

*А.А. Медведева, В.И. Чернов, Р.В. Зельчан, О.Д. Брагина,  
А.Н. Рыбина, А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков*

## **Использование результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с [<sup>99m</sup>Tc]-МИБИ на этапах предоперационной терапии у больных раком молочной железы**

Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского  
медицинского центра РАН

**Цель.** Изучение возможностей использования количественных параметров однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с [<sup>99m</sup>Tc]-метокси-изобутил-изонитрилом ([<sup>99m</sup>Tc]-МИБИ) в качестве предикторов эффективности неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у больных раком молочной железы (РМЖ).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 47 больных РМЖ T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> стадий. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография проводилась до начала и после 2 курса НАХТ, сцинтиграфическое исследование выполнялось через 20 мин и 2 ч после введения [<sup>99m</sup>Tc]-МИБИ с расчетом коэффициента накопления опухоль/фон (ОФ) и индекса ретенции (ИР).

**Результаты.** При сравнении количественных параметров между группами больных со стабилизацией, частичной регрессией опухоли и полной регрессией статистически значимых взаимосвязей отмечено не было. В последующем пациентки были разделены на группы с отсутствием ответа опухоли на терапию и с объективным ответом опухоли (частичная и полная регрессия опухоли). Статистически значимую разницу в этих группах продемонстрировал ИР — более низкий показатель отмечался у пациенток с объективным ответом на проводимое лечение. Для оценки пороговых значений в предсказании ответа на терапию был использован ROC-анализ, который показал, что ИР является предиктором средней силы и при значении меньше 0,175 предсказывает объективный ответ на НАХТ с чувствительностью 75% и специфичностью 60%.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что использование ОФЭКТ с [<sup>99m</sup>Tc]-МИБИ на этапах предоперационного лечения может обеспечить не только быструю оценку опухолевого ответа, но и быть ранним индикатором резистентности терапии. При этом значения показателя индекса ретенции мень-

ше 0,175 предсказывает объективный ответ на НАХТ с чувствительностью 75% и специфичностью 60%.

**Ключевые слова:** однофотонная эмиссионная компьютерная томография, неoadъювантная химиотерапия, рак молочной железы, [<sup>99m</sup>Tc]-МИБИ, индекс ретенции

### **Введение**

В настоящее время неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) играет важную роль в лечении больных с местно-распространёнными формами рака молочной железы (РМЖ) и главной ее целью является достижение полного патоморфологического ответа [1, 2]. Рядом исследований было показано, что после НАХТ наблюдается улучшение показателей безметастатической и безрецидивной выживаемости у пациенток с полной регрессией опухоли, при этом изменение размеров опухоли в процессе терапии может отражать информацию о химиочувствительности и способствовать принятию решения о дальнейшей тактике лечения [3, 4]. Кроме того, предоперационная оценка распространённости оставшейся после завершения терапии опухоли предоставляет онкологу возможность избежать обширных хирургических вмешательств, особенно у пациентов с полным патоморфологическим ответом, что увеличивает число больных РМЖ, которым показано выполнение органосохраняющих операций и в конечном итоге, приводит к сохранению высокого качества жизни после проведенного лечения [5, 6].

Стандартные методы лучевой диагностики имеют определенные ограничения в оценке морфологического ответа опухоли из-за неспособности достоверно различать остаточную опухолевую и фиброзную ткань, формирующуюся в процессе лечения. В последнее время для оценки результатов предоперационного лечения злокачественных новообразований все активнее привлекаются методы ядерной медицины, которые способны оценить метаболические измене-

ния, происходящие в опухолевой ткани [7, 8, 9]. В настоящее время накоплен значительный клинический опыт применения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [ $^{18}\text{F}$ ]-ФДГ для ранней оценки метаболического ответа опухоли и прогнозирования исхода заболевания [7, 10, 11, 12]. Так, при РМЖ чувствительность данного метода при предсказании ответа на НАХТ достигает 67–96 %, а специфичность - 79–85 % [7, 13, 14, 15]. В качестве непосредственного маркера используется полуколичественный показатель SUVmax. В исследованиях было показано, что данный показатель коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью [7, 13, 17]. К сожалению, высокая стоимость исследования и ограниченная доступность ПЭТ-центров не позволяют использовать этот метод в повседневной клинической практике. В последнее время многочисленными исследованиями показано, что в качестве альтернативы ПЭТ-исследованиям при контроле за эффективностью проводимой НАХТ и лучевого лечения может рассматриваться однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [18–21].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей использования количественных параметров ОФЭКТ с метокси-изобутил-изонитрилом ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-МИБИ) в качестве предикторов эффективности НАХТ у больных РМЖ.

### Материалы и методы

В исследование было включено 47 больных РМЖ T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> стадий, которым первым этапом лечения была запланирована НАХТ. Показанием к проведению предоперационной терапии являлся верифицированный местнораспространенный первично-неоперабельный инвазивный РМЖ; доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ в случае тройного негативного фенотипа или HER2положительного статуса с целью выполнения органосохраняющей операции, а также определения прогноза и проведения дополнительной адъювантной терапии в случае наличия резидуальной опухоли.

Клиническая оценка эффекта проводимой терапии выполнялась по данным осмотра, ультразвукового исследования и маммографии по шкале RESIST 1.1, также анализировались результаты гистологического исследования операционного материала (лечебный патоморфоз оценивался по схеме Г.А. Лавниковой).

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография проводилась на гамма-камере e.cam 180 (Siemens, Германия) с использованием параллельных высокопропускающих коллиматоров для энергии 140 КэВ до начала предоперационной терапии и после 2 курса НАХТ. Вводимая доза  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-[МИБИ] составила 740 МБк. Сцинтиграфическое исследование выполнялось через 15–20 мин и 2 ч после введения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-МИБИ.

На каждом из этапов анализ томосцинтиграмм включал в себя расчет полуколичественных показателей. В первую очередь рассчитывался коэффициент накопления опухоль/фон (ОФ), который отражает интенсивность поглощения радиоиндикатора по отношению к прилежащим или кон-

тралатеральным «фоновым» участкам изучаемой области. В качестве «фонового» участка мы использовали контралатеральную интактную область противоположной железы. Кроме коэффициента накопления дополнительно рассчитывался индекс ретенции (ИР), который отражает скорость (время) вымывания индикатора из опухолевой ткани.

Индекс ретенции рассчитывается как соотношение радиоактивности опухоль/фон на ранних (через 20 мин после введения РФП) и отсроченных сцинтиграммах (через 2 ч после введения РФП):

(1) ИР = (ранний индекс ОФ — отсроченный индекс ОФ)/ранний индекс ОФ\*100.

Кроме этого, проводилась оценка изменения индекса накопления РФП в процессе терапии и после 2 курса (О/Ф%):

(2) О/Ф% = (базовый индекс ОФ — индекс ОФ после предоперационного лечения)/базовый индекс ОФ \*100%.

Нормальность распределения данных оценивалась с использованием критерия Шапиро–Уилка, для характеристики центральной тенденции в выборке рассчитывалась медиана Me [Q1 – Q3]. Для сравнения межгрупповых различий исследуемых результатов, учитывая ненормальное распределение изучаемых количественных признаков, использовались U критерий Манна–Уитни. Для выявления связей между признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью выборочного критерия Хи-квадрат. Для определения дифференциальной границы между исследуемыми величинами выполнялся ROC-анализ с построением ROC-кривых и вычислением площади под ними (AUC).

### Результаты исследования

Сцинтиграфические данные анализировались отдельно с клиническими признаками и с результатами морфологического исследования операционного материала. Случаев прогрессирования в исследуемой группе пациентов отмечено не было, наблюдались стабилизация опухолевого процесса на фоне терапии (n=12), частичная (n=29) и полная (n=6) регрессия опухоли. При оценке степени патоморфоза больше чем в половине случаев (27 пациентов) отмечались II–III степень, 0-I степень наблюдалась у 9 больных, IV — у 11 пациенток. При динамическом наблюдении за пациентами через 2 года после проведенного объема лечения у 2 пациенток из 47 был отмечен рецидив заболевания: у одной пациентки был выявлен локальный рецидив в области послеоперационного рубца и у одной — регионарный рецидив.

При сравнении количественных параметров между группами больных со стабилизацией, частичной регрессией опухоли и полной регрессией статистически значимых взаимосвязей отмечено не было (табл. 1).

Поскольку, согласно международным рекомендациям, при проведении предоперационной химиотерапии больных РМЖ стабилизация или прогрессирование расценивается как отсутствие ответа на НАХТ, частичная и полная регрессия — как объективный ответ, пациентки были

**Таблица 1. Полуколичественные показатели ОФЭКТ в зависимости от клинического эффекта, Ме [Q1–Q3]**

Показатель	Группа 1 Полная регрессия (n=6)	Группа 2 Частичная регрессия (n=29)	Группа 3 Стабилизация (n=12)	Достоверность различия результатов
ИР	0,1[0,01–0,22]	0,14 [0,01–0,9]	0,19[0,06–0,28]	p (1–2)=0,27 p (1–3)=0,08 p (2–3)=0,14
О/Ф1	2,3[1,4–6,7]	3,4[1,2–8,1]	3,3[1,4–7,9]	p (1–2)=0,3 p (1–3)=0,07 p (2–3)=0,5
О/Ф2	1,7[1–3,2]	1,9[1–6,3]	2,06[1–5,1]	p (1–2)=0,48 p (1–3)=0,12 p (2–3)=0,07
О/Ф%	32[–28,6–52,2]	38,2[5,1–67,6]	34,05[7,4–66,2]	p (1–2)=0,39 p (1–3)=0,6 p (2–3)=0,77

Примечание. ИР -- индекс ретенции; О/Ф1 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф2 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф% -- разница индекса опухоль/фон до и после лечения в процентах.

**Таблица 2. Полуколичественные показатели ОФЭКТ в группах с отсутствием ответа опухоли на терапию и с объективным ответом, Ме [Q1–Q3]**

Показатель	НО (n=12)	ОО (n=35)	Достоверность различия результатов
ИР	0,19 [0,06–0,28]	0,14 [0,01–0,9]	p=0,04
О/Ф1	4,95 [2,9–7,9]	3,14 [1,2–8,1]	p=0,5
О/Ф2	2,6 [1,8–5,1]	1,88 [1–6,3]	p=0,07
О/Ф%	34,05 [7,4–66,2]	37,1 [–28,6–64]	p=0,98

Примечание. ИР -- индекс ретенции; О/Ф1 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф2 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф% -- разница индекса опухоль/фон до и после лечения в процентах

**Таблица 3. Анализ полуколичественных показателей ОФЭКТ в зависимости от степени патоморфоза, Ме [Q1–Q3]**

Показатель	Группа 1 0–I степень (n=11)	Группа 2 II–III степень (n=27)	Группа 3 IV степень (n=9)	Достоверность различия результатов
ИР	0,12[0,06–0,27]	0,14[0,07–0,31]	0,08[0,01–0,21]	p (1–2)=0,91 p (1–3)=0,1 p (2–3)=0,08
О/Ф1	2,8[1,42–7,9]	3,16[1,2–8,1]	2,5[1,39–6,69]	p (1–2)=0,9 p (1–3)=0,29 p (2–3)=0,5
О/Ф2	1,92[1–5]	1,9[1–6,1]	1,8[1–3,2]	p (1–2)=0,76 p (1–3)=0,4 p (2–3)=0,46
О/Ф%	34,8[7,4–66,2]	33,3[5,1–67,6]	38,9[–28,6–68,4]	p (1–2)=0,7 p (1–3)=0,8 p (2–3)=0,69

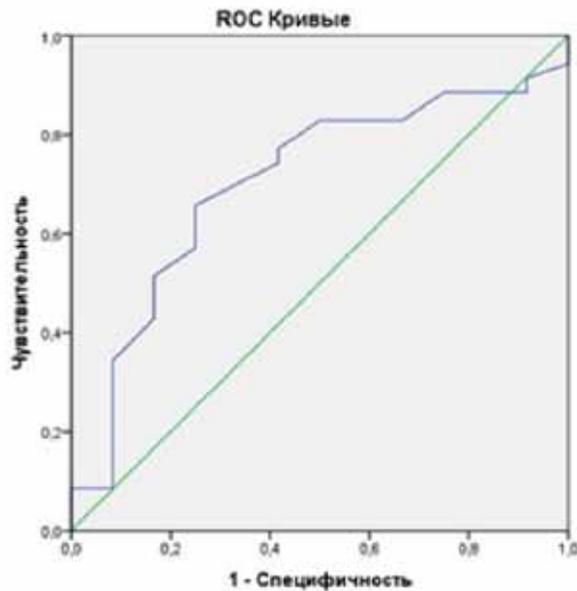
Примечание. ИР -- индекс ретенции; О/Ф1 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф2 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф% -- разница индекса опухоль/фон до и после лечения в процентах

разделены на 2 группы: с отсутствием ответа опухоли (НО) на терапию — n = 12 и с объективным ответом опухоли (ОО) — n = 25. Оказалось, что статистически значимую разницу в этих группах демонстрирует ИР, при этом, более низкий показатель отмечался у пациенток с объективным ответом на проводимое лечение. Полученные результаты представлены в табл. 2.

При сравнении рассчитываемых параметров с данными патоморфологического исследования статистически значимых отличий в группах выявлено не было (табл. 3).

Таким образом, свою значимость при динамическом наблюдении за опухолью молочной железы на этапах НАХТ показал индекс

ретенции. Этот показатель статистически значимо был ниже у больных, у которых впоследствии наблюдался ответ на проводимую терапию (частичная или полная регрессия). Для оценки пороговых значений в предсказании ответа на терапию был использован ROC-анализ (рисунок). Сравнительный анализ клинико-морфологических параметров у пациентов, включенных в предсказательную модель, показал, что группы были сопоставимы. Проведенный анализ демонстрирует, что ИР является предиктором средней силы и при значении меньше 0,175 предсказывает объективный ответ на НАХТ с чувствительностью 75% и специфичностью 60%.



ROC-анализ информативности индекса ретенции по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ в прогнозировании клинического ответа предоперационной терапии у больных раком молочной железы

### Обсуждение

На сегодняшний день одним из актуальных направлений в лечении онкологических заболеваний является персонализация терапии. Применение дополнительных методов обследования с целью оценки эффективности предоперационного лечения злокачественных опухолей может способствовать своевременной корректировке плана лечения пациента и индивидуальному подходу к лечению злокачественных новообразований. Использование для этих целей методов ядерной медицины является перспективным, поскольку эти методы характеризуют метаболическую активность опухоли, как базовую, так и ее изменение в процессе лечения. Доказано, что  $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ отражает метаболическое и функциональное состояние опухоли за счет изменения трансмембранного потенциала митохондрий. Связь между метаболическим статусом опухолевой клетки и накоплением  $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ позволяет использовать его для оценки эффективности терапии. Поэтому интерес к применению  $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ для мониторинга реакции опухоли на НАХТ в настоящий момент не уменьшается, но все же пока остается больше предметом обсуждения. При этом дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на раннем прогнозировании неэффективности лечения с использованием количественных методов. Большинство авторов настаивают на том, что данное исследование следует выполнять на ранних этапах НАХТ, поскольку результаты обследований после окончания всего курса терапии отличаются низкой чувствительностью [18, 22, 23, 24].

На современном этапе развития онкофармакологии чрезвычайно актуальной является проблема резистентности опухолевых клеток к лекарственной терапии, первичная или приобретенная лекарственная устойчивость — это основная причина неудач в лечении рака. Изучено уже немало клеточных механизмов, которые являются причинами множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Имеются клинические исследования, подтверждающие тот факт, что присутствующий в клетке плазматический мембранный транспортный гликопротеин (Pgp) выводит из нее не только цитотоксические агенты, но и  $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ, являющийся липофильным катионом. Чаще всего, для оценки взаимосвязи уровня содержания транспортного белка и накопления  $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ в опухоли исследователи учитывают скорость (время) вымывания индикатора (индекс ретенции). Ряд исследователей использовали данный показатель для оценки взаимосвязи уровня содержания транспортного белка Pgp и накопления  $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ в опухоли, однако полученные на сегодняшний день результаты неоднозначны и статистически достоверных значений этого показателя не выделено. Тем не менее, полагается, что скорость вымывания  $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ из опухолей с избыточной экспрессией Pgp происходит значительно быстрее чем из опухолей, не экспрессирующих Pgp [25]. В то же время, полученные данные неоднозначны — одни авторы говорят о наличии взаимосвязи между этими параметрами, другие не находят этому подтверждения, либо полученные результаты не являются статистически значимыми.

### Заключение

Результаты исследования показали, что использование ОФЭКТ с  $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ на этапах предоперационного лечения может обеспечить не только быструю оценку опухолевого ответа, но и быть ранним индикатором резистентности терапии. При этом значения показателя индекса ретенции меньше 0,175 предсказывает объективный ответ на НАХТ с чувствительностью 75% и специфичностью 60%.

#### Вклад авторов:

Медведева А.А. — проведение исследований, анализ и интерпретация данных;

Чернов В.И. — разработка концепции и дизайн;

Зельчан Р.В. — проведение исследований, анализ материала;

Брагина О.Д. — участие в написании текста статьи;

Рыбина А.Н. — участие в написании текста статьи;

Гарбуков Е.Ю. — набор и анализ материала;  
Дорошенко А.В. — набор и анализ матери-  
ала.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье кон-  
фликта интересов.

*Финансирование*

Исследование не имело спонсорской под-  
держки

ЛИТЕРАТУРА

- Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice // Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017, Oct;29(10): 642–652. doi: 10.1016/j.clon.2017.06.003.
- Shien T., Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer // Jpn J Clin Oncol. 2020, Mar;9;50(3): 225–229.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // Lancet. 2014; 384: 164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // J Clin Oncol. 2012; 30: 1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595
- van la Parra R.F., Kuerer H.M. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials // Breast Cancer Res. 2016;18(1)6: 28. doi:10.1186/s13058-016-0684-6.
- Kuerer HM, Krishnamurthy S, Rauch GM, Yang WT, Smith BD, Valero V. Optimal Selection of Breast Cancer Patients for Elimination of Surgery Following Neoadjuvant Systemic Therapy // Ann Surg. 2018 Dec;268(6):e61-e62. doi: 10.1097/SLA.0000000000002573.
- Avril S, Muzic RF Jr, Plecha D, Traughber BJ, Vinayak S, Avril N. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Treatment Response in Breast Cancer // J Nucl Med. 2016, Feb;57(1): 34S-9S. doi: 10.2967/jnumed.115.157875.
- Elvas F, Boddaert J, Vangestel C, Pak K, Gray B, Kumar-Singh S, Staelens S, Stroobants S, Wyffels L. (99m)Tc-Duramycin SPECT Imaging of Early Tumor Response to Targeted Therapy: A Comparison with (18)F-FDG PET // J Nucl Med. 2017, Apr;58(4):665–670. doi: 10.2967/jnumed.116.182014.
- Heskamp S, Heijmen L, Gerrits D, Molkenboer-Kuening JDM, Ter Voert EGW, Heinzmann K, Honess DJ, Smith DM, Griffiths JR, Doblas S, Sinkus R, Laverman P, Oyen WJG, Heerschap A, Boerman OC. Response Monitoring with [(18)F]FLT PET and Diffusion-Weighted MRI After Cytotoxic 5-FU Treatment in an Experimental Rat Model for Colorectal Liver Metastases // Mol Imaging Biol. 2017, Aug; 19(4):540–549. doi: 10.1007/s11307-016-1021-2.
- Kolinger GD, Váñez García D, Kramer GM, Frings V, Smit EF, de Langen AJ, Dierckx RAJO, Hoekstra OS, Boellaard R. Repeatability of [18F]FDG PET/CT total metabolic active tumour volume and total tumour burden in NSCLC patients // EJNMMI Res. 2019, Feb;7;9(1):14. doi: 10.1186/s13550-019-0481-1.
- Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy // PET Clin. 2018, Jul;13(3):339–354. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.006.
- Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Попова Н.О., Гольдберг А.В. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018; 63(6):41-50. [Chernov V.I., Dudnikova E.A., Goldberg V.E., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Popova N.O., Goldberg A.V. Positron emission tomography in the diagnosis and monitoring of lymphomas. Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. 2018; 63(6): 41-50. (In Russ)] DOI: 10.12737/article\_5c0b8d72a8bb98.40545646
- Schmitz AMT, Teixeira SC, Pengel KE, Loo CE, Vogel WW, Wesseling J, Rutgers EJT, Valdés Olmos RA, Sonke GS, Rodenhuis S, Vrancken Peeters MJTFD, Gilhuijs KGA. Monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy using MRI and 18F-FDG PET/CT in breast cancer subtypes // PLoS One. 2017, May;22;12(5):e0176782. doi: 10.1371/journal.pone.0176782
- Groheux D, Giacchetti S, Delord M, de Roquancourt A, Merlet P, Hamy AS, Espié M, Hindié E. Prognostic impact of 18F-FDG PET/CT staging and of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015; 42:377–385. doi: 10.1007/s00259-014-2941-1.
- Чанчикова Н.Г., Карлова Е.А., Савельева А.С., Силкина О.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Медведева А.А. Роль позитронно-эмиссионной томографии в прогнозировании раннего ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16(3):18-24. [Chanichikova N.G., Karlova E.A., Savelyeva A.S., Silkina O.A., Chernov V.I., Zeltchan R.V., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Medvedeva A.A. Positron emission tomography for detection of distant metastases in patients with breast cancer. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2020;16(3):18-24. (In Russ)] DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-18-24
- Humbert O, Lasserre M, Bertaut A, Fumoleau P, Coutant C, Brunotte F, Cochet A. Breast Cancer Blood Flow and Metabolism on Dual-Acquisition (18)F-FDG PET: Correlation with Tumor Phenotype and Neoadjuvant Chemotherapy Response // J Nucl Med. 2018, Jul; 59(7):1035–1041. doi: 10.2967/jnumed.117.203075.
- Boughdad S, Champion L, Becette V, Cherel P, Fourme E, Lemonnier J, Lerebours F, Alberini JL. Early metabolic response of breast cancer to neoadjuvant endocrine therapy: comparison to morphological and pathological response // Cancer Imaging. 2020 Jan 28;20(1):11. doi: 10.1186/s40644-020-0287-4.

18. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Черная А.В., Туркевич Е.А., Брянцева Ж.В., Крживицкий П.И., Труфанова Е.С., Петрова А.С. Клиническое значение результатов маммосцинтиграфии у больных раком молочной железы, получающих неoadъювантную полихимиотерапию // Вопросы онкологии. 2016; 62(4): 479–484. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V., Semiglazova T. Yu., Chernaya A.V., Turkevich E.A., Bryantseva Zh. V., Krzhivitsky P.I., Trufanova E.S., Petrova A.S. Clinical significance of mammoscintigraphy results in breast cancer patients receiving neoadjuvant polychemotherapy. *Voprosy onkologii*. 2016; 62(4): 479–484 (In Russ)]
19. Collarino A, de Koster EJ, Valdés Olmos RA, de Geus-Oei LF, Pereira Arias-Bouda LM. Is Technetium-99m Sestamibi Imaging Able to Predict Pathologic Nonresponse to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer? A Meta-analysis Evaluating Current Use and Shortcomings // *Clin Breast Cancer*. 2018, Feb;18(1): 9–18. doi: 10.1016/j.clbc.2017.06.008.
20. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В. Маммосцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ в диагностике рака молочной железы // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). [Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Sinilkin I.G., Zeltchan R.V. <sup>99m</sup>Tc-MIBI mammoscintigraphy in breast cancer diagnosis. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2010;25(4-1): 92-95 (In Russ)]
21. Guo C, Zhang C, Liu J, Tong L, Huang G. Is Tc-99m sestamibi scintimammography useful in the prediction of neoadjuvant chemotherapy responses in breast cancer? A systematic review and meta-analysis // *Nucl Med Commun*. 2016, Jul;37(7): 675-88. doi: 10.1097/MNM.0000000000000502.
22. Mubashar M, Harrington KJ, Chaudhary KS, Lalani el-N, Stamp GW, Peters AM. Differential effects of toremifene on doxorubicin, vinblastine and Tc-99m-sestamibi in P-glycoprotein-expressing breast and head and neck cancer cell lines // *Acta Oncol*. 2004;43:443-52. doi: 10.1080/02841860410031048.
23. Lee HS, Ko BS, Ahn SH, Son BH, Lee JW, Kim HJ, Yu JH, Kim SB, Jung KH, Ahn JH, Cha JH, Kim HH, Lee HJ, Song IH, Gong G, Park SH, Lee JJ, Moon DH. Diagnostic performance of breast-specific gamma imaging in the assessment of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients // *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145:91–100. doi: 10.1007/s10549-014-2920-z.
24. Novikov SN, Kanaev SV, Petr KV, Tatyana SY, Elena TA, Ludmila JA, Nikolay ID, Zhanna BV, Pavel KI. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography for monitoring and early prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy // *Nucl Med Commun*. 2015;36:795–801. doi: 10.1097/MNM.0000000000000331.
25. Novikov SN, Chernaya AV, Krzhivitsky PI, Kanaev SV, Krivorotko PV, Artemyeva AS, Popova NS. (99m)Tc-MIBI scintimammography and digital mammography in the diagnosis of multicentric breast cancer // *Hell J Nucl Med*. 2019, Sep-Dec;22(3): 172–178. doi: 10.1967/s002449911052.

Поступила в редакцию 20.04.2022 г.

*A.A. Medvedeva, V.I. Chernov, R.V. Zelchan,  
O.D. Bragina, A.N. Rybina, E.Yu. Garbukov,  
A.V. Doroshenko*

### Using the results of single-photon emission computed tomography with [<sup>99m</sup>Tc]-MIBI at the stages of preoperative therapy in patients with breast cancer

Cancer Research Institute is a subdivision of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences», the Russian Federation

**Aim.** Study of the possibilities of using quantitative parameters of single-photon emission computed tomography (SPECT) with [<sup>99m</sup>Tc]-MIBI as predictors of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with breast cancer (BC).

**Materials and methods.** The study included 47 patients with BC T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> stages. SPECT was performed before and after the 2nd course of NAC, a scintigraphic study was performed 20 minutes and 2 hours after the administration of [<sup>99m</sup>Tc]-MIBI with the calculation of the tumor/background accumulation coefficient (TB) and the retention index (IR).

**Results.** When comparing quantitative parameters between groups of patients with stabilization, partial regression of the tumor and complete regression, no statistically significant relationships were noted. Subsequently, the patients were divided into groups with no tumor response to therapy and with an objective tumor response (partial and complete tumor regression). IR demonstrated a statistically significant difference in these groups - a lower indicator was observed in patients with an objective response to the treatment. ROC-analysis was used to assess the threshold values in predicting response to therapy, which demonstrates that IR is a predictor of moderate strength and, at a value less than 0.175, predicts an objective response to NAC with a sensitivity of 75% and a specificity of 60%.

**Conclusion.** The use of SPECT with [<sup>99m</sup>Tc]-MIBI at the stages of preoperative treatment can provide not only a quick assessment of the response, but also be an early indicator of therapy resistance. Retention index values less than 0.175 predict an objective response to NAC with a sensitivity of 75% and a specificity of 60%.

**Key words:** single photon emission computed tomography, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer, [<sup>99m</sup>Tc]-MIBI, retention index

### Сведения об авторах

*Медведева Анна Александровна*, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5, medvedeva@tnimc.ru

*Чернов Владимир Иванович*, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5, chernov@tnimc.ru

*Зельчан Роман Владимирович*, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5, r.zelchan@yandex.ru

*Брагина Ольга Дмитриевна*, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5, bragina\_od@mail.ru

*Рыбина Анастасия Николаевна*, канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5, pankovaan@mail.ru

*Гарбуков Евгений Юрьевич*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, Томск, Кооперативный пер., д. 5, jrmaximum9@gmail.com

*Дорошенко Артем Васильевич*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, Томск, Кооперативный пер., д. 5, doroshenko\_artem@icloud.com

*Medvedeva Anna*, Dr. Sc. Med., MD, Senior Researcher of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, medvedeva@tnimc.ru

*Chernov Vladimir*, Dr. Sc. Med., MD, Prof., Head of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, chernov@tnimc.ru

*Zelchan Roman*, Dr. Sc. Med., MD, Senior Researcher of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, r.zelchan@yandex.ru

*Bragina Olga*, Dr. Sc. Med., MD, Senior Researcher of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, bragina\_od@mail.ru

*Rybina Anastasiy*, PhD Med., MD, radiologist of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, pankovaan@mail.ru

*Garbukov Evgenii*, PhD Med., MD, Senior Researcher of the Department of general oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, jrmaximum9@gmail.com

*Doroshenko Artem*, PhD Med., MD, Senior Researcher of the Department of general oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, doroshenko\_artem@icloud.com