

На правах рукописи

КАЙЛАШ

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
МЕТОДОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С
НЕЙРОБЛАСТОМОЙ**

14.01.13-лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Ликарь Юрий Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Рыжков Алексей Дмитриевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория радиоизотопной диагностики, ведущий научный сотрудник, врач-радиолог

доктор медицинских наук

Румянцев Павел Олегович

Международный медицинский центр «СОГАЗ», главный специалист онколог-радиолог.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2022 года в _____ на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ города Москвы «НИИСП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте организации www.rsmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Сиротин Иван Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Хотя доля нейробластомы (НБ) составляет 8-10% от всех злокачественных опухолей детского возраста, данная патология является основной причиной смерти от злокачественных опухолей у детей в возрасте от 1 года до 5 лет и составляет около 12-15 % злокачественных опухолей [Louis C.U. et al., 2015; Lonergan G.J. et al., 2002; Park J.R. et al., 2010]. Средний возраст на момент постановки диагноза НБ составляет около 19 месяцев, при этом в более чем 50% случаев определяется метастатическая распространенность процесса.

НБ гистологически характеризуется наличием круглых клеток, происходящих из нервного гребня, расположенных в форме розетки с центральным матриксом. Степень дифференцировки НБ варьирует от недифференцированной примитивной опухоли, промежуточной опухоли состоящей из зрелой и недифференцированной опухоли (ганглионейробластома (ГНБ)) до высокодифференцированной опухоли (ганглионейрома (ГН)) со зрелыми ганглионарными и шванновскими клетками (Shimada et al. 1999).

Для оценки распространенности процесса широко используются методы ядерной медицины, а именно сцинтиграфия с мета-йодбензилгуанидином, меченным ^{123}I (^{123}I -МЙБГ) с чувствительностью и специфичностью более 85 % и 90 % соответственно [Vik T.A. et al., 2009] и сцинтиграфия костей скелета [Sharp S.E. et al., 2009; Brisse H.J. et al., 2011]. Последовательное использование двух методов у детей с НБ может быть избыточным из-за отсутствия дополнительной клинически значимой информации.

В ряде случаев достоверная интерпретация полученных планарных изображений, при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, вызывает определенные затруднения и требует корреляции с другими методами исследований. Так, из-за низкой разрешающей способности при планарных исследованиях, особенно у пациентов с образованиями малых размеров, увеличивается количество ложно-отрицательных или сомнительных результатов [Pirson A.S. et al., 2005], а отсутствие возможности определить анатомическую локализацию очага накопления не позволяет дифференцировать физиологическое накопление ^{123}I -МЙБГ от патологического [Fukuoka M. et al., 2011]. Дополнительное выполнение протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) области интереса позволяет получить трехмерное изображение с анатомической корреляцией, улучшает разрешающую способность метода [Buck A.K. et al., 2008; Mariani G. et al., 2010]. Однако, выполнение протокола ОФЭКТ/КТ приводит к существенному увеличению времени исследования, дополнительной лучевой нагрузке.

Риск прогрессии и смертности от заболевания у пациентов с НБ критически зависит от следующих прогностических факторов: возраста пациента, клинической стадии, гистологического варианта и молекулярно-генетических характеристик (наличия хромосомных aberrаций) [Monclair T. et al., 2009]. Идея неинвазивного определения гистологического варианта опухоли по интенсивности накопления МЙБГ является достаточно привлекательной [Okuyama C. et al. 1999]. С использованием протокола ОФЭКТ/КТ, появилась возможность полуколичественной оценки интенсивности накопления по определению отношения интенсивности накопления в опухоли к среднему накоплению в печени (Tumor to Liver Count Rate Ratio - TLCRR), и количественной оценки интенсивности накопления, в частности используя значения стандартизованного накопления (Standardized Uptake Values - SUV) [Bailey D.L. et al., 2013; McDougald W.A. et al., 2016].

Для оптимизации диагностического протокола необходимо определение чувствительности и четких показаний для каждого из используемых методов ядерной медицины и протоколов, а применение количественной оценки интенсивности накопления может помочь в определении/поиске новых прогностических факторов.

Цель исследования

Оптимизация диагностического алгоритма методов ядерной медицины у детей с НБ и внедрение возможности неинвазивного определения гистологического варианта НБ используя количественную оценку интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ.

Задачи исследования

1. Оценить чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета в режиме «всего тела», у детей с НБ 4 стадии;
2. Определить показания для сцинтиграфии костей скелета, после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у детей с НБ;
3. Сравнить чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» и сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» с протоколом ОФЭКТ/КТ области/областей интереса у детей с НБ на этапе стадирования;
4. Определить показания для выполнения протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у детей с НБ на этапе стадирования;
5. Используя мультифакторный анализ, определить взаимосвязь между гистологическим вариантом нейрогенных опухолей и количественной (SUV_{\max}), полуколичественной (TLCRR) оценкой интенсивностью

накопления ^{123}I -МЙБГ и данными лабораторных параметров (нейронспецифическая энолаза – НСЭ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, ферритин).

Научная новизна

В данной работе впервые в Российской Федерации:

1. Проанализирована диагностическая значимость сцинтиграфии костей скелета, после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, определены показания и определена чувствительность указанных диагностических методов ядерной медицины у детей с НБ;
2. Проанализирована эффективность использования протокола ОФЭКТ/КТ после получения планарных изображений при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» и определены показания к его выполнению;
3. Выполнена оценка чувствительности и специфичности сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» против сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» с протоколом ОФЭКТ/КТ области/областей интереса у детей с НБ;
4. Внедрены и использованы методы количественной (SUV_{\max}) и полуколичественной оценок (TLCRR) интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном образовании и определена взаимосвязь между интенсивностью накопления ^{123}I -МЙБГ и гистологическим вариантом у детей с НБ.

Практическая значимость

1) Определены показания для сцинтиграфии костей скелета всего тела после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, которые позволили оптимизировать диагностическую часть протокола ведения пациентов с НБ и способствовали снижению общей лучевой нагрузки на пациента, привели к снижению нагрузки на оборудование, снижению сопутствующих расходов, в том числе связанных с проведением анестезиологического пособия, без потери диагностической ценности; 2) Внедрение протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ достоверно позволяет снизить количество ложноположительных и ложноотрицательных случаев. Для повышения чувствительности и специфичности планарных изображений при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ необходимо выполнение протокола ОФЭКТ/КТ области/областей интереса с последующей комплексной оценкой полученных изображений. 3) Используя современные методы количественной (SUV_{\max}) и полуколичественной (TLCRR) оценки интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном образовании можно неинвазивно предположить гистологический подвариант НБ. Возможность неинвазивного определения гистологического варианта у пациентов с НБ может иметь как определенное прогностическое значение, так и помогает в принятии клинических решений.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1) Ввиду очень высокой чувствительности и специфичности сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ проведение сцинтиграфии костей скелета, после выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, оправдано только для пациентов с образованием, не накапливающим ^{123}I -МЙБГ (МЙБГ - негативная опухоль);
- 2) Выполнение протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ, дополнительно к планарному исследованию в режиме «все тело», достоверно увеличивает чувствительность и специфичность метода как для подтверждения нейрогенной природы первичного образования, так и при оценке распространенности процесса;
- 3) Используя современные методы количественной (SUV_{max}) и полуколичественной оценок (TLCR) интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в первичной опухоли, как самостоятельные методы или в комбинации с лабораторными параметрами, существует возможность неинвазивного определения гистологического подварианта НБ.

Внедрение результатов исследования в практику

С 2019 году в клинической практике отделений онкологии, ПЭТ и радионуклидной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева») принято, что сцинтиграфия костей скелета не назначается и не выполняется рутинно у всех пациентов с НБ IV стадии, после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, а рекомендована только для пациентов с МЙБГ негативной опухолью.

С 2020 года в отделении ПЭТ и радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» внедрено в клиническую практику выполнение протокола ОФЭКТ/КТ области/областей интереса в дополнение к планарному исследованию в режиме «все тело» при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ.

Разработанный алгоритм неинвазивного определения гистологического подварианта НБ используя количественную оценку интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном образовании был программно реализован и представлен врачам-онкологам, в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева».

На разработанный алгоритм получен патент РФ (№ 2020610382) «Система неинвазивной диагностики опухолевого типа нейробластомы» от 13.01.2020 г.

Рекомендации с показаниями к сцинтиграфии костей скелета после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и выполнению протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ, были включены в «Клинические

Рекомендации Нейробластома» Министерство Здравоохранения Российской Федерации», с 01.01.2020 г.

Апробация работы

Апробация диссертационной работы проведена на заседании сотрудников института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 11 ноября 2021 г.).

Основные результаты работы доложены и обсуждены в виде докладов и стендовых презентаций на заседании Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017 г.); межрегиональном совещании национального общества детских гематологов и онкологов - НОДГО (Москва, май 2017 г.); на международной конференции European Association of Nuclear Medicine - EANM (Vienna, Austria, октябрь 2017); Российском обществе рентгенологов и радиологов – РОРР (Москва, ноябрь 2017 г.); XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов "Радиология – 2018" (Москва, май 2018 г.); IX межрегиональном совещании национального общества детских гематологов и онкологов - НОДГО (Санкт Петербург, май 2018 г.); European Association of Nuclear Medicine - EANM (Dusseldorf, Germany, октябрь 2018); Российском обществе рентгенологов и радиологов – РОРР (Москва, ноябрь 2018 г.); X конгрессе национального общества детских гематологов и онкологов - НОДГО (Сочи, апрель 2018 г.); Московском региональном отделении Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2019 г.); Российском обществе рентгенологов и радиологов – РОРР (Москва, ноябрь 2019 г.); итоговой конференции МРО «Лучевая диагностика в онкологии» (Москва, Сколково, декабрь 2019).

Материалы диссертации опубликованы в рецензируемых научных журналах, в том числе в изданиях, рекомендованных в перечне ВАК.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в организации протоколов исследования, анализе литературных источников, сборе и анализе данных, полученных в ходе клинического исследования. Подготовка текста диссертационной работы и научных статей выполнены соискателем лично.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 2 в рецензируемых изданиях ВАК, 4 в международной базе Scopus, получен 1 патент РФ на систему неинвазивной диагностики опухолевого типа нейробластомы (№ 2020610382).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.13 «лучевая диагностика, лучевая терапия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах компьютерного текста. Работа состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 20 рисунками. Библиографический указатель включает 180 работу цитируемых авторов, из них 3 на русском языке и 177 на иностранных языках.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Ретроспективно было проанализировано 952 исследования у 476 детей с НБ за период с ноября 2012 г. по декабрь 2018 г. Соотношение мальчиков и девочек 1:1,1 (229 мальчиков и 247 девочки), медиана возраста на момент проведения исследования: 24,5 мес (23 дня - 17 лет). Всем пациентам исследования выполнялись на базе отделения ПЭТ и радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева».

Так, для оценки чувствительности сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета, и для определения показаний к выполнению сцинтиграфии костей скелета, после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в ретроспективный анализ включено 129 пациентов с диагнозом НБ, у которых на этапе стадирования были выполнены оба исследования.

Критерии включения: первичные пациенты, с установленным диагнозом НБ, у которых выполнена сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфия костей скелета с интервалом не более 30 дней. Все результаты исследования доступны для анализа в системе хранения данных визуализации (PACS – Picture Archiving and Communication System).

Для определения диагностической значимости и показаний к проведению протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, в ретроспективный анализ включен 251 пациент. У 204 (81,3%) из 251 пациентов исследование выполнялось до проведения какого-либо лечения, а у 47 (18,7%) после удаления первичного образования, но до начала химиотерапии.

Критерии включения: первичные пациенты, с установленным диагнозом НБ до проведения какого-либо вида лечения и пациенты после хирургического лечения (первичное образования удалено хирургически, но без проведения химиотерапии). Всем выполнена сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» и дополнительно выполнен протокол ОФЭКТ/КТ области/областей интереса. Все результаты исследования доступны для анализа в системе хранения данных

визуализации (PACS).

Для определения взаимосвязи между интенсивностью накопления ^{123}I -МЙБГ и гистологическим вариантом в анализ включены 96 пациентов с впервые выявленной НБ, которым на этапе инициальной диагностики выполнялась сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ и протокол ОФЭКТ/КТ с захватом области первичного образования и области печени.

Критерии включения: Первичные пациенты с подтвержденным гистологическим вариантом НБ, ГНБ или ГН до проведения какого-либо вида лечения, которым выполнена сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» и протокол ОФЭКТ/КТ с захватом первичной опухоли и печени. Все результаты исследования доступны для анализа в системе хранения данных и визуализации (PACS).

Критерии исключения: пациенты с ^{123}I -МЙБГ негативным образованием, предшествующее оперативное лечение или химиотерапия.

Протоколы исследований

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами выполнялись на двухдетекторной гамма-камере Discovery 670 ОФЭКТ/КТ (GE Healthcare, USA). После просмотра планарных изображений врач-радиолог определял наличие показаний для выполнения протокола ОФЭКТ/КТ области интереса.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ выполнялась через 24 часа после в/в введения радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) в дозе 5 МБк/кг, при этом минимальная доза составила 40 МБк, а максимальная доза не превышала 370 МБк. Параметры сбора данных в режиме «все тело»: детекторы в положении «anterior and posterior» с коллиматорами для низких энергий с высоким разрешением; энергетический пик изотопа 159 keV; ширина энергетического окна 20%; скорость движения стола 5 см/мин. Статическое изображение головы в боковых проекциях получали путем сбора гамма-квантов в течение 5 мин на матрицу 256x256. Протокол ОФЭКТ: угол вращения детекторов 3° время сбора 30 сек., на матрицу 128x128. Для получения совмещенных ОФЭКТ/КТ изображений выполняли низкодозовую КТ (для анатомической локализации и коррекции на аттенуацию) с учетом массы тела пациента.

Сцинтиграфия костей скелета выполнялась через 2,5-3 часа после в/в введения РФЛП. При расчете дозы использовали калькулятор доз на сайте Европейского Общества Ядерной Медицины (www.eanm.org/publications/dosage-calculator/). Параметры сбора данных в режиме «все тело»: детекторы в положении «anterior and posterior» с коллиматорами для низких энергий с высоким разрешением; энергетический пик изотопа 140 keV; ширина

энергетического окна 10%; скорость движения стола 8 см/мин. Статическое изображение головы в боковых проекциях получали путем сбора гамма-квантов в течение 5 мин на матрицу 256x256. Протокол ОФЭКТ выполняли только по указанию врача радиолога после просмотра планарных изображений: угол вращения детекторов 6^0 время сбора 20 сек., на матрицу 128x128.

Подготовка пациента к исследованию:

Перед выполнением сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ использовалась стандартная подготовка, заключающаяся в блокаде щитовидной железы препаратами йода и отмене определенных лекарственных препаратов (правила подготовки изложены на сайте Европейского Общества Ядерной Медицины (<https://www.eanm.org/>). Перед проведением сцинтиграфии костей скелета специальная подготовка пациента не требовалась. Все пациенты, исследование которым выполнялось с использованием анестезиологического пособия, дополнительно соблюдали рекомендации врача-анестезиолога, включая голод за 4-6 часов до начала исследования.

Анализ изображений

Реконструкцию и анализ полученных планарных и совмещенных ОФЭКТ/КТ изображений, сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета, выполняли на рабочей станции Xeleris (GE Healthcare, USA) и HERMES Medical Imaging suite (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden).

Полуколичественный метод оценки интенсивности накопления TLCRR:

Определяли отношение максимальной активности в объеме 1 см^3 опухолевой ткани к среднему значению накопления в объеме 1 см^3 непораженного участка паренхимы правой доли печени.

$$TLCRR = \frac{\text{максимальная активность в объеме } 1\text{ см}^3 \text{ опухоли}}{\text{средняя активности в } 1\text{ см}^3 \text{ печени}}$$

Для определения максимальной активности в 1 см^3 опухолевой ткани при просмотре срезов визуально определяли участок накопления с наибольшей интенсивностью в опухоли и затем проводили измерения импульсов в указанном объеме. Чаще всего измерения выполняли на нескольких срезах и в разных проекциях (аксиальной, корональной и сагиттальной) и выбирали максимальное значение (Рис. 1а). Для получения средних значений накопления в печени проводили измерения импульсов в 1 см^3 правой доли печени на нескольких срезах и в разных проекциях. Далее полученные значения суммировали и делили на количество измерений. В случаях множественного метастатического поражения правой доли печени измерения выполняли в непораженном участке паренхимы, а при отсутствии такого – в левой доле (Рис. 1б).

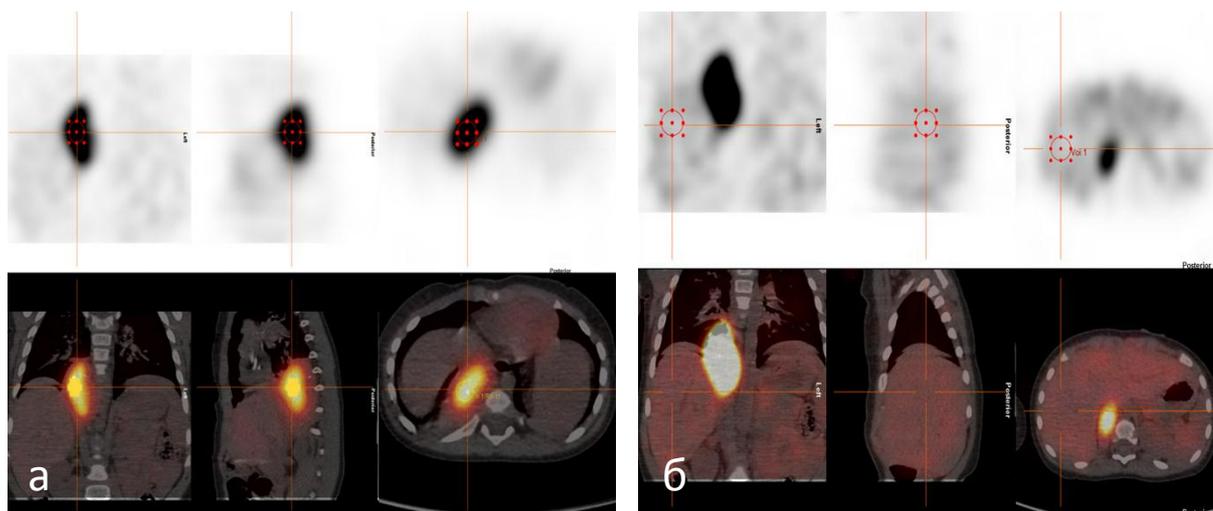


Рисунок 1. ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ-изображения: **а)** определение максимальной активности в 1 см^3 опухолевой ткани и **б)** определение активности в 1 см^3 ткани печени на ОФЭКТ

Количественный метод оценки интенсивности накопления SUV:

Для получения количественного значения интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ использовали (SUV) и выбирали максимальное накопление в опухоли (SUV_{max}), (Рис. 2).

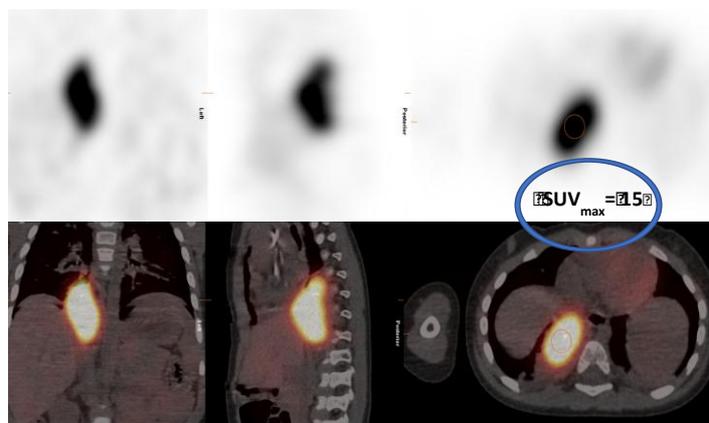


Рисунок 2. ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ-изображения: определения (SUV_{max}) опухолевой ткани на ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях.

Необходимо отметить, что для возможности выполнения количественной оценки интенсивности накопления с помощью SUV были выполнены следующие технические действия: 1) выполнена необходимая калибровка двухдетекторной гамма-камеры Discovery 670 ОФЭКТ/КТ (GE Healthcare, USA) с использованием фантома, содержащего изотоп и КТ-фантома; 2) полученные значения были интегрированы в программное обеспечение «HERMES Medical Imaging suite» (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden); 3) перед выполнением реконструкции полученных изображений

введенная активность ^{123}I -МЙБГ и время введения для каждого пациента были внесены в протокол программного обеспечения «HERMES Medical Imaging».

Всем пациентам на этапе диагностики выполнялись лабораторные тесты по определению уровня НСЭ, ЛДГ, ферритина в сыворотке крови, результаты были доступны в медицинской информационной системе.

Статистическая обработка:

Статистическая обработка выполнялась с применением программ «RStudio» и «XLSTAT». Для визуализации данных использована BI-система «Microsoft PowerBI». Построение гистограмм проводилось в программе Microsoft Excel 2011 для Mac. Непараметрический U-критерий Манна-Уитни применяли для проверки гипотезы H_0 . Проверка гипотезы о соответствии распределения выборки нормальному закону проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони для контроля групповой вероятности ошибки. 95% доверительный интервал для показателей чувствительности и специфичности рассчитан на основе скорректированного метода Вальда. Критерий Краскела-Уоллиса использовался для проверки равенства медиан нескольких групп. ROC-анализ использован для отражения соотношения между чувствительностью и специфичностью параметров при варьировании порога решающего правила. Для использованных статистических критериев критический уровень значимости составлял 0,05.

Результаты

Результаты сравнения диагностической значимости сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета

Из 129 пациентов включенных в анализ оценки чувствительности и определения показаний к проведению сцинтиграфии костей скелета после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у 82 (63,6%) пациентов исследования были выполнены до проведения хирургического лечения (за исключением пациентов, которым была выполнена только биопсия) и/или химиотерапевтического лечения; у 39 (30,2 %) пациентов исследования выполнялись после радикального удаления опухоли; у 5 (3,9 %) пациентов после проведения одного курса химиотерапии и у 3 (2,3%) пациентов после удаления опухоли и проведения курса химиотерапии. Средний промежуток времени между сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфией костей скелета составил 13 дней (3 - 30 дней). Распределение пациентов по стадиям заболевания было следующим: 68 (52,7%) были с 4 стадией, 9 (7%) пациентов с 4s стадией, 4 (3,1%) пациента с 3 стадией, 17 (13,2%) пациентов со 2 стадией и 31 (24%) пациент с 1 стадией заболевания.

Патологическое накопление ^{123}I -МЙБГ определялось у 83 (64,3%) из 129 пациентов, тогда как у 46 (35,7%) каких-либо очагов патологического

накопления выявлено не было. В зависимости от наличия или отсутствия патологического накопления ^{123}I -МЙБГ все пациенты распределены следующим образом: а) пациенты у которых выявлено накопление как в первичном очаге, так и метастатическое распространение, $n=59$ (45,7%); б) пациенты, у которых накопление определялось только в первичном очаге, $n=14$ (10,9%); в) пациенты, у которых первичная опухоль была удалена до выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, $n=42$ (32,5%), из которых у 32 (24,8%), визуализировалось физиологическое распределение радиофармпрепарата, а у 10 (7,7%), получены данные за метастатическое распространение; г) пациенты с наличием первичного образования и гистологически доказанной нейрогенной опухолью без признаков накопления радиофармпреперата (МЙБГ-негативные опухоли), $n=14$ (10,9%), (Рис. 3). Из 14 пациентов с МЙБГ негативной опухолью 7 (5,5%) пациентов с 1 стадией, 3 (2,3%) со 2 стадией, 1 (0,8%) с 4s стадией и 3 (2,3%) с 4 стадией заболевания.

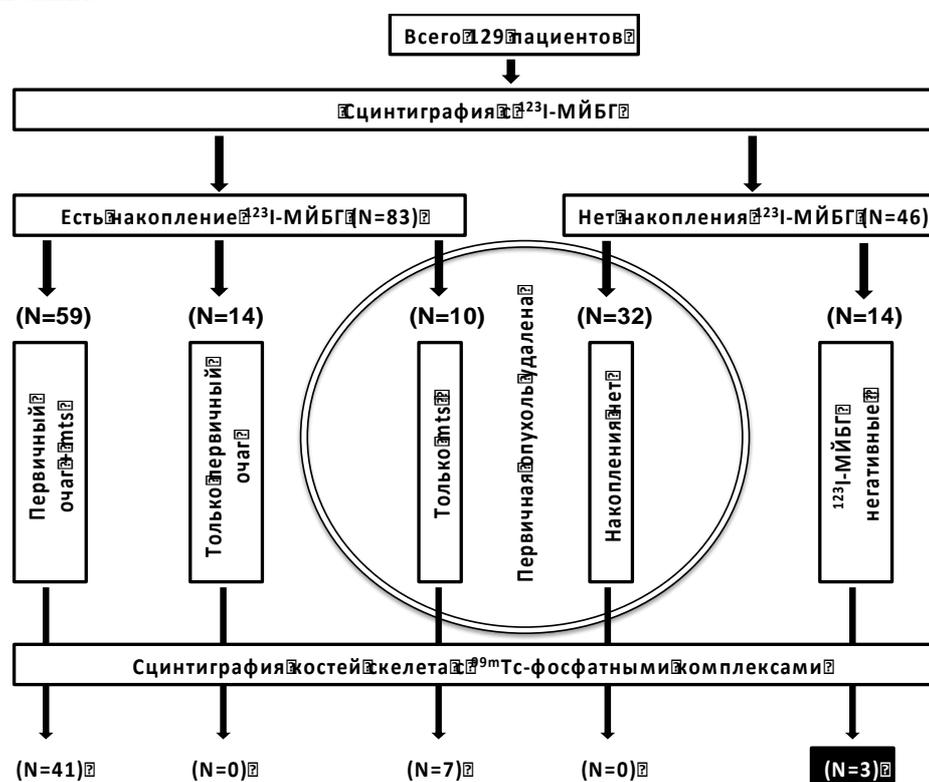


Рисунок 3. Распределение пациентов с НБ на этапе стадирования, с наличием первичного образования или после хирургического удаления, по наличию патологического накопления или отсутствию токового при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета.

У 59 (45,7 %) из 129 пациентов сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ позволила выявить патологическое накопление, как в первичном образовании, так и в метастатических очагах костей скелета, тогда как сцинтиграфия костей скелета

позволила определить метастатическое поражение костей скелета только у 41(31,8%) из 59 пациентов (Рис. 3).

У 42 (32,5%) из 129 пациентов, после тотального удаления первичного образования, после выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета были получены следующие результаты: 32 пациента у которых не было выявлено патологического накопления ^{123}I -МЙБГ – при сцинтиграфии костей скелета также не было выявлено патологических очагов; из 10 (7,7%) пациентов у которых определялись метастатические очаги при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, сцинтиграфия костей скелета позволила заподозрить метастатическое поражения костной ткани только у 7 (5,4%) пациентов (Рис. 3).

У 14 (10,9 %) из 129 пациентов, у которых накопление ^{123}I -МЙБГ отмечалось только в первичном образовании при анализе результатов сцинтиграфии костей скелета данных за наличие метастатического поражения костей скелета также получено не было (Рис. 3).

Следует отметить, что только у пациентов с МЙБГ-негативной НБ сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами продемонстрировала свою значимость в диагностике распространенности процесса. Так, из 14 (10,9 %) МЙБГ-негативных пациентов с НБ сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами позволила выявить метастатическое поражение костной ткани у 3 (2,3 %) пациентов (рисунок 3).

При анализе пациентов с НБ 4 стадии (N=68) сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ позволила выявить метастатическое поражение у 65 (95,6%) пациентов, тогда как с помощью сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами метастатическое поражение было диагностировано у 51 (75%) пациента ($p<0,05$). Чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами, у пациентов с НБ 4 стадии, составила около 95% и 75% соответственно. Достоверная разница была получена и по количеству выявленных патологических очагов в костях скелета. Так, при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ был определен 951 очаг, а при сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами только 270 очагов ($p<0,05$).

Результаты сравнения чувствительности и специфичности планарных изображений и планарных изображений с протоколом ОФЭКТ/КТ области интереса при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ

Для определения чувствительности и специфичности сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» против сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» с протоколом ОФЭКТ/КТ области интереса, и показаний к выполнению протокола ОФЭКТ/КТ после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в ретроспективный анализ включен 251 пациент с НБ.

У 204 (81,3%) из 251 пациентов исследование выполнялось до проведения какого-либо лечения, а у 47 (18,7%) после удаления первичного образования, но до начала химиотерапии. По результатам гистологического исследования из 251 пациента у 32 (12,7%) диагностирована ГН, у 41 (16,3%) – ГНБ, у 178 (71%) – НБ.

У 150 (73,5%) из 204 пациентов, не получивших лечения, результаты ОФЭКТ/КТ не имели какой-либо важной информации и не влияли на заключение, полученное после интерпретации планарных сцинтиграмм в режиме «все тело».

У 54 (26,5%) из 204 пациентов, благодаря выполнению протокола ОФЭКТ/КТ, была получена дополнительная диагностическая информация. Так, у 42 (20,6%) и у 12 (5,9%) пациентов результаты ОФЭКТ/КТ позволили исключить ложноотрицательные и ложноположительные результаты, соответственно.

Причинами ложноположительных результатов являлось, прежде всего, очаговое физиологическое накопление ^{123}I -МЙБГ в кишечнике, надпочечниках, чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) почек (Рис. 4).

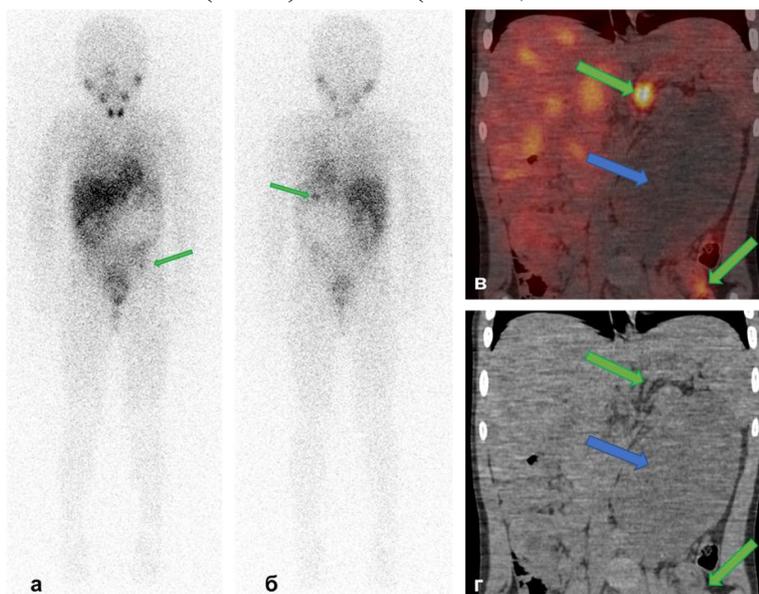


Рисунок 4. Очаговое накопление ^{123}I -МЙБГ как вариант физиологического накопления в надпочечнике и кишечнике. Планарные сцинтиграммы (а - вид спереди; б - вид сзади): очаговое накопление ^{123}I -МЙБГ в проекции забрюшинного пространства и таза слева (зеленые стрелки). Коронарные срезы ОФЭКТ/КТ-совмещенные изображения (в) и КТ-изображения (г): солидное образование забрюшинного пространства слева без накопления ^{123}I -МЙБГ (синяя стрелка), физиологическое накопление РФЛП в левом надпочечнике, кишечнике (зеленые стрелки).

Причинами ложноотрицательных результатов являлись небольшие размеры патологического очага, накопление ^{123}I -МЙБГ низкой интенсивности,

локализация патологического очага вблизи или в органах с физиологическим накоплением ^{123}I -МЙБГ или вблизи другого патологического очага с накоплением высокой интенсивности (Рис. 5)

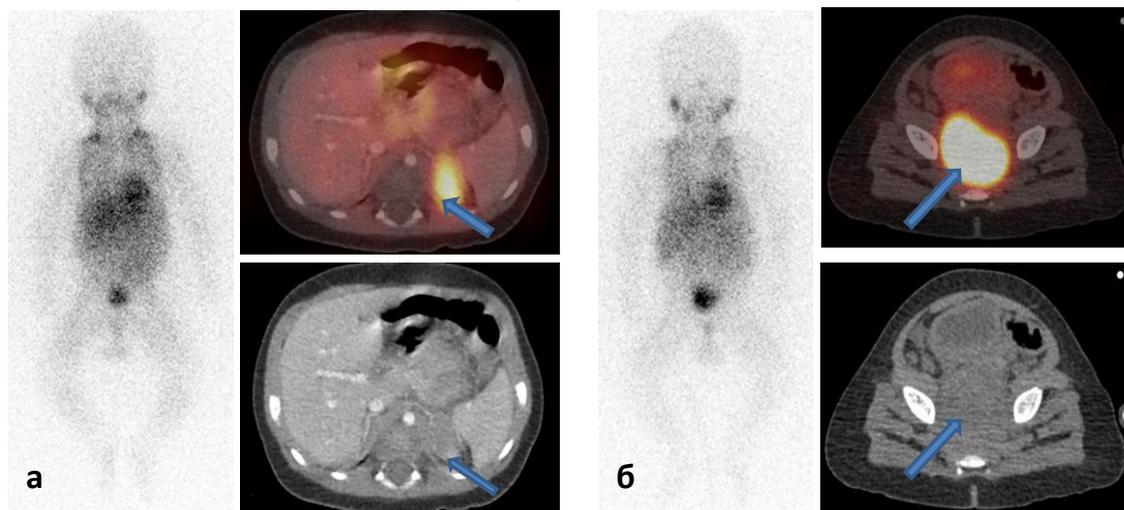


Рисунок 5. Ложноотрицательный результат: а) из-за малых размеров опухоли: на планарных сцинтиграммах – патологических очагов ^{123}I -МЙБГ не выявлено, на ОФЭКТ/КТ- патологическое накопление ^{123}I -МЙБГ в новообразовании левого надпочечника (синие стрелки). б) из-за расположения опухоли за мочевым пузырем: на планарных сцинтиграммах - патологических очагов ^{123}I -МЙБГ не выявлено, на ОФЭКТ/КТ- патологическое накопление ^{123}I -МЙБГ в мягкотканном образовании, расположенном в пресакральной области (синие стрелки).

У 31 (66%) из 47 пациентов, которым сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ впервые выполнена после оперативного лечения, дополнительное проведение ОФЭКТ/КТ не повлияло на результаты интерпретации планарных сцинтиграмм в режиме «все тело».

Однако у 16 (34%) из 47 пациентов после оперативного лечения выполнение ОФЭКТ/КТ позволило получить важную дополнительную информацию, которая при совместном анализе с планарной сцинтиграфией в режиме «все тело» позволила исключить ложноотрицательные и ложноположительные результаты у 4 (8,5%) и 12 (25,5%) пациентов, соответственно.

Причинами ложноположительных результатов, так же, как и у пациентов до хирургического лечения, являлось очаговое физиологическое накопление ^{123}I -МЙБГ в кишечнике, надпочечниках, мочевыделительной системе.

Причинами ложноотрицательных результатов являлись небольшие размеры патологического очага (остаточного компонента новообразования), накопление ^{123}I -МЙБГ низкой интенсивности в патологическом очаге,

локализация патологического очага вблизи или в органах с физиологическим накоплением ^{123}I -МЙБГ.

В итоге, выполнение протокола ОФЭКТ/КТ позволило получить дополнительную значимую диагностическую информацию более чем в 26% исследований у первичных пациентов при инициальном исследовании и в 34% случаев у пациентов после хирургического вмешательства. Таким образом, чувствительность планарной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в сравнении с планарными изображениями + ОФЭКТ/КТ у первичных пациентов составила 72,55% (95%ДИ: 64,97%; 79,02%), у пациентов после операции – 77,78% (95%ДИ: 54,25%; 91,53%); специфичность у первичных пациентов - 76,47% (95%ДИ: 63,10%; 86,13%), у пациентов после операции – 58,62% (95%ДИ: 40,71%; 74,51%) (Рис. 6). Примечание: чувствительность и специфичность планарных изображений с дополнительным протоколом ОФЭКТ/КТ области интереса при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ были приняты за 100%.

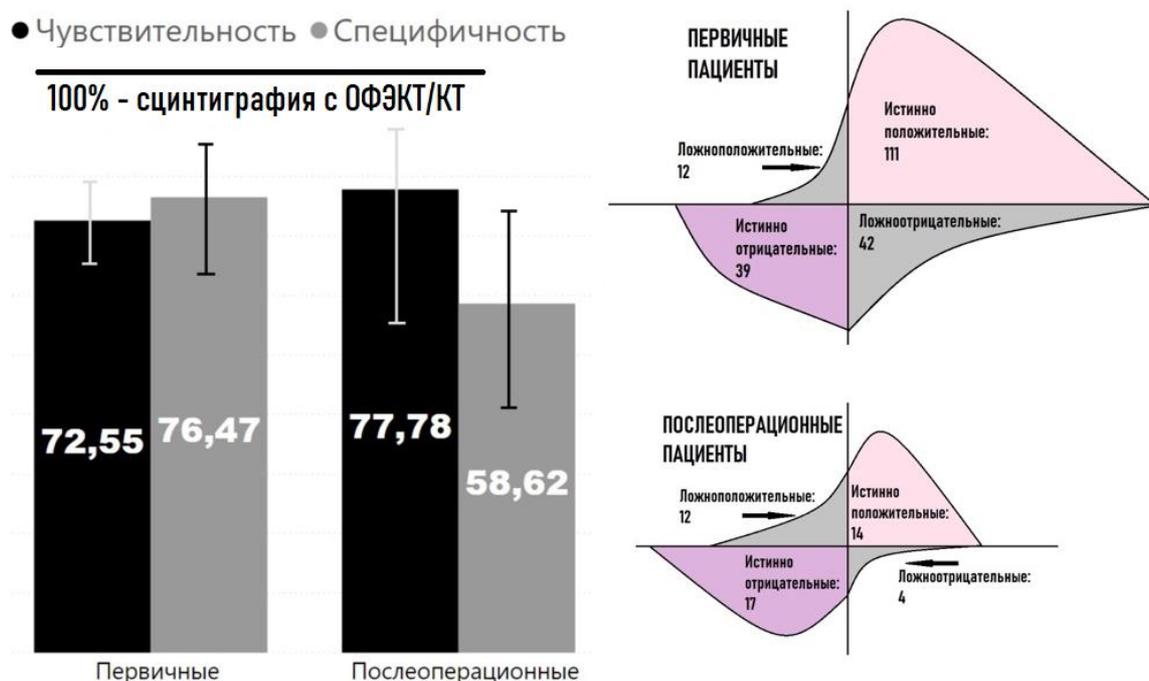


Рисунок 6. Чувствительность и специфичность планарной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ.

Результаты исследования определения гистологического варианта опухоли по интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ

Для оценки возможности неинвазивного определения гистологического варианта по интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ, использовались полуколичественный (TLCRR) и количественный (SUV) методы и были получены значения интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном образовании для каждого пациента, включенного в исследование.

Дополнительно для возможности сочетанного использования и определения значимости каждого параметра отдельно, использовали результаты лабораторных тестов (НСЭ, ЛДГ и ферритин) для каждого пациента.

По результатам гистологического исследования 96 МЙБГ-позитивные пациенты были разделены на 3 группы больных: пациенты с НБ (N=54), с ГНБ (N=28) и с ГН (N=14).

Множественный анализ для выявления различий между группами, используя критерии Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis), в значениях параметров SUV_{max}, TLCRR, НСЭ, ЛДГ и ферритина показал, что между тремя группами есть статистически значимые различия в значениях параметров SUV_{max}, TLCRR и НСЭ. Для значений параметров ЛДГ и ферритина статистически значимых различий не выявлено, в связи с чем использование этих параметров для проведения дифференциальной диагностики гистологического подварианта нецелесообразно. Для проведения попарного сравнения выборок по параметрам использован расчет U-статистики Манна-Уитни (таблица 2).

Таблица 2. Попарное множественное сравнение выборок по параметрам SUV_{max}, TLCRR и НСЭ с помощью критерия Манна-Уитни.

Параметр Группы	SUV _{max}	TLCRR	НСЭ
НБ и ГНБ	H ₁ p < 0,001	H ₁ p < 0,001	H ₁ p = 0,001
ГН и ГНБ	H ₁ p = 0,016	H ₁ p = 0,009	H ₀ p = 0,128
НБ и ГН	H ₁ p < 0,001	H ₁ p < 0,001	H ₁ p = 0,003

Примечание: H₀ – различий по значениям параметра между выборками нет, H₁ – различия между выборками есть.

Гипотеза H₁ принималась в том случае, если уровень значимости p составлял $\leq 0,017$ (с учетом поправки Бонферрони). Выявлены статистически значимые различия между всеми группами по всем параметрам, за исключением параметра НСЭ для групп ГН и ГНБ. Таким образом, целесообразно применение всех трех параметров: SUV_{max}, TLCRR и НСЭ.

Проведен анализ чувствительности и специфичности выбранных параметров в дифференциальной диагностике опухолевого типа. ROC-кривые

для выбранных параметров для каждого опухолевого типа представлены на (Рис. 7).

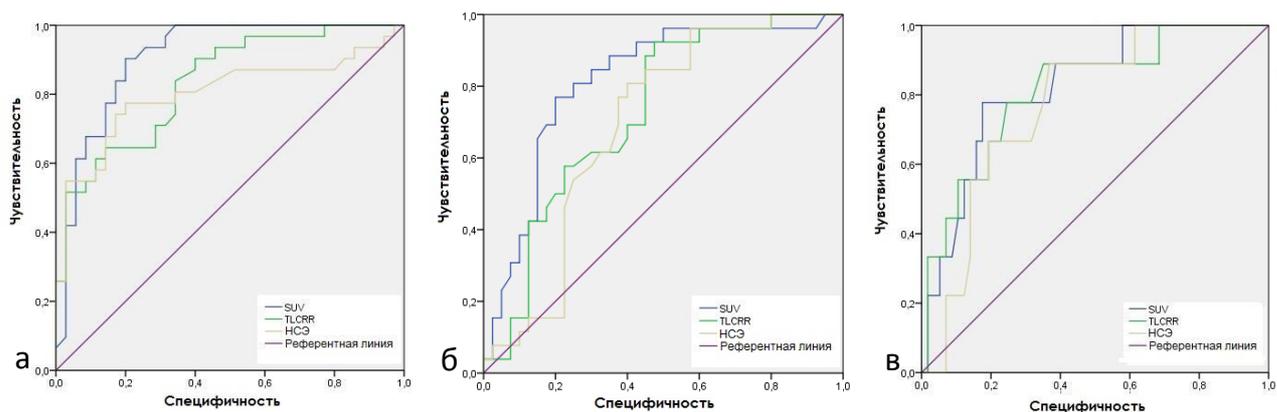


Рисунок 7. ROC-кривые для параметров SUV_{max} , TLCRR и HC3 для трех гистологических вариантов: а) для НБ, б) для ГНБ, в) для ГН.

С целью оценки информативности исследуемых параметров был произведен анализ параметра AUC (площади под ROC-кривой), результаты представлены в (таблице 3).

Таблица 3. Значения параметра AUC и границы доверительного интервала для трех гистологических вариантов: НБ, ГНБ и ГН.

Параметр	Гистологический тип	AUC	Стандартная ошибка	p-value	95% доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
SUV_{max}	НБ	0,923	0,047	0,000	0,830	1,000
HC3		0,858	0,059	0,000	0,743	0,973
TLCRR		0,895	0,046	0,000	0,804	0,986
SUV_{max}	ГН	0,926	0,048	0,006	0,822	1,000
HC3		0,924	0,055	0,005	0,817	1,000
TLCRR		0,898	0,060	0,009	0,780	1,000
SUV_{max}	ГНБ	0,826	0,063	0,000	0,702	0,950
HC3		0,762	0,072	0,002	0,621	0,903
TLCRR		0,735	0,075	0,006	0,587	0,883

Значение AUC SUV_{max} для случаев НБ и ГН составляет более 0,9, следовательно, параметр обладает очень высокой информативностью. Для случая ГНБ AUC SUV_{max} составляет более 0,8, и в данном случае параметр обладает высокой информативностью.

Обсуждение

Широкое использование двух методов ядерной медицины, сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета, для оценки распространенности процесса у пациентов с НБ продиктовано следующими причинами: 1) высокой частотой метастатического поражения костной ткани и костно-мозгового поражение у пациентов с НБ [DuBois S. G. et al., 1999]; 2) наличием пациентов с НБ ткани опухоли которой не накапливают МЙБГ ($\approx 10\%$ пациентов с НБ) [Biasotti S. et al., 2000]; 3) рекомендация протокола NB-2004, согласно которому для дифференциальной диагностики между костным и костно-мозговым поражением необходимо выполнять сцинтиграфию костей скелета; 4) историческим аспектом, так получаемые результаты сцинтиграфии костей скелета были превосходными при сравнении с рентгенологическими методами исследования в диагностике метастатического поражения костей скелета и наличием публикаций в которых авторы показывали, что сцинтиграфия костей скелета не уступала сцинтиграфии с МЙБГ [Gordon I. et al., 1990; Turba E. et al., 1993]; 5) низкая доступность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в большинстве регионах РФ.

Полученные нами результаты наглядно продемонстрировали, что сцинтиграфия костей скелета не только не имела каких-либо преимуществ, но и уступала сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ как в диагностике метастатического поражения костей скелета у конкретного пациента, так и в количестве визуализируемых очагов поражения. Так, чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами, для пациентов с 4 стадией НБ, составила 95,6 % и 75 % соответственно, и была статистически значимой ($p < 0,05$). Следует отметить, что полученные нами данные не противоречат результатам, опубликованных ранее работ [Pfluger T. et al., 2003; Shulkin B.L. et al., 1998].

Дополнительно, сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами была негативной и не имела какой-либо диагностической значимости у 47 пациентов, включающих пациентов с накоплением МЙБГ только в первичном образовании ($N=15$) и пациентов с удаленным первичным образованием ($N=32$) без признаков метастатического поражения по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ.

Единственная группа пациентов ($n=14$), в которой сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами продемонстрировала свою значимость, включала пациентов с НБ, клетки которой не накопили ^{123}I -МЙБГ. Так, результаты сцинтиграфии костей скелета позволили заподозрить наличие метастатического распространения у 3 из 14 МЙБГ-негативных пациентов (Рисунок 3). Полученные нами результаты подтверждают утверждения авторов в

ряде международных публикаций, что сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами имеет диагностическое значение и может быть выполнена у пациентов с НБ, клетки которой не накапливают МЙБГ [Brisse H.J. et al., 2011; Vik T.A. et al., 2009; Ladenstein R. et al., 2017]. Следует отметить, что для этих пациентов, необходима, экспертная оценка результатов сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами, для исключения как ложноотрицательных, так и ложноположительных изображений, а в будущем целесообразно изучение роли других методов исследования (например применение ПЭТ/КТ).

К сожалению, из-за низкой разрешающей способности и отсутствия возможности определения точного анатомического расположения выявленных очагов накопления в ряде случаев достоверная интерпретация накопления ^{123}I -МЙБГ на планарных изображениях в режиме «все тело» вызывает определенные затруднения, что приводит к увеличению количества сомнительных результатов и диктует необходимость выполнения дополнительных методов исследования.

Проведение протокола ОФЭКТ/КТ области интереса позволяет получить трехмерное изображение и анатомическую корреляцию, улучшает разрешающую способность метода. Однако существенное увеличение общего времени исследования при выполнении ОФЭКТ/КТ и, соответственно, уменьшение пропускной способности аппарата, увеличение времени анестезиологического пособия, временные и трудовые затраты персонала, а также увеличение лучевой нагрузки за счет выполнения КТ области интереса требуют наличия обоснованных показаний к выполнению протокола ОФЭКТ/КТ.

Результаты нашего исследования достоверно продемонстрировали диагностическую значимость протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ. Так, выполнение протокола ОФЭКТ/КТ позволило получить значимую диагностическую информацию на этапе стадирования у 26% пациентов до начала какого-либо этапа лечения и у 34% пациентов после полного или частичного хирургического удаления опухоли. Было показано, что у пациентов до начала какого-либо этапа терапии чувствительность планарной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ по сравнению с протокола ОФЭКТ/КТ составила только 72,55% (95%ДИ: 64,97%; 79,02%), а у пациентов после операции всего – 77,78% (95%ДИ: 54,25%; 91,53%); специфичность – 76,47% (95%ДИ: 63,10%; 86,13%) и 58,62% (95%ДИ: 40,71%; 74,51%) соответственно (Рис. 6). Примечание: чувствительность и специфичность планарных изображений с дополнительным протоколом ОФЭКТ/КТ области интереса при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ были приняты за 100%.

Прогностическое значение сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в дополнение к диагностическому, имеет большое значение и широко изучается. Так, идея

неинвазивного определения гистологического варианта НБ по интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ является достаточно привлекательной. Окуяма и соавт. используя только визуальную оценку интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в опухоли при анализе планарных изображений, показали, что интенсивность накопления ^{123}I -МЙБГ была выше в недифференцированных или слабо дифференцированных образованиях, чем в случаях с дифференцированной опухолью [Okuyama C. et al., 1999].

Выполнение протокола ОФЭКТ/КТ и использование современного программного обеспечения позволяет применять полуколичественные и количественные методики для оценки интенсивности накопления, что имеет большое значение и большие перспективы [Sharp S.E. et al., 2016]. В последнее время из-за спроса на получение изображений после радионуклидной терапии ОФЭКТ/КТ перешёл от относительных и полуколичественных способов оценки до количественного определения, а именно к нормализованному поглощению с использованием значения стандартизованного накопления (SUV) [Bailey D.L. et al., 2013]. Поэтому в работах 2013 и 2015 г. Fendler и соавт. вместо семибалльной визуальной оценки предложили использовать полуколичественный метод (TLCRR) оценки интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ [Fendler W.P. et al., 2013]. Было показано, что полуколичественный метод TLCRR показал высокую специфичность и высокий результат AUC-ROC (0,86), но достаточно низкую чувствительность из-за высокой частоты ложно-негативных находок в определении неблагоприятного гистологического варианта. Однако, комбинированное использование двух тестов (TLCRR + значения НСЭ) увеличивает точность прогноза по определению неблагоприятного гистологического варианта. Таким образом, применение комбинированного анализа позволило значительно улучшить показатели чувствительности и относительного риска в определении неблагоприятного гистологического варианта по сравнению с использованием значений каждого параметра отдельно [Fendler W.P. et al., 2015].

В нашей работе для возможности неинвазивного определения гистологического варианта НБ по интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ был впервые использован метод количественной оценки – (SUV_{\max}) и выполнено сравнение с ранее предложенным методом (TLCRR), а также выполнен комбинированный анализ с включением результатов НСЭ, ЛДГ и ферритина для каждого пациента из групп НБ, ГНБ и ГН. Было показано, что значение AUC SUV_{\max} для случаев НБ и ГН составляет более 0,9, следовательно, параметр обладает очень высокой информативностью. Для случая ГНБ AUC SUV_{\max} составляет более 0,8, и в данном случае параметр обладает высокой информативностью.

Выводы

1. Чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ превышает чувствительность сцинтиграфии костей скелета и составили 96% и 75%, соответственно.
2. Показания к сцинтиграфии костей скелета после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ: а) только пациентам с ^{123}I -МЙБГ-негативной НБ; б) в случаях если статус накопления ^{123}I -МЙБГ не может быть определен (группа пациентов, которым сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ выполняется после операции/начала химиотерапии), что является крайне важной проблемой на территории РФ.
3. Дополнительное выполнение протокола ОФЭКТ/КТ области интереса при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ имеет огромную диагностическую значимость и позволяет увеличить чувствительность метода более чем в 26% случаев у пациентов при инициальном исследовании и в 34% случаев у пациентов после хирургического вмешательства.
4. Чувствительность и специфичность планарной сцинтиграфии по сравнению с планарной сцинтиграфией и протоколом ОФЭКТ/КТ, при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, у первичных пациентов составила всего 72,55% и 76,47%, а у пациентов после операции всего 77,78% и 58,62%, соответственно. Чувствительность и специфичность планарных изображений с дополнительным протоколом ОФЭКТ/КТ области интереса при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ были приняты за 100%.
5. Показаниями к выполнению протокола ОФЭКТ/КТ являются: опухоли малых размеров; гетерогенные опухоли больших размеров без накопления МЙБГ на планарных сцинтиграммах; при расположении опухоли за органами, с физиологическим накоплением МЙБГ; для дифференциальной диагностики очагов накопления в мягких тканях и костной ткани; при необходимости количественной оценке интенсивности накопления.
6. Количественная оценка интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в опухоли (SUV_{max}), как индивидуально, так в комбинации с полуколичественной оценки (TLCRR) и результатами лабораторных тестов (НСЭ) позволяет неинвазивно предположить гистологический вариант НБ. По результатам статистического анализа значение SUV_{max} более достоверно, чем значение TLCRR и НСЭ, для формирования дифференциального заключения о гистологическом типе опухоли. Значение AUC SUV_{max} для случаев НБ и ГН составляет более 0,9; а для случая ГНБ AUC SUV_{max} составляет более 0,8.

Практические рекомендации

На основании полученных в работе результатов рекомендуется:

1. Выполнить оптимизацию диагностического алгоритма, а именно отказаться от последовательного выполнения сцинтиграфии костей скелета после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у большинства детей с НБ на этапе стадирования.

Сцинтиграфию костей скелета можно выполнять только пациентам с МЙБГ-негативной опухолью или с инициально неопределенным статусом опухоли. Однако, даже в этих случаях по причине низкой чувствительности метода и наличия физиологического накопления РФЛП в зонах роста костей скелета необходимо рассмотреть вариант альтернативных методов исследования, в частности, использование ПЭТ/КТ.

2. Использовать протокол ОФЭКТ/КТ области/областей интереса при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в дополнение к планарным изображениям в режиме «все тело» по причине достоверного увеличения чувствительности и специфичности метода.

3. После анализа полученных планарных сцинтиграмм и на основании данных анамнеза, и результатов ранее выполненных исследований врач-радиолог в режиме реального времени определяет область/области интереса для протокола ОФЭКТ/КТ.

4. Выполнять протокол ОФЭКТ/КТ (первичное образование включено в область интереса) у всех пациентов при необходимости количественной оценки интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном образовании.

5. Выполнять количественную оценку интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в опухоли (SUV_{max}), как индивидуально, так и в комбинации с полуколичественной оценки (TLCRR) и результатами лабораторных тестов (НСЭ) для предположительного неинвазивного определения гистологического подварианта НБ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кайлаш. Преимущества и недостатки методов ядерной медицины, используемых при диагностике у пациентов с нейробластомой / Кайлаш, Ю.Н. Ликарь // **Российский журнал детской гематологии и онкологии**. – 2016.- №3(2).-С.50-56. DOI:10.17650/2311-1267-2016-3-2-50-56.

2. Kailash Chaurasiya. Indication of MDP bone scan after MIBG scintigraphy in patients with neuroblastoma / Kailash Chaurasiya, E. Kireeva, I. Krupina, Y. Likar // European Association of Nuclear Medicine (EANM 2017), Vienna, Austria, 21-25 October, 2017, P. 686.

3. Кайлаш. Показания для сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с нейробластомой / Кайлаш, Е.Д. Киреева, И.С. Крупина, Ю.Н. Ликарь // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов – РОРР Москва. 2017.-С.77.

4. Кайлаш. Значимость сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в диагностике метастатического поражения печени у детей с нейробластомой / Кайлаш, Е.Д.

Киреева, И.С. Крупина, Ю.Н. Ликарь // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов – РОПР, Москва, 2017.- С. 80-81.

5. Кайлаш. Взаимосвязь между неблагоприятным гистологическим вариантом нейробластомы и интенсивностью накопления ^{123}I -МЙБГ в опухоли / Кайлаш, Е.Д. Киреева, И.С. Крупина, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь // Конгресс национальное общество детских гематологов и онкологов. НОДГО Санкт Петербург. 2018.-С. 53.

6. Кайлаш. Использование полуколичественного метода оценки при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ для определения метастатического поражения печени у детей с нейробластомой / Е.Д. Киреева, Кайлаш, И.С. Крупина, Ю.Н. Ликарь // Конгресс национальное общество детских гематологов и онкологов. НОДГО Санкт Петербург. 2018.-С. 38.

7. Kailash Chaurasiya. Prediction of unfavorable histopathology in neuroblastoma patients using semi quantitative and quantitative methods of ^{123}I -MIBG uptake / Kailash Chaurasiya, E. Kireeva, I. Vdovina, T. Shamanskaya, D. Kachanov, Y. Likar // European Association of Nuclear Medicine (EANM 2018), Dusseldorf, Germany, 13-17 October, 2018.-S188-189.

8. Кайлаш. Полуколичественная оценка при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в диагностике метастатического поражения печени у детей с нейробластомой / Е.Д. Киреева, Кайлаш, И.С. Крупина, Ю.Н. Ликарь // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. РОПР. Москва, 2018.-С. 70.

9. Кайлаш. Показания для сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами после сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином у пациентов с нейробластомой / Кайлаш, Е.Д. Киреева, И.С. Вдовина, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева, Ю.Н. Ликарь // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – 2018. -№17.-Т.4.-С.27-34. DOI:10.24287/1726-1708-2018-17-4-27-34

10. Кайлаш. Значимость полуколичественного метода оценки при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у детей с нейробластомой 4-й стадии / И.С. Вдовина, Т.В. Шаманская, Е.Д. Киреева, Кайлаш, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь // X конгресс национального общества детских гематологов и онкологов. НОДГО. Сочи. 2019.-С. 48-49.

11. Кайлаш. значение полуколичественного метода оценки при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в качестве прогностического фактора у детей с нейробластомой 4-й стадии / И.С. Вдовина, Т.В. Шаманская, Е.Д. Киреева, Кайлаш, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. РОПР 2019, Москва, 6-8 ноября, 2019.-С. 33.

12. Кайлаш. Интенсификация индукционной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска с плохим ответом на индукционную

терапию: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, А.В. Думачева, М.В. Телешова, Д.В. Шевцов, Т.В. Сергеева, А.М. Сулейманова, Р.А. Моисеенко, Ю.Н. Ликарь, Кайлаш, С.Р. Варфоломеева // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – 2019.- №18.-Т.4.-С.19-28. DOI:10.24287/1726-1708-2019-18-4-19-28

13. Кайлаш. Неинвазивное определение неблагоприятного гистологического варианта у детей с нейрогенными опухолями по накоплению ^{123}I -МЙБГ с использованием полуколичественной и количественной оценок / Кайлаш, Е.Д. Киреева, И.С. Вдовина, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская, В.Ю. Роцин, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – 2020-№19.-Т.1.-С.68-78. DOI:10.24287/1726-1708-2020-19-1-68-78

14. Кайлаш. Построение решающих правил для неинвазивной оценки степени дифференцировки нейробластомы на основе анализа однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии и параметров лабораторных исследований / М. Я. Ядгаров, Ю. Н. Ликарь, Кайлаш, С. П. Щелькалина // **Российский журнал детской гематологии и онкологии.** 2020.-С. 53-54.

15. Кайлаш. Билатеральное поражение надпочечников при нейробластоме: клинические и биологические характеристики / Н.А. Андреева, Д.Ю. Качанов, А.П. Щербаков, Л.В. Земцова, А.Е. Друй, Ю.Н. Ликарь, Кайлаш, Д.Т. Уталиева, В.Ю. Роцин, Е.Ю. Ильина, Т.В. Шаманская // **Российский журнал детской гематологии и онкологии.** 2020.-С. 35-36.

16. Кайлаш. Разработка алгоритмов для дифференциальной диагностики гистологического типа нейробластомы на основе компьютерного анализа параметров лабораторных и инструментальных исследований / М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Кайлаш, Ю.Н. Ликарь, Н.В. Матвеев, С.П. Щелькалина // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2021.-№28.-Т.2.-С.97–102. DOI:10.24412/1609-2163-2021-2-97-102

17. Кайлаш. Разработка метода количественной оценки асферичности области накопления как нового предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с нейробластомой / М.Я. Ядгаров, Ю.Н. Ликарь, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Кайлаш, Е.Д. Киреева, Н.В. Матвеев, С.П. Щелькалина // **Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.** 2021.- Т. 11, № 1, С. 25-31. DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-1-25-31

18. Кайлаш. Значение протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у детей с нейробластомой / Е.Д. Киреева, Кайлаш, Т.В. Шаманская, М.Я. Ядгаров, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь // **Вопросы гематологии/онкологии и**

иммунопатологии в педиатрии. – 2021.-№.20.-Т.4.-С.22-32. DOI:10.24287/1726-1708-2021-20-4-22-32

19. Кайлаш. Система неинвазивной диагностики опухолевого типа нейробластомы: патент № 2020610382 / М.Я. Ядгаров, Кайлаш, Д.Ю. Качанов, Е.Д. Киреева, Т.В. Шаманская, С.П. Щелыкалина, Ю.Н. Ликарь // 2019667233, заявл. 19.12.2019 опубл. 13.01.2020.

Список использованных сокращений

^{123}I -МЙБГ – Мета-йодбензилгуанидин, меченный ^{123}I

ГН – Ганглионейрома

ГНБ – Ганглионейробластома

ДИ – Доверительный интервал

КТ – Компьютерная томография

ЛДГ – Лактатдегидрогеназа

НБ – Нейробластома

НСЭ – Нейрон-специфическая энолаза

ОФЭКТ/КТ – Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РФЛП – Радиофармацевтический лекарственный препарат

СНС – Симпатическая нервная система

AUC – Area Under Curve, площадь под кривой

AUROC – Area Under Receiver Operating Characteristic Curve, площадь под ROC-кривой

EANM – European Association of Nuclear Medicine

SUV_{max} – Standardized Uptake Value, стандартизованное значение накопления

TLCRR – Tumor to Liver Count Rate Ratio, отношение интенсивности накопления в опухоли к среднему накоплению в печени