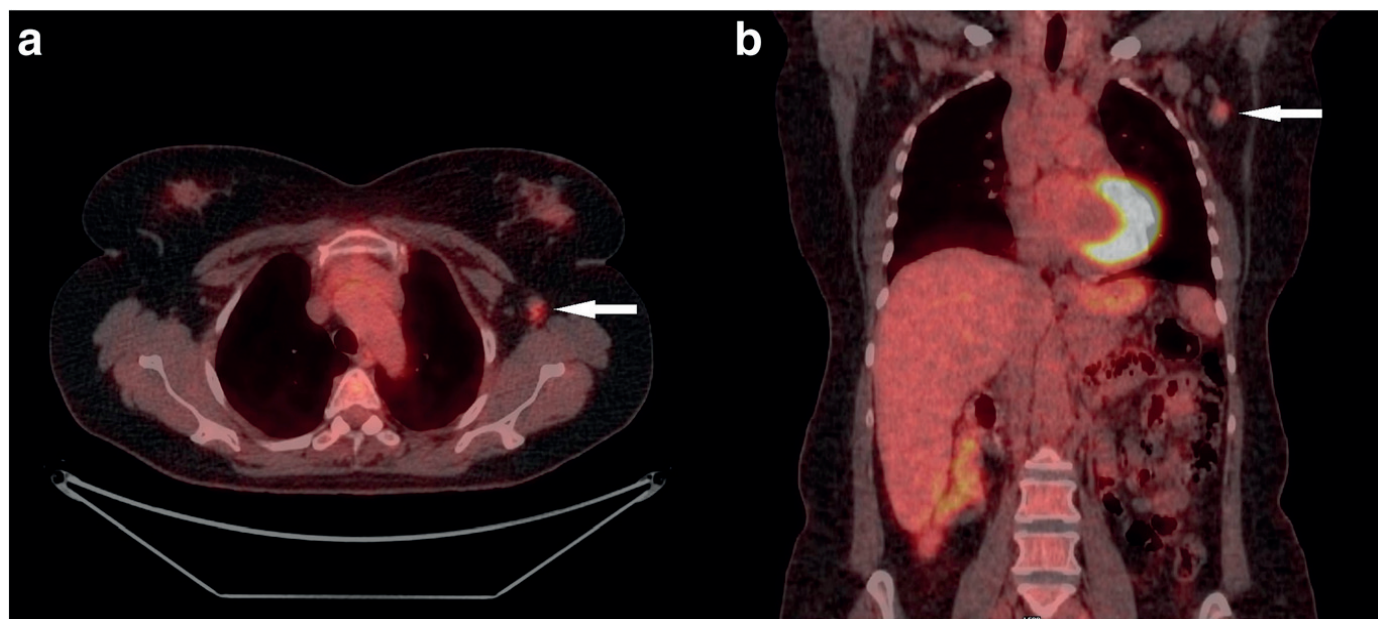


Рис. 2. 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ пацієнта на інвазивний протоковий РМЗ з високим рівнем експресії HER2 (T1bN1M0) та метастазами в пахвові лімфатичні вузли зліва ($BSN_{\text{макс.}} = 5,7$).

ПЕТ-візуалізація має потенціал для виявлення більш агресивних ранніх форм РМЗ і може бути корисним прогностичним інструментом, який слід розглядати як додатковий діагностичний метод для стадіювання та оцінки ризику рецидиву раку РМЗ [22, 23, 56, 68] (рис.2).

У цьому контексті дослідження [43] дають цінну інформацію щодо корисності 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ для передопераційної візуалізації пацієнтів з низькодиференційованими пухлинами молочної залози. Інші автори [88] показали, що ступінь поглинання 18F-ФДГ пухлинною тканиною ефективніше корелює із показником проліферації, що свідчить про потенційну роль 18F-ФДГ-ПЕТ у моніторингу терапевтичної відповіді на лікування для цієї групи жінок. Взаємозв'язок між статусом HER2 та $BSN_{\text{макс}}$ широко вивчався в останні роки, що призвело до суперечливих результатів. Кілька досліджень повідомляють про вірогідну кореляцію між $BSN_{\text{макс}}$ та надмірною експресією HER2 [55, 82]. З іншого боку, окремі дослідницькі групи не виявили суттєвої кореляції між $BSN_{\text{макс}}$ та надвисокою імуногістохімічною експресією HER2 [33, 65, 72]. За даними науковців [91] високі значення $BSN_{\text{макс}}$ було виявлено у пацієнтів з локально розповсюдженим РМЗ (стадія II та III), у хворих молодшого віку. Інші автори [71] спостерігали більш високі значення $BSN_{\text{макс}}$ у пацієнтів із статусом HER2. Аналогічні результати було отримано [50] у 344 пацієнтів,

у яких зареєстровано більш високі параметри $BSN_{\text{макс}}$ у випадках HER2-негативних хронічних захворювань. Слід зазначити, що [24] було відзначено високі значення $BSN_{\text{макс}}$ у метастатичних осередках у пацієнтів з HER2-позитивними типами РМЗ.

За даними досліджень [44, 97] поєднання параметрів Ki-67 та $BSN_{\text{макс}}$ виявилось корисною підставою для диференціювання пацієнтів на РМЗ, особливо з метастазами в легені, які мають сумнівний прогноз і потребують подальшого ад'ювантного лікування. На сучасному етапі не існує опублікованих досліджень, що стосуються характеристик 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ для зображень молекулярних підтипів РМЗ, що визначається аналізом експресії генів [41]. В той же час, аналіз експресії генів важко застосовувати в повсякденній практиці через дороговартісність досліджень та брак інфраструктури. Також слід враховувати, що більшість досліджень проводились ретроспективно, зменшуючи об'єктивність зроблених висновків. На сьогоднішній день швидке зростання альтернативних терапевтичних стратегій передбачає ранню оцінку відповіді пухлини на лікування та кращий вибір терапевтичного підходу, а також покращення показників виживання та уникнення надмірної токсичності. Група дослідників [40] оцінила потенційну роль ПЕТ/КТ для демонстрації попередніх хірургічних результатів у пацієнтів з ло-

кально розвиненими HER2-позитивними карциномами молочної залози після призначення двох циклів неоад'ювантної хіміотерапії. Всім пацієнтам 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ було здійснено двічі – до та після другого циклу хіміотерапії. Встановлено, що у хворих з високими параметрами ВСН після 2-х циклів хіміотерапії спостерігали більш слабку відповідь пухлини на лікування. Відповідно, покращення прогнозу пацієнтів, які мають низьку терапевтичну відповідь пухлини на лікування, можна досягати лише за умов більш ранньої модифікації плану лікування та додавання альтернативних схем хіміотерапевтичних заходів [40]. Авторами також опубліковано дослідження стосовно ролі 18F-ФДГ-ПЕТ для прогнозування пухлин, які представляють більшу хемочутливість і, відповідно, мають більш високу терапевтичну відповідь (у пацієнтів з ER-позитивним/HER2-негативним типом РМЗ). Було визначено більш високий рівень терапевтичної пухлинної відповіді у пацієнтів з PR-негативними пухлинами [27]. Дослідження інших авторів [37] були спрямовані на висвітлення результатів 18F-ФДГ-ПЕТ з метою прогнозування ранньої повної відповіді на неоад'ювантну терапію лапатинібом, трастузумабом та їх комбінацією у жінок з HER2-позитивними карциномами. Методику 18F-ФДГ-ПЕТ проводили в базовому режимі на ранньому етапі та у відстрочений термін (після 2 і 6 тижнів анти-HER2 терапії). Авторами було визначено, що чим скоріше зменшувалися значення ВСН при виконанні 18F-ФДГ-ПЕТ досліджень, тим прогностично більш сприятливою була очікувана терапевтична відповідь пухлини на лікування. Отже, 18F-ФДГ-ПЕТ є чутливим перспективним інструментом прогнозування результатів неоад'ювантної терапії у пацієнтів на РМЗ, що потребують додаткового альтернативного протипухлинного лікування.

ПЕТ/КТ-візуалізація та радіофармацевтичні препарати. В епоху персоніфікованої медицини потреба в розробці нових РФП для ПЕТ-візуалізації, які дають можливість визначення статусу ГР та HER2, синтезу ДНК, ангіогенезу, апоптозу та обміну речовин, стає все більш актуальною. У цьому контексті 18F-ФДГ, як загальний показник споживання глюкози, залишається індикатором «вибору» для ПЕТ-візуалізації у пацієнтів з РМЗ та є чутливим діагностичним та прогностичним інструментом при дослідженні пухлин молочної залози.

Ліганди гормональних рецепторів. ER-ліганд ПЕТ/КТ-візуалізації. ПЕТ/КТ-ER-позитивний рак є найпоширенішим підтипом РМЗ. Значний прогрес був досягнутий при ендокринній терапії даного захворювання, що була спрямована на залежності цього підтипу раку від ER [92]. Біопсія часто застосовується з метою оцінки статусу пацієнтів з ER, але не завжди є можливою через технічні причини, або внутрішньопухлинну неоднорідність експресії ER, яка корелює з морфологічно відмінними ділянками пухлини [45]. Експресія ER може змінюватися з часом і спричиняти невідповідність між первинними пухлинами та метастазами. ПЕТ з 16 α -[18F]-фтор-17 β -естрадіолом (18F-ФЕС) дає змогу здійснення неінвазивної візуалізації та кількісної оцінки ER-експресії при пухлинному процесі. Слід зазначити, що ця технологія візуалізації потенційно може бути *in-vivo* інформативною стосовно ER-зв'язування ендокринних препаратів [94]. Починаючи з 1988 р., в наукових дослідженнях визначено, що за допомогою 18F-ФЕС-ПЕТ можлива достовірна верифікація пухлинного процесу, що корелює з імуногістохімічними дослідженнями пацієнтів з ER-позитивними пухлинами [30, 61, 75, 76]. Іншими авторами було обстежено 13 пацієнтів з первинним пухлинним вогнищем в молочної залозі, які показали відмінну кореляцію між поглинанням 18F-ФЕС в межах первинної пухлини та концентрацією ER в пухлинному вогнищі, що було визначено *in vitro* після хірургічного видалення пухлини [42]. За даними літературних джерел в 2015 р. було досліджено роль 18F-ФЕС-ПЕТ/КТ у визначенні позитивних метастатичних уражень ER-позитивних пухлин молочних залоз, що свідчить про те, що дана методика, завдяки оцінці всього рецепторного статусу об'єму пухлини, може використовуватись з метою застосування індивідуальних персоніфікованих терапевтичних схем у пацієнтів на РМЗ [31]. ER-візуалізація зробила крок вперед за рахунок здійснення II фази клінічного випробування, яке було проведено для порівняння діагностичного потенціалу ПЕТ-зображень з 4-фтор-11 β -метокси-16 α - [18F] фтороестрадіолом (4ФМФЕС) та 18F-ФЕС у хворих на ER-позитивні форми РМЗ. Вони виявили, що 4ФМФЕС-ПЕТ візуалізація досягає нижчого неспецифічного сигналу та кращого контрастування пухлини, ніж ФЕС-ПЕТ, та зменшує вірогідність помилково-негативних діагнозів [20].

PR-ліганд ПЕТ/КТ-візуалізації. Оскільки експресія PR є естроген-регульованим процесом, основна увага дослідників була зосереджена на розробці випромінювачів, які орієнтовані на ER. Проте, у доклінічних і клінічних спостереженнях було синтезовано і досліджено цілий ряд випромінювачів, що були орієнтовані на PR. Найбільш успішним радіоактивним випромінювачем, який орієнтований на PR є аналог прогестерону 21-18F-фтор-16 α , 17 α -[(R)-(1'-а-фурилметиліден)діокси]-19-норрегн-4-ен-3,20-діон (18F-ФФНП) [20]. Перше дослідження у людини, що було орієнтоване на оцінку доцільності ПЕТ-візуалізації PR-пухлин у хворих на РМЗ було проведено в 2012 році [31]. Незважаючи на те, що ПЕТ-візуалізація не виявила суттєвих відмінностей параметрів $V_{CH_{max}}$ в PR(+) та PR-пухлинних вогнищах, результати дослідження вказували на значно більшу спорідненість даних пухлин до нормального співвідношення (T/N) у пацієнтів з PR(+) – пухлинним процесом. Автори також повідомляють стосовно невеликих показників поглинених доз, отриманих в неуразжених пухлиною органах, що свідчить про те, що ПЕТ з 18F-ФФНП є відносно безпечним та неінвазивним засобом для оцінки PR-пухлин *in vivo* у пацієнтів на РМЗ [20]. Також було отримано перспективні результати доклінічних досліджень, що визначали потенціал застосування 18F-ФФНП-ПЕТ з метою прогнозування реакції на лікування антиестрогеном [48]. Інші автори зазначили, що 18F-ФФНП-ПЕТ-візуалізація виявилась більш ефективною, ніж прогнозування відповіді на деструктивну терапію естрогеном в доклінічних моделях шляхом 18F-ФДГ-ПЕТ та 18F-ФЕС-ПЕТ-візуалізації, що представляють свою роль в неоад'ювантній терапії, яка може бути реалізована після хірургічного втручання при первинних пухлинах молочної залози, які не мали терапевтичної відповіді на ендокринну терапію [8].

HER2 ліганд ПЕТ/КТ візуалізації. Методи візуалізації, що націлені на HER2, мають потенціал не тільки для діагностики HER2-позитивного РМЗ, але й для виявлення віддалених метастазів за допомогою єдиної неінвазивної процедури. Крім того, статус HER2 визначає не тільки відповідь на протипухлинну терапію, але може змінюватися в залежності від лікування та прогресування захворювання. Радіоактивні імуноглобуліни (трастузумаб

та пертузумаб), фрагменти імуноглобуліну, діациди, наноблокатори, неімуноглобулінові компоненти та розроблені білки анкірінового повтору розробляють надійний та кількісний метод для виявлення HER2-позитивного раку із застосуванням ПЕТ-візуалізації [39]. Трастузумаб – це моноклональне антитіло, яке націлене на HER2, що застосовується при HER2-позитивній терапії РМЗ. Методи візуалізації були побудовані шляхом використання функціоналізованої версії цього антитіла. 89Zr та 64Cu-радіофармацевтичні препарати (89Zr-ДФО-трастузумаб, 64Cu-ДОТА-трастузумаб) є привабливим варіантом у контексті виявлення не тільки первинної пухлини, а й метастатичної хвороби, на відміну від звичайної ПЕТ-візуалізації [42]. Після перших досліджень на тваринах [13] було опубліковано дані клінічних експериментів оцінки токсичності, фармакокінетики, біорозповсюдження та дозиметричного профілю 68Ga-1,4,7,10-Тетраазаціклододекан-N, N', N'', N'''-тетрауксусної кислоти (ДОТА)-F(ab')₂-трастузумаб [68Ga-ДОТА-F(ab')₂-трастузумаб] при ПЕТ/КТ-візуалізації в групі із 16 жінок на РМЗ. Незважаючи на те, що радіаційна дозиметрія та фармакокінетика були сприятливими та визначали безпечне застосування даних індикаторів, у більшості випадків вони не виявили поглинання пухлиною радіоактивно міченого F(ab')₂, що було пов'язано з неоптимізованою дозою протеїну F(ab')₂-трастузумаб та можливим втручанням у високий рівень циркулюючого трастузумабу [13]. Інші дослідники намагалися висунути додаткові міркування, поставивши під сумнів застосування підвищених активностей 68Ga-ДОТА-F(ab')₂-трастузумабу білків у всіх пацієнтів, тоді як вони вказували на важливість визначення оцінки статусу HER2 в первинній пухлині або в кінцевих результатах повторних пухлинних процесів [73]. Необхідність маркування молекули, яка не заважає діючим терапевтичним агентам, призвела до реінженерії молекули афінності, орієнтованої на унікальний епітоп рецептора HER2. За даними наукової літератури групою дослідників успішно застосовано ПЕТ/КТ при злоякісних пухлинах, експресуючих HER2 у хворих на РМЗ з використанням синтетичних 68Ga-маркованих молекул афінності [10, 86, 90]. Також було синтезовано нові HER2-націлені наноз'єднані ліганди, які можуть бути помічені різними радіонуклі-

дами (18F, 68Ga) для візуалізації HER2, але більшість цих наноз'єднань все ще досліджуються у доклінічних умовах [67].

Ліганди проліферації, ангиогенезу, пошкодження та репарації ДНК. ПЕТ-дослідження проліферації, ангиогенезу, пошкодження та репарації ДНК дає можливість контролювати терапевтичну ефективність, виявляти зміни біології пухлини, які можуть передувати зменшенню фізичного розміру і, одночасно, дозволяють вивчати інтратуморологічну гетерогенність. Візуалізація розповсюдження клітин давно є метою досліджень ядерної медицини, і більша частина зусиль зосереджена саме на радіолігандах синтезу ДНК. Було запропоновано декілька агентів для ПЕТ-зображень синтезу ДНК, включаючи 18F-фторотимідин (ФТ), 76Br-бромодейоксиуридин, 11C-тимідин і похідні деокси-18F-фтороарабінофуранозилу, такі як 18F-ФАУ, 18F-ФМАУ, 18F-ФБАУ і 18F-ФІАУ. Серед усіх цих випромінювачів, переважно випробуваних в клінічних дослідженнях, ФТ виявився найперспективнішим ПЕТ-маркером [19]. Деякі автори показують потенційну корисність ФТ-ПЕТ-візуалізації в контексті раннього моніторингу терапевтичної відповіді на неoad'ювантну хіміотерапію та формування терапевтичної стратегії [26]. Тимідин є єдиним нуклеотидом, що включений у ДНК, тому більшість маркерів проліферації зосереджені переважно на аналогах тимідину. 2-11C-тимідин був одним з перших зразків проліферації. Перспективні результати було отримано в ранніх дослідженнях, проте цей ліганд не знайшов широкого застосування через короткий період напіввиведення 11C, його швидкий метаболізм та складний аналіз моделювання. 1-(29-деокс-у-29-фтор-б-D-арабінофуранозил) тимін (ФМАУ) – це інший аналог тимідину, який був розроблений для використання у ПЕТ-візуалізації. На сучасному етапі, як ліганди проліферації, також розробляються аналоги 18F-бензаміду [52]. Проте для оцінки попередніх результатів цих досліджень необхідні подальші клінічні дослідження, залучення більш чисельних груп населення.

$\alpha\beta3$ -інтегрин є рецептором ендотеліальних та пухлинних клітин, що надмірно експресується ангиогенним ендотелієм та пухлинними клітинами і відіграє значну роль в ангиогенезі РМЗ. Він є рецептором білків позаклітинної матриці з послідовністю трипептиду, що є по-

хідною аргінін-гліцин-аспарагінової кислоти (АГА), і, отже, АГА-пептиди зв'язуються переважно з інтегрином $\alpha\beta3$. Розвиток маркерів АГА із радіоактивним маркуванням було розпочато з 18F-галакто-АГА, що був першим маркером, який було застосовано при дослідженні у людей. З того часу було розроблено ряд інших радіологічних маркерів АГА-ПЕТ-візуалізації [включаючи 68Ga-1,4,7-триазаціклононан-1,4,7-трис (2-карбоксіетил метилфосфінова кислота (ТРАП)) - АГА 3 , 68Ga-1,4,7-триазаціклононан-1,4-біс (оцтова кислота) (НОДАГА) -АГА], що дозволило прицільно орієнтувати $\alpha\beta3$ -інтегрин [64]. Інші автори першими застосували 18F-Галакто-АГА-ПЕТ-візуалізацію при первинному та метастатичному РМЗ людини. Незважаючи на те, що їх опитування включало невелику групу пацієнтів (15), вони візуалізували всі інвазивні карциноми, метастази у регіонарні лімфатичні вузли. Віддалені метастази мали досить суттєві параметри ВСН, що красномовно характеризувало перспективність застосування даного радіомаркера в оцінці ангиогенезу або при плануванні $\alpha\beta3$ -цілеспрямованої терапії [12]. У 2016 р. група науковців [21] переглянула аспекти клінічного застосування радіоактивно позначених АГА пептидів для ПЕТ маркування інтегрину- $\alpha\beta3$ re, оптимізувала не лише процес виявлення злоякісних уражень, відбору пацієнтів для антиангиогенного лікування, а також моніторинг терапевтичної відповіді, що стало ефективним прогностичним інструментом в терапії хворих на РМЗ.

Ліганди гіпоксії в ПЕТ/КТ-візуалізації. Іншою важливою ознакою злоякісних захворювань є гіпоксія. Статус оксигенації та неоднорідність гіпоксії під час неінвазивної візуалізації, як правило, набувають важливого значення для оцінки терапевтичної відповіді у пацієнтів на РМЗ. Флюоромізонадазол (ФМІЗО), маркований Н-3 або F-18, було протестовано в 1989 році для клітин у стані гіпоксії [79]. Постійний розвиток нових РФП, таких як 18F-флюороетанідазол (ФЕТА), 18F-фторазомініканабінозид (ФАЗА) і 64Cu-діацетил-біс-N (4)-метилтіосемікарбазона (АТСМ), і проведення досліджень, що порівнюють їх точність, дають підстави для оптимізації результатів лікування. Однак, на сучасному етапі більшість цих досліджень є експериментальними або включають невеликі групи пацієнтів на РМЗ [8, 78].

Ліганди апоптозу в ПЕТ/КТ-візуалізації.

Апоптоз є нормальним, фізіологічним, генетично спрямованим процесом самознищення клітин. Він бере участь у етіології та патогенезі багатьох захворювань, включаючи рак. Крім того, індукований хіміотерапією апоптоз розглядається як показник реакції пухлини на терапію [46]. Анексін V – це людський білок з наномольною спорідненістю до фосфатидилсерину, що зв'язаний із клітинними мембранами, і є найпоширенішим кон'югатом для виявлення апоптозу за допомогою ПЕТ-візуалізації. Найбільш добре вивченим лігандом для вимірювання апоптозу є 18F-анексіна V, що синтезований у 2003 році [98]. З того часу було розроблено декілька 68Ga-мічених анкінічних сполук V, що включають 68Ga-ДОТА-магнетид-кон'югований Cys2-анелінін V і 68Ga-Дотамалеїмід-кон'югований Cys165-анексін V, які є альтернативою 18F через свої радіофізичні властивості [11]. Слід зазначити, що необхідними є подальші зусилля для створення радіолігандів з низькою молекулярною вагою, які включають 18F-мічену 2-(5-фтор-пентил)-2-метилмалонову кислоту з PS-зв'язувальними пептидами і дрібними молекулами і спрямовані на утворення колапсу мітохондріальних мембранних потенціалів, що є відмінною рисою ініціативної фази апоптозу [62, 70]. Інші дослідники в своїх роботах спостерігали збільшення поглинання 18F-ФДГ у пацієнтів після гормональної терапії, призначеної для ЕР-позитивного РМЗ [69].

Метаболічні маркери в ПЕТ/КТ-візуалізації. Підвищення активності холіну (триметил-2-гідроксietiламонію) та холінкинази (ХК) у новоутвореннях стало підставою для розробки випромінювачів-аналогів мічених холіном. За даними літератури, на сучасному етапі синтезувано та вивчено ряд холінових аналогів, а саме, 18F-фторхолін (фторметил-диметил-2-гідроксietiламоній) (ФХ), 18F-фторметилметилэтил-2-гідроксietiламоній (ФМЕХ), 18F-фторетилдиметил-2-гідроксietiламоній (ФЕХ) та 18F-фторпропіл-диметил-2-гідроксietiламоній (ФПХ) [29, 53, 87].

Майбутні напрямки. Останнім часом розроблено систему ПЕТ-зображень, що призначена виключно для візуалізації молочних залоз. Позитронно-емісійні маммографи (ПЕМ) – це нове спеціальне обладнання, що призначене для візуалізації молочних залоз, яке спроможне оцінювати патологічні ураження завдя-

ки зменшеній відстані між груддю пацієнта та пластинами детекції, і, отже, має більш високу роздільну здатність [77]. ПЕМ обладнано двома паралельними фотонними детекторами у конфігурації, що схожа на маммографічні компресори. Як органоспецифічний інструмент, він може забезпечити високу просторову роздільну здатність візуалізації. У початкових дослідженнях чутливість ПЕМ становила близько 90 % [35]. Застосування ПЕМ в клінічній практиці обмежене, однак, згідно з даними метааналізу [17], 18F-ФДГ-ПЕТ є дуже чутливим та специфічним інструментом оцінки підозрілих уражень молочної залози; його діагностична інформативність перевершує ефективність традиційних маммографічних та ультразвукових знімків при візуалізації інвазивного РМЗ [17]. Поєднання морфологічних даних високої роздільної здатності МРТ з функціональними даними, які отримано за допомогою ПЕТ-візуалізації в інтегрованих системах ПЕТ/МРТ, спрямоване на подолання цих обмежень [57, 89]. Отримання за рахунок ПЕТ-візуалізації функціональної інформації про злоякісний процес, а також оцінка статусу пухлинного вузла у поєднанні з анатомічною локалізацією, яка визначена за допомогою МРТ, роблять ПЕТ/МРТ ефективним діагностичним інструментом для оцінки як первинного, так і рецидивуючого РМЗ. В даний час ПЕМ і ПЕТ/МРТ молочних залоз переважно виконуються за допомогою 18F-ФДГ. Проте на сучасному етапі розробляються специфічні радіомаркери, які дозволять здійснювати цілеспрямовану молекулярну томографію пацієнтів на РМЗ [15].

Висновки

Попередній аналіз доступних маркерів ПЕТ показує складність та неоднорідність застосування молекулярних лігандів у хворих на РМЗ. 18F-ФДГ залишається оптимальним РФП для ПЕТ-візуалізації РМЗ не тільки завдяки високій діагностичній інформативності при виявленні первинного та метастатичного уражень, а й можливості застосування постійного моніторингу параметрів ВСН, гістологічних та імуногістохімічних факторів, які дають змогу оцінити агресивність і прогноз РМЗ. Для постановки диференційованого діагнозу, моніторингу пацієнтів, а також для оптимізації

терапевтичної тактики необхідно узгоджувати застосування методів ПЕТ-візуалізації з критичними біологічними та патологічними станами, що включають експресію ER, PR та HER2, ангиогенез, гіпоксію, апоптоз та метаболічні зміни в мікрогенії пухлин молочних залоз. Слід зазначити, що вкрай необхідним є подальше проведення клінічних досліджень з метою підвищення специфічності радіолігандів, оптимізації їх фармакокінетики та порівняння властивостей індикаторів для визначення їх ролі в діагностиці різних молекулярних підтипів РМЗ [48].

Література

1. Король П. О. Концепция сторожевых лимфатических узлов: современная модель ядерной медицины / П. О. Король // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 2. – С. 84-95.
2. Король П. О. Сучасні напрямки променевої діагностики хворих із патологією кісток стоп і гомілковостопних суглобів / П. О. Король, М. М. Ткаченко // Травма. – 2018. – Том. 19. – С. 54-61.
3. Ткаченко М. М. Роль трьохфазової остеосцинтиграфії при ендопротезуванні кульшових та колінних суглобів учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній станції / М. М. Ткаченко, П. О. Король // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. – 2017. – Вип. 22. – С. 476-483.
4. Adejolu M. False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT / M. Adejolu, L. Huo, E. Rohren [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2012. – Vol. 198, № 3. – P. 304-314.
5. Aide N. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies / N. Aide, C. Lasnon, P. Veit-Haibach [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44, Suppl 1. – P. 17-31.
6. Arpino G. Adenoid cystic carcinoma of the breast / G. Arpino, G.M. Clark, S. Mohsin [et al.] // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P. 2119-2127.
7. Avril N. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations / N. Avril, C.A. Rosi, M. Schelling [et al.] // J Clin Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 3495-3502.
8. Barthel H. In vivo evaluation of [18F] fluoroetanidazole as a new marker for imaging tumor hypoxia with positron emission tomography / H. Barthel, H. Wilson, D.R. Collingridge [et al.] // Br J Cancer. – 2004. – Vol. 90, № 11. – P. 2232-2242.
9. Basu S. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization / S. Basu, W. Chen, J. Tchou [et al.] // Cancer. – 2008. – Vol. 112, № 5. – P. 995-1000.
10. Baum R. P. Molecular imaging of HER2-expressing malignant tumors in breast cancer patients using synthetic 111In- or 68Ga-labeled affibody molecules / R. P. Baum, V. Prasad, D. Müller [et al.] // J Nucl Med. – 2010. – Vol. 51, №6. – P. 892-897.
11. Bauwens M. Site-specific 68Ga-labeled Annexin A5 as a PET imaging agent for apoptosis / M. Bauwens, M. De Saint-Hubert, E. Devos [et al.] // Nucl Med Biol. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 381-392.
12. Beer A. J. Patterns of alphavbeta3 expression in primary and metastatic human breast cancer as shown by 18F-Galacto-RGD PET / A. J. Beer, M. Niemeyer, J. Carlsen [et al.] // J Nucl Med. – 2008. – Vol. 49, № 2. – P. 255-259.
13. Beylertgil V. Pilot study of 68Ga-DOTA-F(ab')2-trastuzumab in patients with breast cancer / V. Beylertgil, P. G. Morris, P. M. Smith-Jones [et al.] // Nucl Med Commun. – 2013. – Vol. 34, № 12. – P. 157-1165.
14. Bitencourt A. G. V. Correlation between PET/CT results and histological and immunohistochemical findings in breast carcinomas / A. G. V. Bitencourt, E. N. P. Lima, R. Chojniak [et al.] // Radiol Bras. – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 67-73.
15. Blankenberg F. G. Imaging the molecular signatures of apoptosis and injury with radiolabeled annexin V / F. G. Blankenberg // Proc Am Thorac Soc. – 2009. – Vol. 6, № 5. – P. 469-476.
16. Buck A. K. Biological characterisation of breast cancer by means of PET / A. K. Buck, H. Schirrmeister, T. Mattfeldt [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2004. – Vol. 31, Suppl 1. – P. 80-87.
17. Caldarella C. Diagnostic performance of dedicated positron emission mammography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in women with suspicious breast lesions: a meta-analysis / C.

Caldarella, G. Treglia, A. Giordano // *Clin Breast Cancer*. – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 241-248.

18. Cardoso F. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer / F. Cardoso, L. J. van't Veer, J. Bogaerts [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375, P. 717-729.

19. Cervino A. R. Molecular pathways and molecular imaging in breast cancer: an update / A. R. Cervino, M. Burei, L. Mansi [et al.] // *Nucl Med Biol*. – 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 581-591.

20. Chan S. R. Longitudinal noninvasive imaging of progesterone receptor as a predictive biomarker of tumor responsiveness to estrogen deprivation therapy / S.R. Chan, Fowler AM, Allen JA et al *Clin Cancer Res*. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 1063-1070.

21. Chen H. Clinical application of radiolabeled RGD peptides for PET imaging of integrin $\alpha\beta3$ / H. Chen, G. Niu, H. Wu [et al.] *Theranostics*. – Vol 6, № 1. – P. 78-92.

22. Choi B.B. Diffusion-weighted imaging and FDG PET/CT: predicting the prognoses with apparent diffusion coefficient values and maximum standardized uptake values in patients with invasive ductal carcinoma / B. B. Choi, S. H. Kim, B. J. Kang [et al.] / *World J Surg Oncol*. – 2012. – Vol. 10. – P. 126.

23. Cochet A. Evaluation of breast tumor blood flow with dynamic first-pass 18F-FDG PET/CT: comparison with angiogenesis markers and prognostic factors / A. Cochet, S. Pigeonnat, B. Khoury [et al.] // *J Nucl Med*. – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 512-520.

24. Cokmert S. The maximum standardized uptake value of metastatic site in 18 F-FDG PET/CT predicts molecular subtypes and survival in metastatic breast cancer: an Izmir oncology group study / S. Cokmert, O. Tanriverdi, I. Karapolat [et al.] // *JBU-ON*. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 1410-1418.

25. Crippa F. 18F-FLT PET/CT as an imaging tool for early prediction of pathological response in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a pilot study / F. Crippa, R. Agresti, M. Sandri [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2015. – Vol. 42, № 6. – P. 818-830.

26. Crippa F. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation / F. Crippa, E. Seregni, R. Agresti [et al.] // *Eur J Nucl Med*. – 1998. – Vol. 25, № 10. – P. 1429-1434.

27. David Groheux Hatt M. 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 / M. David Groheux Hatt, E. Hindié // *Cancer*. – Vol. 119, № 11. – P. 1960-1968.

28. de Ajambuja E. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12155 patients / E. de Ajambuja, F. Cardoso, G. de Castro [et al.] // *Br J Cancer*. – Vol. 96, №10. – P. 1504-1513.

29. De Grado T.R. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers / T. R. De Grado, S. W. Baldwin, S. Wang [et al.] // *J Nucl Med*. – 2001. – Vol. 42, № 12. – P. 1805-1814.

30. Dehdashti F. Assessment of progesterone receptors in breast carcinoma by PET with 21-18F-fluoro-16 α ,17 α -[(R)-(1'- α -furylmethylidene)dioxy]-19-norpregn-4-ene-3,20-dione / F. Dehdashti, R. Laforest, F. Gao [et al.] // *J Nucl Med*. – 2012. – Vol. 53, № 3. – P. 363-370.

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

32. Diab S. G. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas / S. G. Diab, G. M. Clark, C. K. Osborne [et al.] // *JCO*. – 1999. – Vol. 17. – P. 1442-1448.

33. Ekmekcioglu O. Correlation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake with histopathological prognostic factors in breast carcinoma / O. Ekmekcioglu, A. Aliyev // *Nucl Med Commun*. – 2013. – Vol. 34, № 11. – P. 1055-1067.

34. Elston E.W. Method for grading breast cancer / E. W. Elston, I. O. Ellis // *J Clin Pathol*. – 1993. – Vol. 46, № 2. – P.189-190.

35. Eo J. S. Imaging sensitivity of dedicated positron emission mammography in relation to tumor size / J. S. Eo, I. K. Chun, J. C. Paeng [et al.] // *Breast*. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 66-71.

36. Escalona S. A systematic review of FDG-PET in breast cancer / S. Escalona, J. A. Blasco, M. M. Reza [et al.] // *Med Oncol*. – 2010. – Vol. 27. – P. 114-129.

37. Gebhart G. 18F-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. Gámez, E. Holmes [et al.] // *J Nucl Med.* – 2013. – Vol. 54, № 11. – P. 1862-1868.

38. Gil-Rendo A. Association between [18F] fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer / A. Gil-Rendo, F. Martinez-Regueira, G. Zornoza [et al.] // *Br JSurg.* – 2009. – Vol. 96, № 2. – P. 166-170.

39. Goldstein R. Developments in single photon emission computed tomography and PET-based HER2 molecular imaging for breast cancer / R. Goldstein, J. Sosabowski, K. Vigor [et al.] // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 359-373.

40. Groheux D. 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.* – Vol. 109, № 5. – P. 1157-1164.

41. Henry K. E. Noninvasive⁸⁹Zr-transferrin PET shows improved tumor targeting compared with¹⁸F-FDG PET in MYC-overexpressing human triple negative breast cancer / K. E. Henry, T. R. Dilling, D. Abdel-Atti [et al.] // *J Nucl Med.* – 2018. – Vol. 59. – P. 51-57.

42. Henry K. E. Human epidermal growth factor receptor 2-targeted PET/single-photon emission computed tomography imaging of breast Cancer: noninvasive measurement of a biomarker integral to tumor treatment and prognosis / K. E. Henry, G. A. Ulaner, J. S. Lewis // *PET Clin.* – 2017. – Vol. 12. – № 3. – P. 269-288.

43. Heudel P. Value of PET-FDG in primary breast cancer based on histopathological and immunohistochemical prognostic factors / P. Heudel, S. Cimarelli, A. Montella [et al.] // *Int Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 15, № 6. – P. 588-593.

44. Higuchi T. Prognostic significance of preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT for breast cancer subtypes / T. Higuchi, A. Nishimukai, H. Ozawa H [et al.] // *Breast.* – 2016. – Vol. 30. – P. 5-12.

45. Hodi Z. The reliability of assessment of oestrogen receptor expression on needle core biopsy specimens of invasive carcinomas of the breast / Z. Hodi, J. Chakrabarti, A.H. [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2007. – Vol. 60, № 3. – P. 299-302.

46. Hu S. Longitudinal PET imaging of doxorubicin-induced cell death with ¹⁸F-Annexin V. / S. Hu, D. O. Kiesewetter, L. Zhu [et al.] // *Mol Imaging Biol.* – 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 762-770.

47. Iakovou I. P. Nuclear medicine in diagnosis of breast cancer / I. P. Iakovou, E. Giannoula // *Hell J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 17,– № 3. – P. 221-227.

48. Iakovou I. P. Positron emission tomography in breast cancer:¹⁸F- FDG and other radiopharmaceuticals / I. P. Iakovou, E. Giannoula, A. Gkantaifi [et al.] // *European Journal of Hybrid Imaging.* – 2018. – Vol. 2. – P. 2-20.

49. Jung N. Y. Associations between the standardized uptake value of (¹⁸F)-FDG PET/CT and the prognostic factors of invasive lobular carcinoma: in comparison with invasive ductal carcinoma / N. Y. Jung, S. H. Kim, B. B. Choi [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 113.

50. Kadoya T. Role of maximum standardized uptake value in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts malignancy grade and prognosis of operable breast cancer: a multi-institute study / T. Kadoya, K. Aogi, S. Kiyoto [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 141. – P. 269-275.

51. Karantanis D. Sources and resources for oncologists to help answer the question: isPET/CT appropriate for my patient? / D. Karantanis, M. Allen-Auerbach, J. Czernin // *Hell J Nucl Med.* – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 2-8.

52. Kenny L. The use of novel PET tracers to image breast Cancer biologic processes such as proliferation, DNA damage and repair, and angiogenesis / L. Kenny // *J Nucl Med.* – 2016. – Vol. 57. – Suppl 1. – P. 89-95.

53. Kenny L. M. Reproducibility of [¹¹C] choline-positron emission tomography and effect of trastuzumab / L. M. Kenny, K. B. Contractor, R. Hinz [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16, № 16. – P. 4236-4245.

54. Kitajima K. Association between¹⁸F-FDG uptake and molecular subtype of breast cancer / K. Kitajima, K. Fukushima, Y. Miyoshi [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Vol. 42. – P. 1371-1377.

55. Koo H. R. ¹⁸F-FDG uptake in breast cancer correlates with immunohistochemically defined subtypes / H. R. Koo, J. S. Park, K. W. Kang [et al.] // *Eur Radiol.* – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 610-618.

56. Koolen B. B. Evaluating heterogeneity of primary tumor (¹⁸F)-FDG uptake in breast cancer with a dedicated breast PET (MAMMI): a feasibility study based on correlation with PET/CT / B. B. Koolen, S. Vidal-Sicart, J. M. Benlloch Baviera [et al.] // *Nucl Med Commun.* – 2014. – Vol. 35, № 5. – P. 446-452.

57. Koolen B. B. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy / B. B. Koolen, M.J. Vrancken Peeters // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2012. – Vol. 39, № 12. – P. 1830-1838.
58. Kumar R. False-negative and false-positive results in FDG-PET and PET/CT in breast Cancer / R. Kumar, N. Rani, C. Patel [et al.] // *PET Clin*. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 289-298.
59. Lavyssière R. Positron emission tomography (PET) and breast cancer in clinical practice / R. Lavyssière, A. E. Cabée, J. E. Filmont // *Eur J Radiol*. – 2009. – Vol. 69, № 1. – P. 50-58.
60. Li C. I. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer / C. I. Li, D. J. Uribe, J. R. Daling // *Br J Cancer*. – 2005. – Vol. 93. – P. 1046-1052.
61. Linden H. M. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer / H. M. Linden, S. A. Stekhova, J. M. Link // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol. 24, № 18. – P. 2793-2799.
62. Madar J. Detection and quantification of the evolution dynamics of apoptosis using the PET voltage sensor 18F-fluorobenzyl triphenyl phosphonium / J. Madar, Y. Huang // *J Nucl Med*. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 774-780.
63. Magometschnigg H. F. Molecular imaging for the characterization of breast tumors / H. F. Magometschnigg, T. Helbich, P. Brader [et al.] // *Expert Rev Anticancer Ther*. – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 711-722.
64. Mankoff D. A. Tumor-specific positron emission tomography imaging in patients: [18F] fluorodeoxyglucose and beyond / D. A. Mankoff, J. F. Eary, J. M. Link [et al.] // *ClinCancerRes*. – 2007. – Vol. 13, № 12. – P. 3460-3469.
65. Mavi A. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions / A. Mavi, T. F. Cermik, M. Urhan [et al.] // *J Nucl Med*. – 2007. – Vol. 48. – P. 1266-1272.
66. McVeigh T. P. The impact of Oncotype DX testing in breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral Centre / T. P. McVeigh, L. M. Hughes, N. Miller [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2014. – Vol. 50, № 16. – P. 2763-2770.
67. Mintun M. A. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors / M. A. Mintun, M. J. Welch, B. A. Siegel [et al.] // *Radiology*. – 1988. – Vol. 169, № 1. – P. 45-48.
68. Miyake K. K. Journal Club: diagnostic value of (18)F-FDG PET/CT and MRI in predicting the clinicopathologic subtypes of invasive breast cancer / K. K. Miyake, Y. Nakamoto, S. Kanao [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 2014. – Vol. 203, № 2. – P. 272-279.
69. Mortimer J. E. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer / J. E. Mortimer, F. Dehdashti, B. A. Siegel // *J Clin Oncol*. – 2001. – Vol. 19, № 11. – P. 2797-2803.
70. Niu G. Apoptosis imaging: beyond annexin V. / G. Niu, X. J. Chen // *Nucl Med*. – 2010. – Vol. 51, № 11. – P. 1659-1662.
71. Ohara M. Role of FDG-PET/CT in evaluating 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, № 5. – P. 958-963.
72. Osborne J. R. 18-FDG PET of locally invasive breast Cancer and Association of Estrogen Receptor Status with standardized uptake value: microarray and Immunohistochemical analysis / J. R. Osborne, E. Port, M. Gonen [et al.] // *J Nucl Med*. – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 543-550.
73. Oude Munnink T. H. Considerations on absence of ⁶⁸Ga-DOTA-F(ab')₂-trastuzumab tracer uptake in HER2-overexpressing tumor lesions / T. H. Oude Munnink, A. H. Brouwers, E. G. de Vries // *Nucl Med Commun*. – 2014. – Vol. 35, № 7. – P. 785-786.
74. Perou C. M. Molecular portraits of human breast tumors / C. M. Perou, T. Sorlie, M. B. Eisen [et al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 406. – P. 747-752.
75. Peterson L. M. Factors influencing the uptake of 18F-fluoroestradiol in patients with estrogen receptor positive breast cancer / L. M. Peterson, B. F. Kurland, J. M. Link [et al.] // *Nucl Med Biol*. – 2011. – Vol. 38, № 7. – P. 969-978.
76. Peterson L. M. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and 18F-fluoroestradiol / L. M. Peterson, D. A. Mankoff, T. Lawton [et al.] // *J Nucl Med*. – 2008. – Vol. 49, № 3. – P. 367-374.
77. Pinker K. Molecular imaging in breast Cancer - potential future aspects / K. Pinker, W. Bogner, S. Gruber [et al.] // *Breast Care (Basel)*. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 110-119.
78. Rajendran J. G. Imaging hypoxia and angiogenesis in tumors / J. G. Rajendran // *Radiol Clin N Am*. – 2005. – Vol. 43, № 1. – P. 169-187.

79. Rasey J. S. Radiolabelled fluoromisonidazole as an imaging agent for tumor hypoxia / J. S. Rasey, W. J. Koh, J. R. Grierson [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1989. – Vol. 17, № 5. – P. 985–991.
80. Ravdin P. M. Compute program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer / P. M. Ravdin, L. A. Siminoff, G. J. Davis [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 980-991.
81. Riegger C. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients / C. Riegger, J. Herrmann, J. Nagarajah [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2012. – Vol. 39, № 5. – P. 852-863.
82. Sanli Y. Increased FDG uptake in breast cancer is associated with prognostic factors / Y. Sanli // *Ann Nucl Med.* – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 345-350.
83. Schillaci O. Use of dual-point fluorodeoxyglucose imaging to enhance sensitivity and specificity / O. Schillaci // *Semin Nucl Med.* – 2012. – Vol. 42, № 4. – P. 267-280.
84. Shimoda W. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast Cancer / W. Shimoda, M. Hayashi, K. Murakami [et al.] // *Breast Cancer.* – 2007. – Vol. 14, №3. – P.260-268.
85. Soerjomataram I. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer / I. Soerjomataram, M. W. J. Louwman, J. G. Ribot [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2008. – Vol. 107, № 3. – P. 309-330.
86. Sörensen J. First-in-human molecular imaging of HER2 expression in breast cancer metastases using the ¹¹¹In-ABY-025 affibody molecule / J. Sörensen, D. Sandberg, M. Sandström [et al.] // *J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 55, № 5. – P. 730-735.
87. Tateishi U. Comparative study of the value of dual tracer PET/CT in evaluating breast cancer / U. Tateishi, T. Terauchi, S. Akashi-Tanaka [et al.] // *Cancer Sci.* – 2012. – Vol. 103, № 9. – P. 1701-1707.
88. Tchou J. Degree of tumor FDG uptake correlates with proliferation index in triple negative breast cancer / J. Tchou, S. S. Sonnad, M. R. Bergey [et al.] // *Mol Imaging Biol.* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 657-662.
89. Teixeira S. C. Evaluation of a hanging-breast PET system for primary tumor visualization in patients with stage I-III breast Cancer: comparison with standard PET/CT / S. C. Teixeira, J. F. Rebolleda, B. B. Koolen [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2016. – Vol. 206, № 6. – P. 1307-1314.
90. Tolmachev V. A HER2-binding Affibody molecule labelled with ⁶⁸Ga for PET imaging: direct in vivo comparison with the ¹¹¹In-labelled analogue / V. Tolmachev, I. Velikyan, M. Sandström [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2010. – Vol. 37, № 7. – P. 1356-1367.
91. Tural D. Is there any relation between PET-CT SUVmax value and prognostic factors in locally advanced breast cancer? / D. Tural, D. Kivrak Salim, H. Mutlu [et al.] // *JBUON.* – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 1282-1286.
92. Turner N. C. Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer / N. C. Turner, P. Neven, S. Loibl [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10087. – P. 2403-2414.
93. Ueda S. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positronemission tomography/computed tomography fusion imaging (¹⁸F-FDG PET/CT) in primary breast cancer / S. Ueda, H. Tsuda, H. Asakawa [et al.] // *Jpn J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 38, № 4. – P. 250-258.
94. van Kruchten M. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer / M. van Kruchten, E. G. de Vries, M. Brown [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. 465-475.
95. Weigelt B. Histological types of breast cancer: how special are they? / B. Weigelt, F. C. Geyer, J. S. Reis-Filho // *Mol Oncol.* – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 192-208.
96. Wolff A. C. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update / A. C. Wolff, M. E. Hammond, D. G. Hicks [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 3997-4014.
97. Zhang J. The maximum standardized uptake value of ¹⁸F-FDG PET scan to determine prognosis of hormone-receptor positive metastatic breast cancer / J. Zhang, Z. Jia, J. Ragaz [et al.] // *BMC Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 42.
98. Zijlstra S. Synthesis and evaluation of a ¹⁸F-labelled recombinant annexin-V derivative, for identification and quantification of apoptot-

ic cells with PET / S. Zijlstra, J. Gunawan, W. Burchert // Appl Radiat Isot. – 2003. – Vol. 58, № 2. – P. 201-207.

РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЕМИСІЙНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*П.О. Король, М.М. Ткаченко,
О.В. Щербіна*

В огляді розглянуто питання сучасних напрямків радіонуклідної діагностики, стадіювання, оцінки результатів радіонуклідної лігандної терапії, прогнозування та моніторингу раку молочної залози. Показано, що для постановки диференційованого діагнозу, моніторингу пацієнтів, а також для оптимізації терапевтичної тактики, необхідно узгоджувати застосування методів ПЕТ-візуалізації з критичними біологічними та патологічними станами, що включають експресію ER, PR та HER2, ангиогенез, гіпоксію, апоптоз та метаболічні зміни в мікрогенії пухлин молочної залози. Слід зазначити, що вкрай необхідним є подальше проведення клінічних досліджень з метою підвищення специфічності радіолігандів, оптимізації їх фармакокінетики та порівняння властивостей індикаторів для визначення їх ролі в діагностиці молекулярних підтипів раку молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, позитронно-емісійна томографія, радіофармацевт.

РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*П.А. Король, М.Н. Ткаченко,
О.В. Щербина*

В обзоре рассмотрены вопросы современных направлений радионуклидной диагностики, стадирования, оценки результатов радионуклидной лигандной терапии, прогнозиро-

вания и мониторинга рака молочной железы. Показано, что для постановки дифференцированного диагноза, мониторинга пациентов, а также для оптимизации терапевтической тактики необходимо согласовывать применение методов ПЭТ-визуализации с критическими биологическими и патологическими состояниями, включающими экспрессию ЭР, ПР и HER2, ангиогенез, гипоксию, апоптоз и метаболические изменения в микрогении опухолей молочных желез. Необходимо дальнейшее проведение клинических исследований с целью повышения специфичности радиолигандов, оптимизации их фармакокинетики и сравнения свойств индикаторов для определения их роли в диагностике различных молекулярных подтипов рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, позитронно-эмиссионная томография, радиофармацевт.

THE ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

*P.A. Korol, M.N. Tkachenko,
O.V. Shcherbina*

The review covers issues of modern trends in radionuclide diagnostics, staging, evaluation of the results of radionuclide ligand therapy, prediction and monitoring of breast cancer. It has been shown that for setting a differential diagnosis, monitoring patients, and also for optimizing therapeutic tactics, it is necessary to coordinate the use of PET imaging methods with critical biological and pathological conditions, including the expression of ER, PR and HER2, angiogenesis, hypoxia, apoptosis and metabolic changes in tumor microgenia mammary glands. Further clinical studies are needed to increase the specificity of radioligands, optimize their pharmacokinetics, and compare the properties of indicators to determine their role in the diagnosis of various molecular subtypes of breast cancer.

Key words: breast cancer, positron emission tomography, radiopharmaceutical.