

původní práce

Využití PET/CT a PET/MR s podáním ^{18}F -fluoroestradiolu v zobrazení karcinomu prsu

The use of PET/CT and PET/MRI with the application of ^{18}F -fluoroestradiol in the imaging of breast carcinoma

Jiří Ferda¹, Eva Ferdová¹, Táňa Baráková¹, Marika Looseová¹, Martina Odvody¹, Samuel Vokurka²

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN, Plzeň

Hlavní stanovisko práce

^{18}F -FES-PET je neinvazivní vyšetření, které umožňuje vizualizovat a detekovat nádorovou tkáň s expresí estrogenových receptorů v celém těle bez nutnosti biopsie.

SOUHRN

Ferda J, Ferdová E, Baráková T, Looseová M, Odvody M, Vokurka S. Využití PET/CT a PET/MR s podáním ^{18}F -fluoroestradiolu v zobrazení karcinomu prsu

Cíl: ^{18}F -fluoroestradiol je nové radiofarmakum, které lze použít při zobrazování karcinomu prsu, indikace v klinických postupech ještě nemají své pevné místo, proto je cílem studie posoudit klinický význam zobrazení karcinomu prsu estrogen-pozitivních receptorů (ER+) pomocí ^{18}F -fluoroestradiolu (^{18}F -FES) PET/CT nebo PET/MR z hlediska využití při rozhodnutí o léčbě. Studie se zabývá také volbou využití PET/CT nebo PET/MR ve stagingu a restagingu karcinomu prsu.

Metodika: U 40 pacientek s estrogen pozitivním karcinomem prsu bylo provedeno hybridní zobrazení s intravenózní aplikací ^{18}F -FES, ve 25 případech bylo použito PET/CT, v 15 případech PET/MR. Radiofarmakum bylo injekčně aplikováno v aktivitě 2,5 MBq/kg. U deseti pacientek byla jako restagingová metoda použito PET/MR, v pěti případech stagingu před operací bylo provedeno PET/MR s cíleným plným diagnostickým MR zobrazením prsu v proneční poloze s následným zobrazením trupu v poloze na zádech. Všechna vyšetření PET/MR byla provedena po aplikaci gadoliniové kontrastní látky, zobrazení zahrnovalo zobrazení mozku v T1 STARVIBE. PET/CT bylo provedeno kontinuální PET akvizicí následně po akvizici CT s intravenózním podáním jodované kontrastní látky, v pěti případech bylo provedeno ve stagingu, ve 20 případech v restagingu.

Výsledky: Nejdůležitějším výsledkem byla detekce ER+ metastáz při negativním výsledku

Major statement

^{18}F -FES-PET is a non-invasive examination that allows to visualize and detect tumor tissue with estrogen receptor expression throughout the body without the need for a biopsy.

SUMMARY

Ferda J, Ferdová E, Baráková T, Looseová M, Odvody M, Vokurka S. The use of PET/CT and PET/MRI with the application of ^{18}F -fluoroestradiol in the imaging of breast carcinoma

Aim. ^{18}F -fluoroestradiol is a novel radiopharmaceutical useful in the imaging of breast carcinoma, the indications in clinical scenarios are under development. The purpose of the study is to assess the clinical impact of the imaging of the breast carcinoma with estrogen-positive receptors (ER+) using ^{18}F -fluoroestradiol (^{18}F -FES) PET/CT or PET/MRI according to the treatment decision making. The study is concerned in the different preference of PET/CT and PET/MRI in the staging and restaging.

Methods. 40 patients with estrogen positive breast carcinoma underwent the hybrid imaging after intravenous application of ^{18}F -FES, in 25 cases it was used PET/CT, in 15 cases PET/MRI. The radiopharmaceutical was injected with the activity of 2,5 MBq/kg. In 10 patient, PET/MRI was used as restaging method, PET/MRI was performed in the 5 cases of the staging before surgery with targeted full diagnostic MRI imaging of the breast in prone position, followed by the trunk imaging in supine position. All PET/MRI were performed after application of the gadolinium contrast material, the imaging included brain imaging in T1 STARVIBE. PET/CT was performed using the continuous PET acquisition after CT with the intravenous administration of the iodinated contrast material, in 5 cases was performed in staging, in 20 cases in restaging.

Results. The most important information was detection of ER+ metastases when

Přijato: 31. 1. 2025

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
alej Svobody 80, 323 00 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem MZ ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a projektem COOPERATIO, basic sciences Univerzity Karlovy.

¹⁸F-FDG-PET (12krát) – včetně mozkových a jaterních metastáz, perzistující ER+ metastáz (7krát), staging onemocnění (10krát), ztráta ER (4krát) a negativní nález pro metastázy (2), při pěti vyšetřeních nebyly nalezeny žádné přidání informace.

Závěr: ¹⁸F-FES-PET poskytuje klinicky významné informace pro volbu léčebné strategie, ¹⁸F-FES-PET/MR je výhodné vyšetření při zaměření na zobrazení mozku a jater s možností prokázat anebo vyloučit metastázy v těchto orgánech.

Klíčová slova: pozitronová emisní tomografie, karcinom prsu, ¹⁸F-fluorestradiol.

¹⁸F-FDG-PET was negative (12×) – including brain and liver metastases, the persistent ER+ of the metastases (7×), staging of the disease (10×), the loss of the ER (4×) and the negative finding for metastases (2), no added information was found in 5 examinations.

Conclusion. ¹⁸F-FES-PET provided the important clinical information to treatment strategy, ¹⁸F-FES-PET/MRI improves the imaging of metastases in brain and liver.

Key words: positron emission tomography, breast carcinoma, ¹⁸F-fluorestradiol.

ÚVOD

Karcinom prsu zahrnuje široké rozpětí histologických typů, které se vzájemně liší mimo jiné také receptorovou výbavou – přítomností receptorů pro estrogeny, progesteron a také receptoru pro HER2/neu. Standardním postupem před zahájením rozhodování o terapii je stanovení kompletní histologické klasifikace morfologické, hormonálního statutu, Her2/neu exprese a dále stupně proliferační aktivity a nukleárního grade. Při terapii karcinomu prsu pak hraje významnou roli denzita estrogenových receptorů z důvodu možnosti použití antiestrogenních preparátů. Významnou vlastností tkáně karcinomu prsu je tedy přítomnost, nebo naopak ztráta hormonální dependence na stimulaci estrogeny, a to včetně heterogenity v prostoru a čase. Estrogenové receptory jsou typickou vlastností karcinomů prsu typu Luminal A a Luminal B, jejich přítomnost, respektive denzita pak určuje úroveň odpovědi na antiestrogenní terapii. V rozhodnutí, zda je dále třeba ve stagingu přistoupit k zobrazení hybridními metodami, musí být zvážena kompletní histologický nález a nález morfologický z nálezu mamografie a ultrasonografie spádových uzlin a klinický nález. Pokud jakýkoliv nález ukazuje na rizikovitost karcinomu, je namístě staging pomocí PET.

U karcinomu prsu mají hybridní zobrazení pomocí pozitronové emisní tomografie obecně dvě hlavní úlohy, staging u rizikových nádorů a dále restaging u onemocnění generalizovaných, a to včetně hodnocení účinků terapie. Nádory rizikovými jsou především nádory triple negativní, které se vyznačují negativitou estrogenových i progesteronových receptorů a také

negativitu receptoru pro HER2/neu – pro epidermální růstový faktor (EGFR) s tyrosin-kinázovou aktivitou, dále nádory všech kategorií s vysokou proliferační aktivitou a také nádory, které jsou v době diagnózy již v pokročilém stadiu s velikostí minimálně T3, případně T4. Jelikož triple negativní nádory a nádory s vysokou proliferační aktivitou mají obvykle vysokou glykolytickou aktivitu, je proto optimální zobrazení pomocí ¹⁸F-FDG. Hlavním ligandem estrogenových receptorů je estradiol, a protože v klinické praxi zobrazení pozitronovou emisní tomografií (PET) je v současnosti možné využít analogon estradiolu – ¹⁸F-fluorestradiol (¹⁸F-FES) (1), je možné stanovit také úroveň denzity estrogenových receptorů *in vivo*. Nádory, které mají přítomné estrogenové receptory (ER+), jsou nádory, které obvykle mají nižší úroveň proliferační aktivity a často je u nich méně vyjádřen Warburgův fenomén, tedy akcelerace glykolýzy. A protože u takových nádorů může selhávat zobrazení nádorové tkáně pomocí ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (¹⁸F-FDG), je použití tohoto radiofarmaka pro staging, případně restaging onemocnění velice limitováno. V klinické praxi mohou nastat dvě situace, kdy zobrazení pomocí ¹⁸F-FES může usnadnit rozhodnutí o dalším terapeutickém postupu (2, 3). U nádorů k terapii naivních je nádorová tkáň karcinomu s vysokou hustotou receptorů a nízkou proliferací doprovázena obvykle nízkou úrovní glykolýzy. Použití PET s podáním ¹⁸F-FES umožňuje zobrazení vlastního nádoru i metastáz, indikacemi je zobrazení lokálně tumoru a uzlinových metastáz v oblasti axily a hrudníku u méně pokročilých tumorů, nebo naopak u rizikových karcinomů, a to zejména těch, které dosahují T3 a T4 velikosti, pak

1a



1b

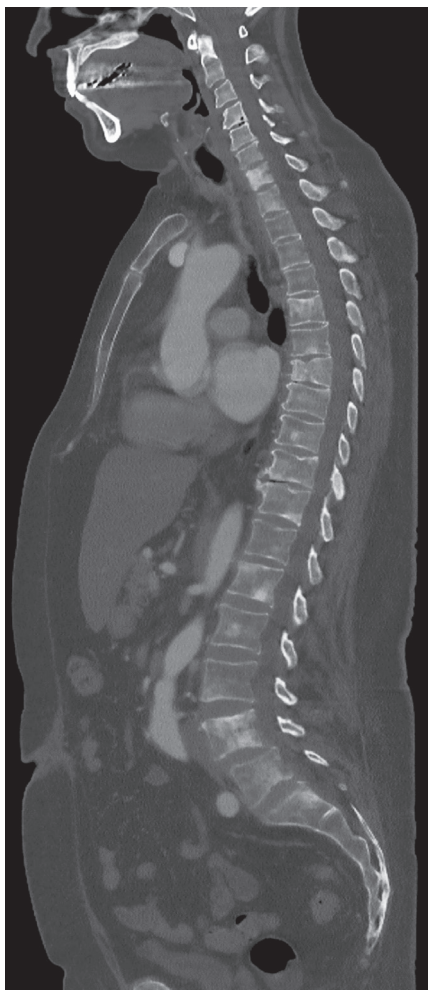


1

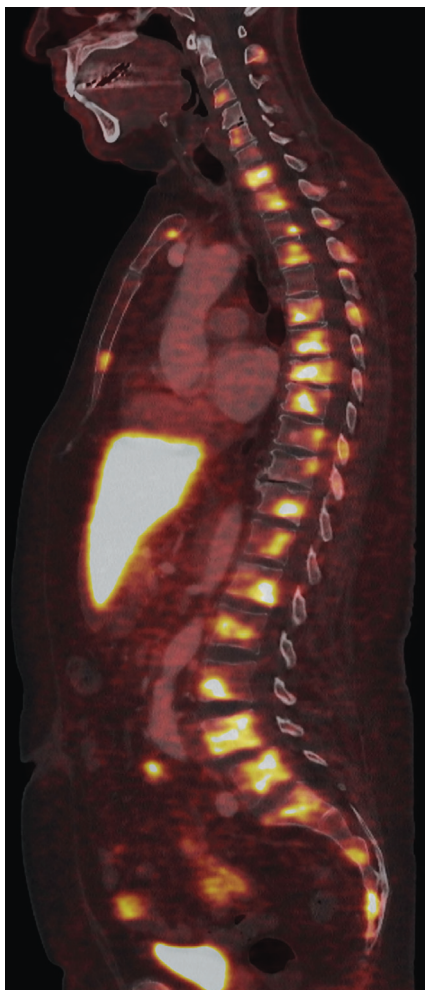
Restaging – celotělové zobrazení PET/CT s mnohočetnými metastázami, které vykazují heterogenitu denzity estradiolových receptorů, jedná se o dlouhodobě léčené onemocnění se vznikající rezistencí k antiestrogenní terapii: (a) MIP, MIP – jiné nastavení okna ukazuje biliární exkreci; (b) shodné zobrazení s 1a s nastavením okna tak, že je vidět biliární exkrece radiofarmaka; (c) sagitální MPR páteře v CT obraze; (d) sagitální fúze PET/CT; (e) sagitální PET obraz; (f) koronární fúze PET/CT ukazuje v pánevním skeletu vznikající rezistenci k antiestrogenní terapii; (g) zobrazení bederní páteře ve fúzi PET/CT; (h) axiální fúze PET/CT ukazuje metastázy ve skeletu hrudníku; (i) sagitální fúze PET/CT s metastázami

Restaging – whole-body PET/CT imaging with multiple metastases showing heterogeneity of estradiol receptor density, it is a long-term treated disease with emerging resistance to anti-estrogen therapy: (a) MIP, MIP – other window settings show biliary excretion; (b) identical image like 1a, the window settings show the biliary excretion of thradiopharmaceutical; (c) sagittal MPR of the spine in CT image; (d) sagittal PET/CT fusion; (e) sagittal PET image; (f) coronary fusion PET/CT shows emerging resistance to anti-estrogen therapy in the pelvic skeleton; (g) lumbar spine imaging in PET/CT fusion; (h) axial PET/CT fusion shows metastases in the chest skeleton; (i) sagittal fusion of PET/CT with metastases

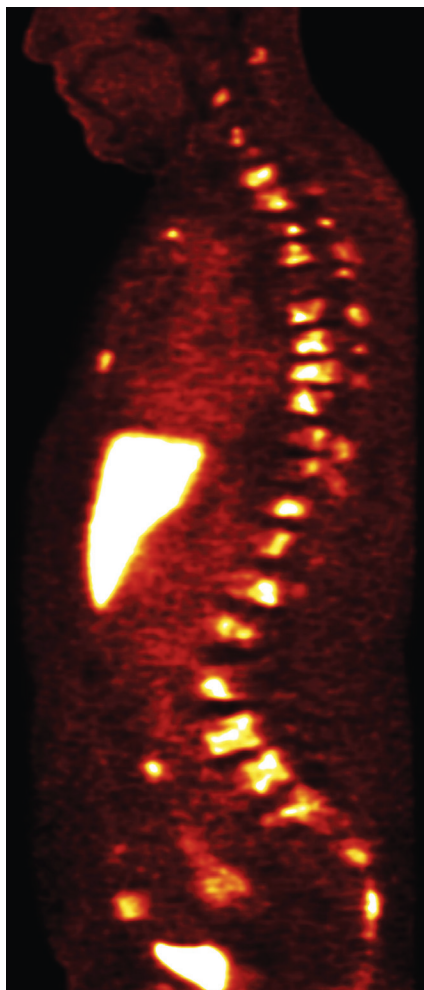
1c



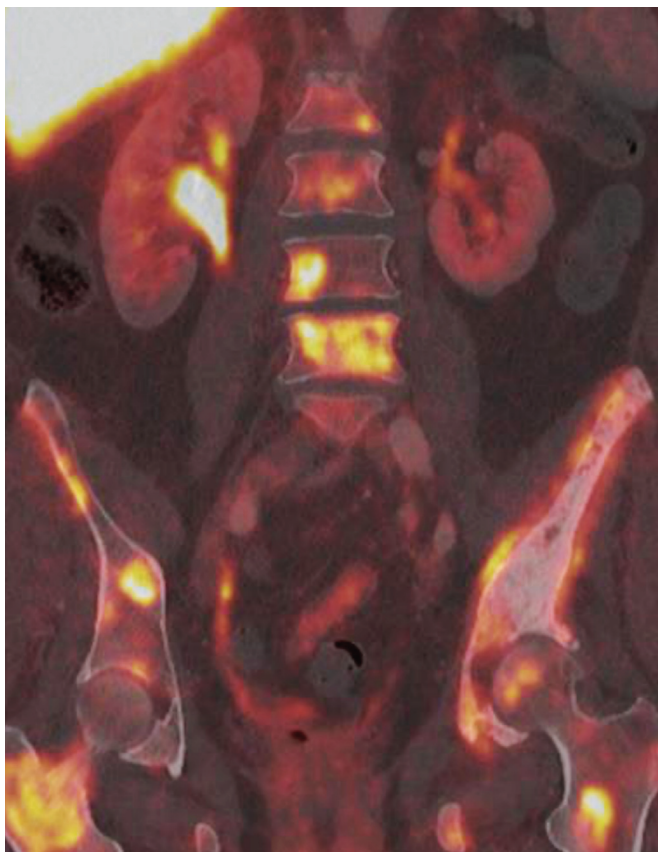
1d



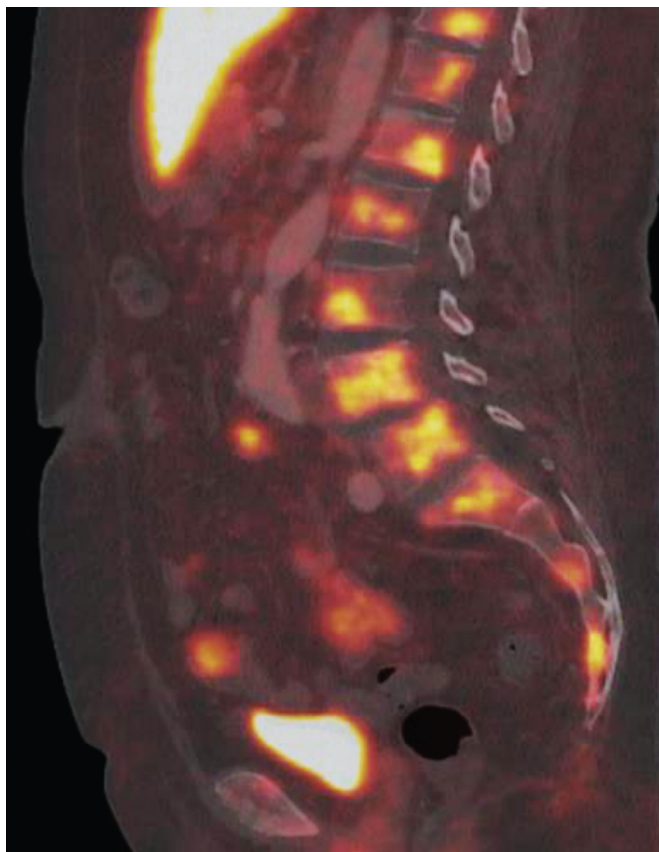
1e



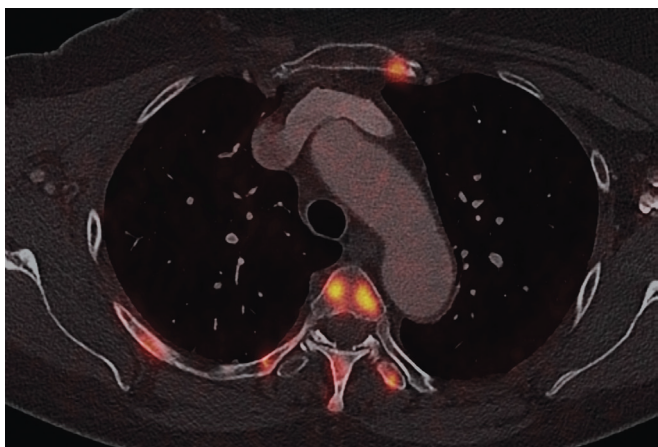
1f



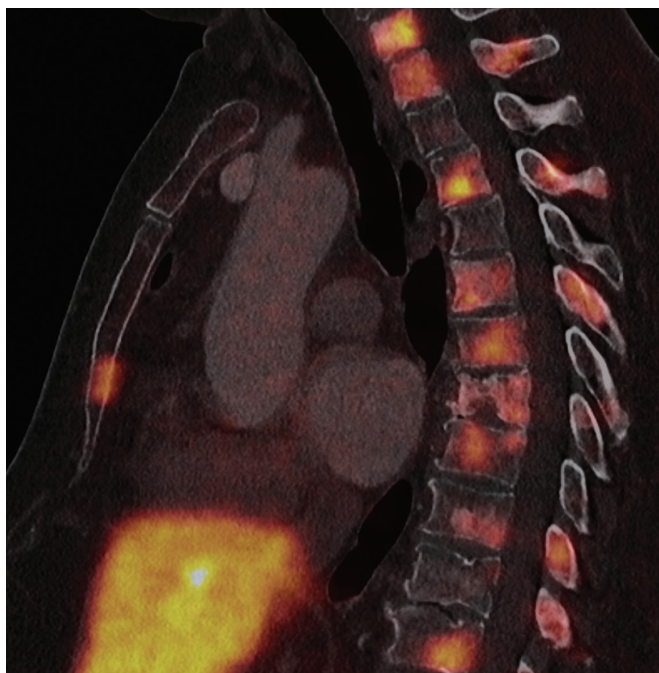
1g



1h



1i



celotělový staging onemocnění. Druhou zásadní indikací je získání informace o vznikající rezistenci nádorové tkáně při její dediferenciaci během dlouhodobé léčby. Průkaz přítomnosti nebo nepřítomnosti receptorů může být pak rozhodující při ukončení antiestrogenní léčby u nádorů (4). Takové nádory

typicky vykazují vysokou glykolytickou aktivitu a nízkou hustotu estrogenových receptorů. Ve sdělení se zaměřujeme na prezentaci diagnostického algoritmu ^{18}F -FES/PET a jeho zařazení do rutinní praxe diagnostického centra molekulární diagnostiky v komplexním onkologickém centru. Použití ^{18}F -FES bylo

schváleno Ministerstvem zdravotnictví České republiky v rámci specifického léčebného programu (podle § 49 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů).

2a

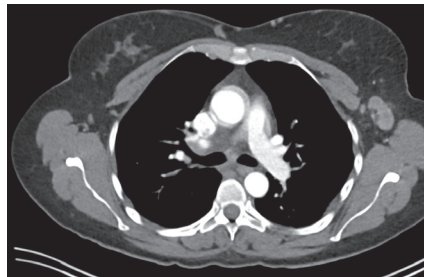


2

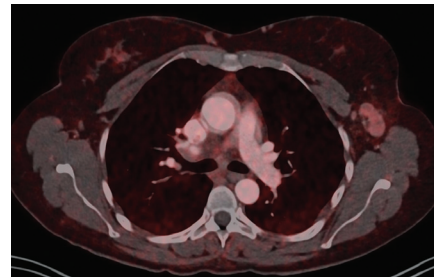
Staging pomocí PET/CT, histologicky 60 % estrogenových receptorů dle imunohistochemie: (a) MIP; (b) axiální CT ukazuje metastázy v uzlinách levé axily; (c) axiální fúze PET/CT prokazuje nízkou hustotu estrogenových receptorů v uzlině; (d) axiální CT v místě lokálně pokročilého karcinomu prsu; (e) fúze PET/CT ukazuje nízkou densitu estrogenových receptorů v primárním nádoru; (f) axiální CT metastázy v obratlovém těle bederní páteře; (g) relativně nízká densita estrogenových receptorů na obraze axiální fúze PET/CT

Staging by PET/CT, histologically 60% of estrogen receptors according to immunohistochemistry: (a) MIP; (b) axial CT shows metastases in the nodes of the left axilla; (c) axial fusion PET/CT shows low density of estrogen receptors in the node; (d) axial CT at the site of locally advanced breast cancer; (e) PET/CT fusion shows low density of estrogen receptors in the primary tumor; (f) axial CT metastases in the vertebral body of the lumbar spine; (g) relatively low density of estrogen receptors on the PET/CT axial fusion image

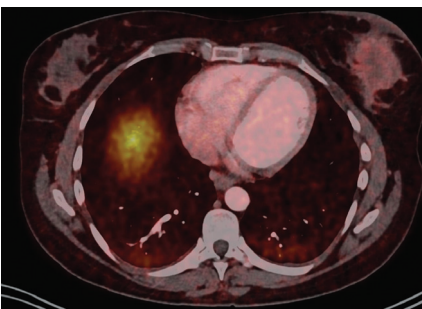
2b



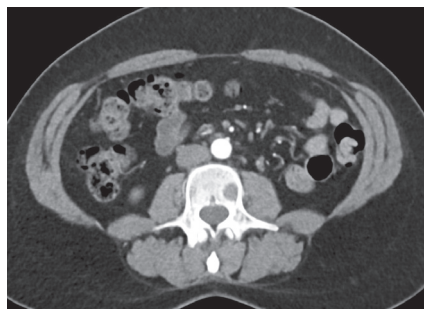
2c



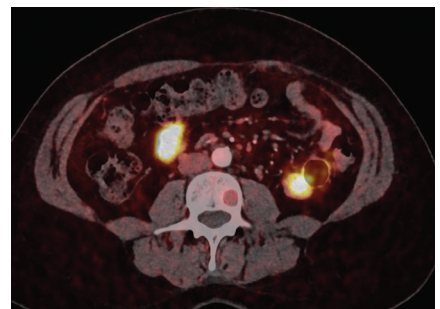
2d



2e



2f



METODIKA

Soubor

Provedli jsme zobrazení u 40 patientek s potvrzeným karcinomem prsu s imunohistochemicky prokázanou pozitivitou estrogenových receptorů s expresí 50 % a více. Patientky byly ve věkovém rozmezí 40–82 let s průměrem věku 64–65 let. U pěti nemocných se jednalo o lobulární invazivní karcinom, u 15 nemocných o duktální invazivní karcinom. U 15 nemocných jsme provedli vyšetření pomocí PET/MR (5krát staging, 10krát restaging) a u 25 nemocných pomocí PET/CT (5krát staging 20 restaging). U 12 žen bylo současně provedeno vyšetření i pomocí ^{18}F -FDG jako duální vyšetření s odstupem maximálně 2 týdnů mezi oběma vyšetřeními.

Podání radiofarmaka

^{18}F -FES (Radiomedic, Řež, ČR) aplikujeme intravenózně v dávce aktivity 2,5 MBq/kg a vyšetření provádíme po době akumulace 45–90 minut. Vyšetření objednávané v den dodávky radiofarmak v počtu tři až pět žen dle rozsahu zamýšleného vyšetření, aplikaci radiofarmaka provádíme na základě individuálně rozplněných dávek individualizovaných podle hmotnosti nemocných. Pořadí aplikací u pacientek je dáno také podle zvoleného typu vyšetření – PET/CT v rozsahu trupu a hlavy nebo celého těla anebo PET/MR a vzhledem k tomu, zda je prováděno cílené vyšetření prsu.

Zobrazovací algoritmus

Vyšetření PET/CT provádíme na přístroji Biograph Vision Edge UltraHD (Siemens Healthineers, Erlangen/Knoxville – Německo/USA – Tennessee). PET/CT provádíme u indikací pro na celotělová

zobrazení a se zaměřením na zobrazení sklerózy případných skeletálních metastáz. PET/CT provádíme také, pokud se jedná o nemocné v horším celkovém stavu, s dušností nebo bolestmi z důvodu skeletální metastatické nemoci. PET akvizici dat po aplikaci ^{18}F -FES provádíme shodným protokolem pro zobrazení jako po podání ^{18}F -FDG – s kontinuálním posunem stolu u PET/CT, obrazy rekonstruujeme u PET/CT pomocí techniky time-of-flight s funkcí point spread function a současně technikou kompenzace pohybu založenou na technice hlubokého učení. Vyšetření PET/CT provádíme po podání 80 ml kontrastní látky intravenózně (Ultravist 370, Bayer, Berlín, Německo).

U vyšetření méně pokročilých karcinomů se zaměřením na lokální staging preferujeme PET/MR, používáme Biograph mMRI (Siemens Healthineers (Erlangen, Německo)). PET/MR provádíme s cíleným zobrazením MR prsu i s ohledem na lokální staging

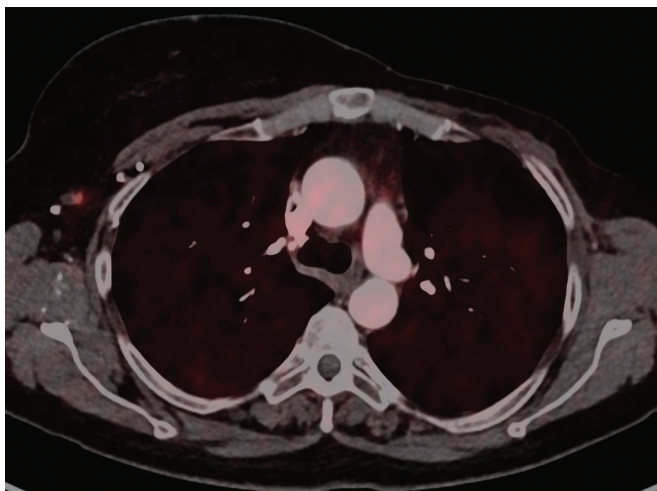
3a



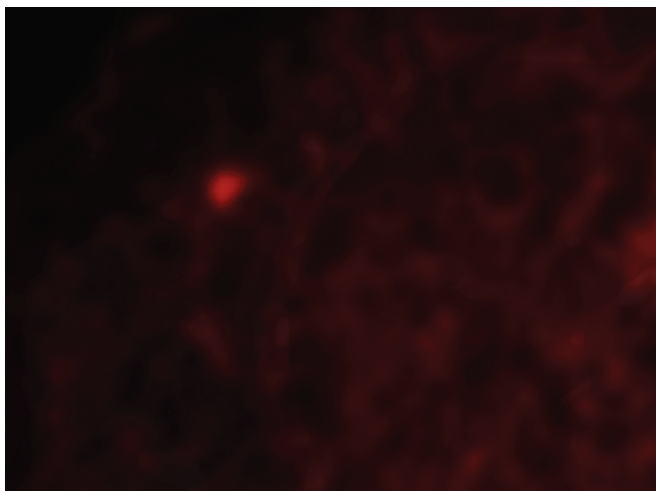
3 Restaging pomocí PET/CT, prokázána solitární mikrometastáza v kontralaterální axilární uzlině, nález ověřen histopatologicky po lymfadenektomii uzliny: (a) MIP; (b) axiální fúze PET/CT ukazuje akumulace radiofarmaka v uzlíku uvnitř uzliny, který se také sytí podanou kontrastní látkou; (c) zvětšený PET obraz; (d) zvětšený obraz fúze PET/CT; (e) zvětšený obraz CT

Restaging using PET/CT, solitary micrometastasis in the contralateral axillary node was demonstrated, the finding was verified histopathologically after lymphadenectomy of the lymph node: (a) MIP; (b) axial fusion PET/CT shows the accumulation of the radiopharmaceutical in the nodule inside the node, which is also saturated with the administered contrast agent; (c) enlarged PET image; (d) enlarged image of PET/CT fusion; (e) enlarged CT image

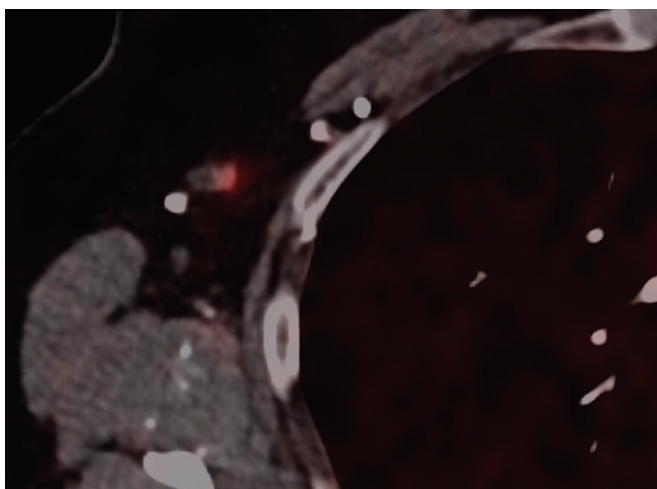
3b



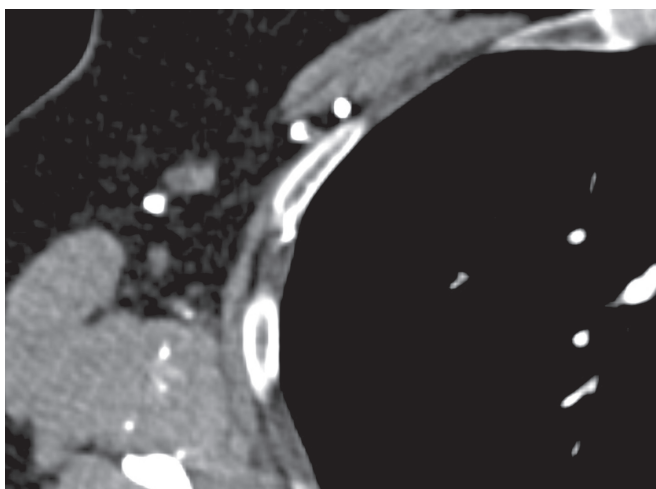
3c

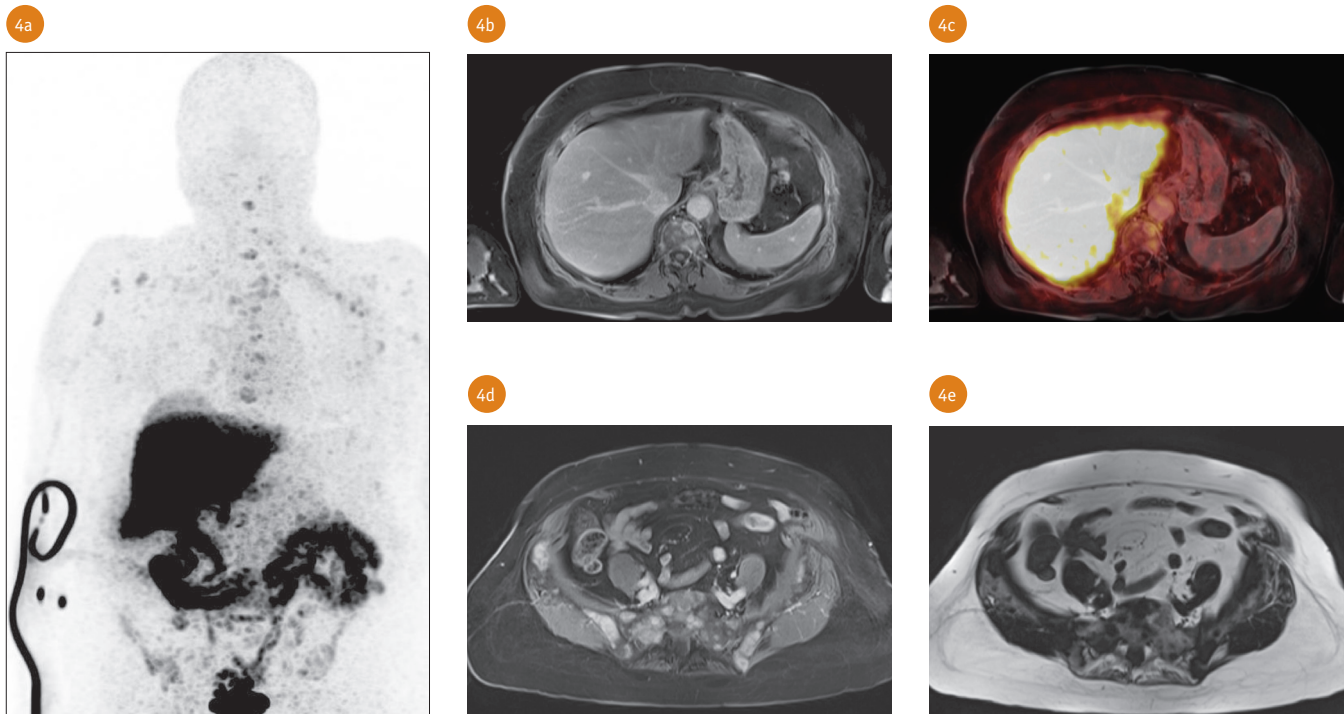


3d



3e





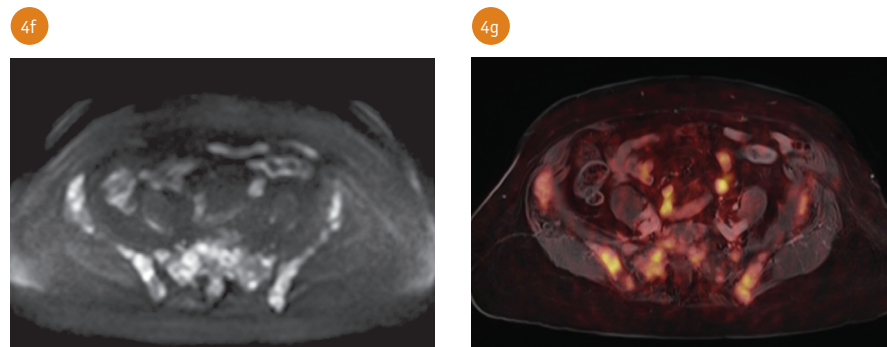
4 Restaging pomocí PET/MR zobrazení mnohočetných kostních metastáz:
(a) MIP; (b) axiální obraz VIBE T1 water v úrovni jater; (c) axiální obraz fúze PET/MR; (d) axiální obraz VIBE T1 water; (e) axiální obraz VIBE T1 fat; (f) axiální obraz DWI b faktor 400; (g) axiální obraz fúze PET/MR s použitím VIBE water

Restaging using PET/MRI imaging of multiple bone metastases: (a) MIP; (b) axial image of VIBE T1 water at the level of the liver; (c) axial image of PET/MRI fusion; (d) axial image of VIBE T1 water; (e) axial image of VIBE T1 fat; (f) axial image of DWI b factor 400; (g) axial image of PET/MRI fusion using VIBE water

onemocnění a/nebo v případě lobulárního karcinomu se zaměřením na multifokální nebo bilaterální postižení. PET/MR rovněž provádíme v případě nutnosti zobrazení mozkové tkáně k posouzení přítomnosti nebo vývoje intrakraniálního metastatického postižení. U PET/MR je akvizice dat technikou step-and-shoot s akvizicí dat v jedné poloze 4–5 minut podle doby trvání sekvence MR v případě celotělového vyšetření, v případě cíleného zobrazení prsu v poloze na břicho s dedikovanou MR cívkou po dobu 10 minut. Magnetickou rezonanci provádíme po podání 8 ml gadoliniové kontrastní látky (Clariscan, General Electric Company, Oslo, Norsko).

Hodnocení kvality zobrazení

Hodnocení kvality provedeného PET vyšetření jsme prováděli na základě

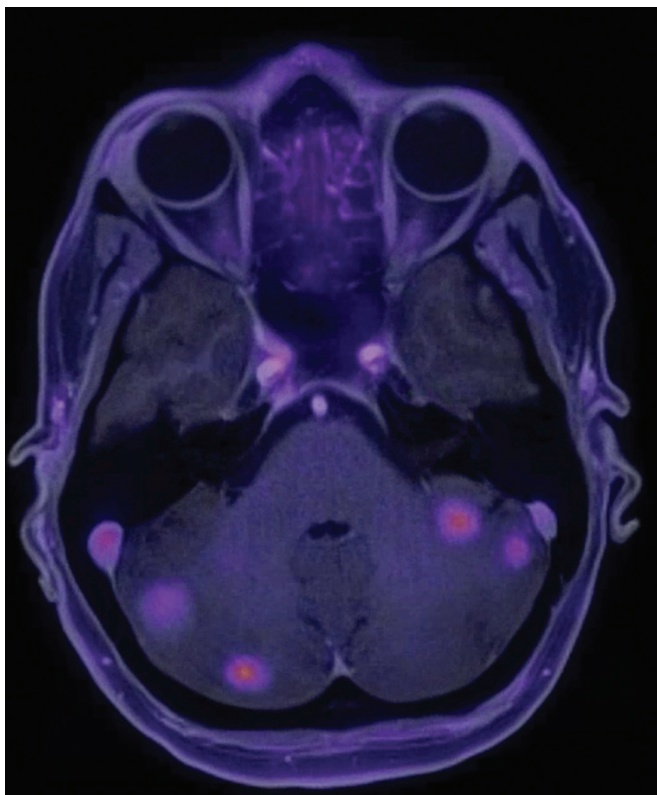


Tab. 1. Výsledky

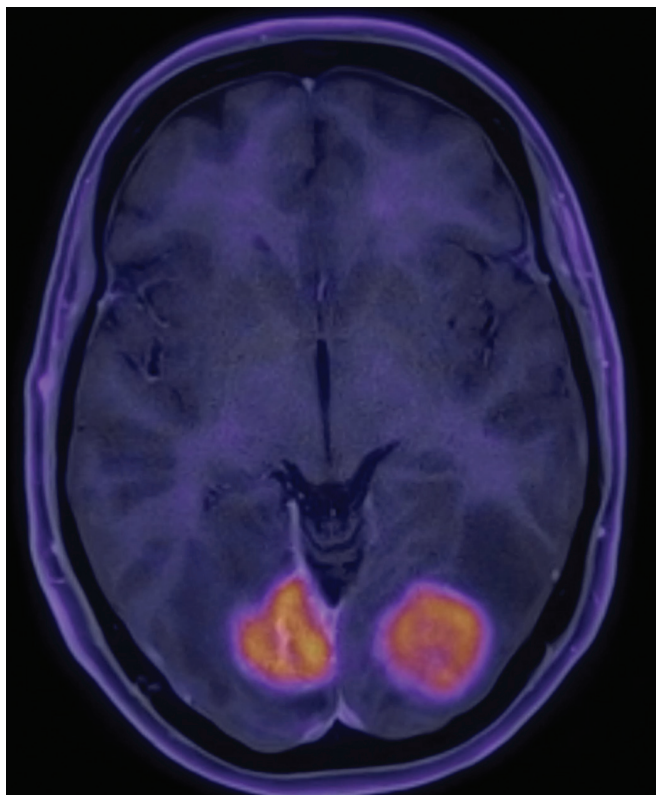
Table 1. Results

Vyšetření	Indikace	Nález	Počet	Celkem
PET/CT	staging	bez diseminace	1	5
		uzlinové metastázy	2	
		kostní metastázy	3	
		uzlinové a kostní metastázy	1	
	restaging	bez rekurence, bez diseminace	4	20
		uzlinové metastázy	4	
		kostní metastázy	5	
		uzlinové a kostní metastázy	2	
		jaterní a intrakraniální metastázy	1	
		plicní metastázy	1	
		intrakraniální metastázy	1	
PET/MR	staging	ztráta receptorů	2	6
		bez diseminace unilaterální tumor	1	
		bez diseminace bilaterální tumor	1	
		uzlinové metastázy	1	
		kostní metastázy	2	
	restaging	uzlinové a kostní metastázy	1	10
		bez rekurence, bez diseminace	1	
		bez duplicitní bilaterální tumor	2	
		uzlinové metastázy	2	
		kostní metastázy	3	
		intrakraniální metastázy	2	

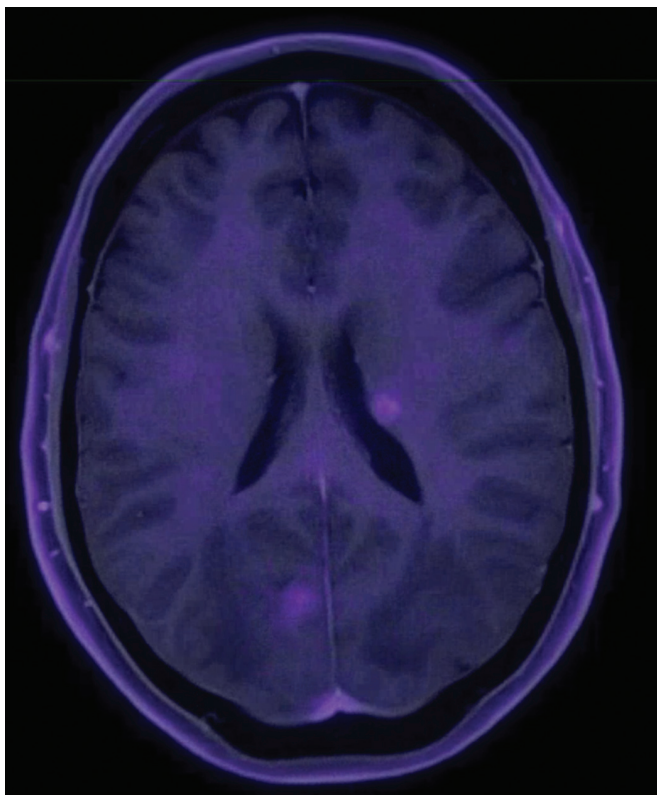
5a



5b



5c



5 Restaging: (a, b, c) axiální obrazy fúze PET/MR s použitím STARVIBE T1 s průkazem metastáz v mozkové tkáni s přítomností estradiolových receptorů

Restaging: (a, b, c) axial images of PET/MRI fusion using STARVIBE T1 with evidence of metastases in brain tissue with the presence of estradiol receptors

zhodnocení akumulace v jaterním parenchymu, protože jaterní akumulace je nejvýznamnější oblastí vychytávání radiofarmaka, je indikátorem kvality zobrazení.

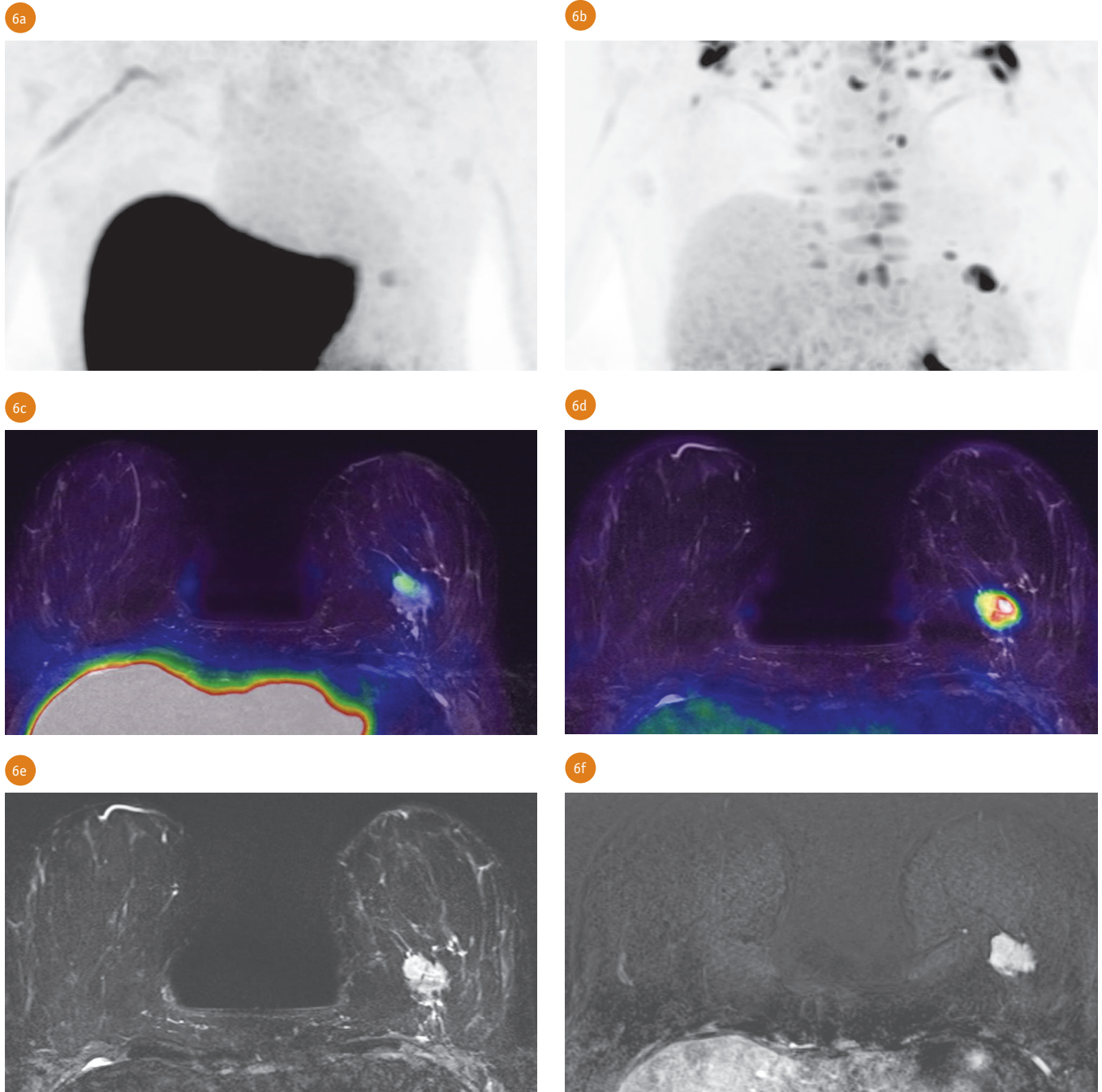
VÝSLEDKY

Technická kvalita zobrazení PET/CT i PET/MR byla ve všech případech zobrazení vysoká, ve všech případech bylo dosaženo diagnostické kvality zobrazení pozitronové emisní tomografie.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

DISKUSE

^{18}F -FES je radiofarmakum, které se používá k *in vivo* stanovení míry exprese a vazebních vlastností estrogenových receptorů pomocí pozitronové emisní tomografie, indikacemi jsou staging a restaging ER pozitivního karcinomu prsu, stanovení predikce odpovědi nádoru na endokrinní léčbu a také ke stanovení heterogenity exprese estrogenových receptorů u primárního nádoru a jeho metastáz. ^{18}F -FES má mechanismus účinku shodný s fyziologicky se vyskytujícím se ženským pohlavním hormonem estradiolem, váže se na estrogenní receptory, ale



6 Staging pomocí PET/MR heterogenita glykolytické aktivity a denzity estrogenových receptorů – nádor s imunohistochemickým profilem dobře diferencovaného nádoru s 90 % estrogenových receptorů, v oblasti nádoru, kde je nejvyšší denzita receptorů estrogenů, nižší glykolytická aktivita, a naopak v místech vysoké glykolytické aktivity nízká denzita estrogenových receptorů. Cílené vyšetření prsů: (a) MIP PET s podáním FES; (b) PET s podáním FDG; (c) obraz fúze PET/MR s podáním FES; (d) obraz fúze PET/MR s podáním FDG; (e) T2 TIRM STIR; (f) obraz gradientního echa se spektrální saturací tuku po podání gadoliniové kontrastní látky

Staging by PET/MRI heterogeneity of glycolytic activity and density of estrogen receptors – tumor with immunohistochemical profile of a well-differentiated tumor with 90% estrogen receptors, in the area of the tumor where the highest density of estrogen receptors is lower, glycolytic activity, and conversely, in the area of high glycolytic activity, low density of estrogen receptors. Targeted breast examination: (a) MIP PET with FES administration; (b) PET with FDG administration; (c) PET/MRI fusion image with FES administration; (d) PET/MRI fusion image with FDG administration; (e) T2 TIRM STIR; (f) gradient echo image with spectral fat saturation after gadolinium contrast medium administration

při chemických koncentracích, které se používají v PET diagnostice, nevykazuje žádné farmakodynamické účinky, tedy nemá na nádorovou tkáň žádný stimulační účinek na rozdíl od běžných hladin fyziologické koncentrace estrogenů (1). Na základě vysoké strukturní podobnosti s fyziologickým

hormonem estradiolem vykazují řada biochemických a farmakokinetických charakteristik obou molekul významnou shodu. ^{18}F -FES je lipofilní molekula, která prostupuje do buněk cytoplazmatickou membránou volnou difúzí, přestupuje i hematoencefalickou bariérou. V cytosolu buněk se váže

na jaderný estrogenový receptor (ER). Cirkulující v krvi je z velké části (95 %) vázán na plazmatické proteiny SHBG (sex hormon-binding globulin) a albumin (5). Pouze malá část estradiolu se vyskytuje v plazmě ve volné (nenavázané) formě. Kromě tkání prsu se váže také na struktury pohlavních orgánů,

především na endometrium, také na svalovinu dělohy, a to včetně některých myomů. Další a nejdůležitější z hlediska objemu vyvázaného ^{18}F -FES orgánů jsou játra, metabolizován se ^{18}F -FES vylučuje biliární cestou a odtud se poměrně brzo dostává do trávicí trubice. ^{18}F -FES je metabolizován v játrech, po 20 minutách od aplikace se v krvi vyskytuje pouze 20 % aktivity ve formě nemetabolizovaného ^{18}F -FES, po 2 hodinách od aplikace je hladina cirkulujícího ^{18}F -FES menší než 5 % maximální koncentrace. Vazba na kyseliny glukuronovou a tvorba sulfátových konjugátů na hydroxylových místech je důležitou cestou metabolismu ^{18}F -FES a vede k vylučování do žluči a je jak uvedeno výše, dostává se do trávicí trubice, ze které je opět zpětně resorbován a opět koncentrován do žluči. Metabolity ^{18}F -FES vylučované játry do žluči jsou tedy opět účinně reabsorbovány v tenkém střevě do enterohepatálního oběhu. Exkrece těchto metabolitů probíhá poté následně renální cestou. Díky výrazné reresorpci pouze velmi malá část radioaktivity prochází do tlustého střeva a je vyloučena stolicí. Významná akumulace ^{18}F -FES v jaterním parenchymu pak představuje problém v detekci jaterních metastáz (5).

Efektivní dávka z podání ^{18}F -FES dosahuje 0,022 mSv/MBq. Efektivní dávka vyplývající z podání maximální doporučené aktivity 280 MBq ^{18}F -FES dospělé pacientce o hmotnosti 70 kg je přibližně 6,2 mSv. Při podané maximální aktivitě 280 MBq jsou radiační dávky pro kritické orgány: játra – 35 mGy,

žlučník – 29 mGy, stěna močového měchýře – 14 mGy, děloha – 11 mGy (6).

Vzhledem k možné heterogenitě nádorů je významnou výhodou ^{18}F -FES/PET zobrazení stanovení míry exprese estrogenových receptorů v celém objemu nádoru a vyhodnocení biologické aktivity receptorů při diagnostice tkáně vlastních primárních nádorů i metastáz, a to i při odpovědi na léčbu. ^{18}F -FES-PET je neinvazivní vyšetření, které umožňuje vizualizovat a detekovat nádorovou tkáň s expresí estrogenových receptorů v celém těle bez nutnosti biopsie a tím překonává molekulární imunohistochemickou diagnostiku histopatologickou (5), při které je exprese estrogenových receptorů stanovena jen v malém bioptickém vzorku tkáně. Při hodnocení exprese estrogenových jsou všechny léze vykazující vyšší vazbu ^{18}F -FES než vaskulární pozadí považovány za ER pozitivní. Prahová hodnota, na základě které lze predikovat účinnost antiestrogenní terapie, odpovídá $\text{SUV} > 1,5$.

Indikací k vyšetření vyšetření schvalujeme multidisciplinárním týmem zaměřeným na karcinom prsu v rámci Komplexního onkologického centra. Vždy je nutné zohlednit eventuální nutnost vysazení antiestrogenní léčby. Systémová endokrinní terapie, zejména léčiva ze skupiny antiestrogenů, jako jsou tamoxifen a fulvestrant, blokují estrogenové receptory a snižují vazbu ^{18}F -FES na receptory. PET zobrazení pomocí ^{18}F -FES je ideální provést optimálně před zahájením systémové

antiestrogenní terapie. Na rozdíl od tamoxifenu a fulvestrantu inhibitory aromatáz (anastrozol, letrozol a exemestan) nemají vliv na vazbu na receptor a tím na detekci estrogenových receptorů pomocí ^{18}F -FES (7–9).

Limitace metody mohou být v některých případech jaterního metastatického postižení, kdy jaterní akumulace ^{18}F -FES může v PET obraze přezářovat méně akumulující metastázy. Tento problém je možné kompenzovat kvalitním zobrazením jater po podání jodové kontrastní látky při CT části vyšetření anebo provedením MR. Magnetická rezonance jako součást hybridního zobrazení dovoluje také zobrazit dobře mozkové metastázy i menšího rozsahu, zobrazit metastázy extraaxiální s meningeální nebo diploickou distribucí. Alternativou k zobrazení skeletu pomocí CT při PET/CT je také MR, kombinací postkontrastního zobrazení T1 váženou sekvencí gradientního echa (VIBE Dixon) lze zobrazit dobře kostní metastázy se sytící se vitální tkání, podobně lze využít i difúzně vážené sekvence. Výhoda MR je také v možnosti provést cílené zobrazení prsu pomocí dedikované cívkky, a to včetně zobrazení dynamického po podání kontrastní látky. Pokud je pak PET/MR s podáním ^{18}F -FES provedeno v rámci stagingu onemocnění a vyšetření nakonec doplněno cíleným zobrazením mozkové tkáně sekvencí T1 váženou (používáme STARVIBE s izotropním rozlišením a radiálním načítáním k-prostoru) je staging onemocnění kompletní (10). ●

LITERATURA

1. Ulaner GA. 16α - ^{18}F -fluoro- 17β -Fluoroestradiol (FES): Clinical Applications for Patients With Breast Cancer. *Semin Nucl Med.* 2022; 52(5): 574–583.
2. O'Brien SR, Edmonds CE, Ward RE, et al. Update on ^{18}F -Fluoroestradiol. *Semin Nucl Med.* 2024; 54(6): 812–826.
3. Matushita CS, Coelho FARFB, Stasiak CES, et al. ^{18}F -fluoroestradiol positron emission tomography in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras.* (1992) 2023; 69(Suppl 1): e2023S116. doi:10.1590/1806-9282.2023S116. PMID: 37556635. PMCID: PMC10411708.
4. Gennari A, Brain E, De Censi A, et al. Early prediction of endocrine responsiveness in ER+/HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): pilot study with ^{18}F -fluoroestradiol (^{18}F -FES) CT/PET. *Ann Oncol.* 2024; 35(6): 549–558.
5. Bottoni G, Fiz F, Puntoni M, et al. Diagnostic effectiveness of [^{18}F]Fluoroestradiol PET/CT in oestrogen receptor-positive breastcancer: the key role of histopathology. Evidence from an international multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023; 50(8): 2477–2485.
6. Mankoff DA, Peterson LM, Tewson TJ, et al. [^{18}F]Fluoroestradiol radiation dosimetry in human PET studies. *J Nucl Med.* 2001; 42(4): 679–684. PMID: 11337559.
7. Ulaner GA, Mankoff DA, Clark AS, et al. Summary: Appropriate Use Criteria for Estrogen Receptor-Targeted PET Imaging with 16α - ^{18}F -Fluoro- 17β -Fluoroestradiol. *J Nucl Med.* 2023; 64(3): 351–354.
8. Peterson LM, Kurland BF, Link JM, et al. Factors influencing the uptake of ^{18}F -fluoroestradiol in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Nucl Med Biol.* 2011; 38(7): 969–978.
9. Linden HM, Kurland BF, Peterson LM, et al. Fluoroestradiol positron emission tomography reveals differences in pharmacodynamics of aromatase inhibitors, tamoxifen, and fulvestrant in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(14): 4799–4805.
10. Ivanidze J, Sharbatdaran A, McCalla A, et al. [^{18}F]Fluoroestradiol (FES) brain PET in the evaluation of patients with estrogen receptor positive breast cancer and known or suspected brain metastases. *Eur J Radiol.* 2024; 181: 111791. doi:10.1016/j.ejrad.2024.111791 [Epub 2024 Oct 15]. PMID: 39423781.