

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Кайлаш

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕТОДОВ
ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМой

14.01.13-лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинский наук

Ликарь Юрий Николаевич

Москва – 2021

Оглавление

<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	4
Актуальность работы	4
Цель исследования	9
Задачи исследования	9
Научная новизна	9
Практическая значимость	10
Внедрение результатов исследования в практику	11
Апробация работы	12
Личный вклад автора	13
Публикации	13
Соответствие диссертации паспорту научной специальности	14
Структура и объем диссертации	14
<i>ГЛАВА 1. НЕЙРОБЛАСТОМА (обзор литературы)</i>	15
1.1 Исторические моменты	15
1.2 Эмбриологические Аспекты	15
1.3 Эпидемиология	16
1.4 Клиническая картина	17
1.5 Методы диагностики и прогностические факторы неблагоприятных исходов у пациентов с нейробластомой	19
1.5.1 Методы лабораторной диагностики	19
1.5.2 Инструментальные методы исследования	20
1.6 Диагностические методы ядерной медицины у детей с НБ	26
1.6.1 Сцинтиграфия костей скелета с ^{99m} Tc-фосфатными комплексами	27
1.6.2 Сцинтиграфии с ¹²³ I-МЙБГ	28

1.6.3 ПЭТ/КТ с различными радиофармпрепаратами	35
1.7 Прогностические факторы	42
<i>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</i>	<i>47</i>
2.1 Протоколы исследований	48
2.2 Подготовка пациента к исследованию:	49
2.3 Анализ изображений	50
2.4 Полуколичественный метод оценки интенсивности накопления TLCRR	50
2.5 Количественный метод оценки интенсивности накопления SUV	52
2.6 Лабораторные тесты НСЭ, ЛДГ, ферритин	53
2.7 Статистическая обработка.....	54
<i>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....</i>	<i>56</i>
3.1 Результаты сравнения диагностической значимости сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета	56
3.2 Результаты сравнения чувствительности и специфичности планарных изображений и планарных изображений с протоколом ОФЭКТ/КТ области интереса при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ	61
3.3 Результаты исследования определения гистологического варианта опухоли по интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ	68
<i>ОБСУЖДЕНИЕ.....</i>	<i>76</i>
<i>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</i>	<i>93</i>
<i>СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....</i>	<i>94</i>
<i>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....</i>	<i>97</i>
<i>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</i>	<i>99</i>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Нейробластома (НБ) – наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей, берущая свое начало из клеток симпатической нервной системы и относящаяся к группе нейрогенных опухолей. 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 [152].

Хотя доля 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 [89, 92, 121]. Средний возраст на момент постановки диагноза НБ составляет около 19 месяцев, при этом в более чем 50% случаев определяется метастатическая распространенность процесса. Чаще всего поражается костный мозг (70 %), кости (55 %), лимфатические узлы (30 %), печень (30 %), реже – мягкие ткани, центральную нервную систему, легкие [37, 67, 88].

Высокая частота метастатического поражения и уникальное биологическое поведение опухоли диктует необходимость широкого использования методов неинвазивной визуализации. Методы структурной визуализации компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) обладают высокой чувствительностью в определении первичной опухоли, но не обладают достаточной специфичностью [107] [124]. Поэтому, 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 [172] и

сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами [20, 149]. Высокая частота метастатического поражения костей скелета, исторический аспект, доступность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и тот факт, что приблизительно 10 % пациентов с НБ не накапливают МЙБГ [12] способствует широкому использованию нескольких методов ядерной медицины [20, 149, 150]. Однако, последовательное использование двух методов у детей с НБ может быть избыточным из-за отсутствия дополнительной клинически значимой информации.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» является важнейшим методом исследования у пациентов с НБ, но в ряде случаев достоверная интерпретация полученных планарных изображений вызывает определенные затруднения и требует корреляции с другими методами неинвазивной визуализации. Так, из-за низкой разрешающей способности при планарных исследованиях, особенно у пациентов с образованиями малых размеров, увеличивается количество ложно-отрицательных или сомнительных результатов [128], а отсутствие возможности определить анатомическую локализацию очага накопления не позволяет достоверно дифференцировать физиологическое накопление радиофармпрепарата от патологического [47]. 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 [24, 95]. Однако, выполнение протокола ОФЭКТ/КТ приводит к существенному увеличению времени исследования, дополнительной лучевой нагрузке и др.

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) [112]. Стратификацию опухоли на группы риска обычно проводят на основании гистологического исследования образцов опухолевой ткани, полученных в результате биопсии или хирургического удаления опухоли. Следует отметить, идея неинвазивного определения гистологического

варианта опухоли по интенсивности накопления МЙБГ является достаточно привлекательной [116]. 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) [7, 103].

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.

Степень разработанности темы исследования

Для диагностики первичного опухолевого очага и распространенности НБ используются различные неинвазивные методы исследования: КТ, МРТ, сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ, сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП) [20, 107, 124, 149]. Методы ядерной медицины наиболее востребованы при оценке распространенности процесса, а сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ в настоящее время является «золотым стандартом». Чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ варьируют, но превышают 85 % и 90 % соответственно [172]. К сожалению, приблизительно у 10 % пациентов с НБ нет накопления МЙБГ (МЙБГ- негативные опухоли) [12].

Высокая частота метастатического поражения костей скелета у детей с НБ, исторический аспект, доступность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и тот факт, что приблизительно 10 % пациентов с НБ не накапливают МЙБГ [12] способствует тому, что сцинтиграфия костей скелета также широко используется для оценки распространенности процесса у детей с НБ. [20, 149, 150]. Последовательное

выполнение сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами повышает общую лучевую нагрузку на пациента, приводит к увеличению расходов, затраченных на дополнительные исследования и анестезиологическое пособие (большинство пациентов нуждается в анестезиологическом пособии при проведении исследования), увеличивает загруженность оборудования и нагрузку на персонал.

В мировой научной литературе существуют единичные сведения о сравнении/определении диагностической ценности сцинтиграфии костей скелета по сравнению со сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ. В своей работе Gauguet et al. показали, что на этапе стадирования у пациентов с НБ сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами не дает какую-либо дополнительную уникальную информацию касательно первичного очага поражения или метастатического поражения, которая могла бы повлиять на стадию заболевания или тактику ведения пациента, и в большинстве случаев сцинтиграфия костей скелета может быть исключена из обычного диагностического алгоритма у детей с НБ [49].

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» является важнейшим методом исследования у пациентов с НБ, но в ряде случаев достоверная интерпретация полученных планарных изображений вызывает определенные затруднения и требует корреляции с другими методами неинвазивной визуализации. Так, из-за низкой разрешающей способности при планарных исследованиях, особенно у пациентов с образованиями малых размеров, увеличивается количество ложно-отрицательных или сомнительных результатов [128], а отсутствие возможности определить анатомическую локализацию очага накопления не позволяет достоверно дифференцировать физиологическое накопление радиофармпрепарата от патологического, что приводит к увеличению числа ложно-положительных/отрицательных и сомнительных случаев [47]. Дополнительное выполнение протокола ОФЭКТ/КТ области интереса позволяет получить трехмерное изображение, улучшает разрешающую способность метода и дает возможность выполнить совмещение полученных функциональных данных

однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) с морфологическими данными КТ [24, 95]. Однако, выполнение протокола ОФЭКТ/КТ приводит к существенному увеличению времени исследования, дополнительной лучевой нагрузке и другим недостаткам, что требует четких показаний к применению данного протокола.

На сегодняшний день в отечественных и зарубежных литературных источниках встречается множество работ, посвященных оценке диагностической [20, 22, 29, 98, 156] и прогностической значимости как уже известных и используемых, так и совершенно новых параметров в качестве инициальных предикторов риска у пациентов с НБ, в частности, факторов риска прогрессии опухоли [2, 3, 29, 86, 148, 172], рецидива [9, 26, 80, 87, 127, 170] и летального исхода [9, 87, 132, 141]. В большей части научных работ оценивается влияние клинико-генетических предикторов на риск у пациентов с НБ. Существующие системы стратификации пациентов по группам риска основаны именно на результатах, полученных в этих исследованиях, например INRG [29]. К сожалению, методы ядерной медицины и их параметры пока не так широко используются в качестве прогностических факторов.

Менее всего в мировой научной литературе раскрыта роль количественных параметров ОФЭКТ/КТ в прогнозировании риска у пациентов с нейробластомой. В настоящее время, большая часть исследований посвящена оценке параметров интенсивности накопления РФП в первичной опухоли. В 2013-2015 г. Fendler Wolfgang Peter et al. в своей работе использовали метод полуколичественной оценки интенсивности накопления МЙБГ (TLCRR), результаты которого позволяют с большей вероятностью предсказать гистологический вариант по сравнению с визуальной оценкой. С 2017 г. появилась возможность использовать метод количественной оценки интенсивности накопления МЙБГ, а именно - (SUV_{max}) при ОФЭКТ/КТ [17].

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 нейrogenных 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

Выполнение настоящей работы позволило получить следующую практическую значимость:

1. Определены показания для сцинтиграфии костей скелета всего тела с фосфатными комплексами, мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$, 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. Поэтому для повышения чувствительности и специфичности планарных изображений при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ необходимо дополнительное выполнение протокола ОФЭКТ/КТ области/областей интереса с последующей комплексной оценкой полученных изображений. Использование такого подхода не только улучшает чувствительность метода, но снижает необходимость выполнения КТ и/или МРТ исследований по

причине уменьшения количества сомнительных результатов сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ;

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 неблагоприятного 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 (TLCRR) 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, составившие содержание диссертации, доложены и обсуждены в виде докладов и стендовых презентаций на заседании Московском региональном отделении Российского общества рентгенологов и

радиологов (Москва, 2017 г.); Межрегиональном совещании национального общества детских гематологов и онкологов - НОДГО (Москва, май 2017 г.); 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, том числе в изданиях, рекомендованных в перечне ВАК.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном личном участии в организации 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 работу цитируемых авторов, из них на русском языке и на иностранных языках. Библиографический указатель включает 180 работу цитируемых авторов, из них 3 на русском языке и 177 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. НЕЙРОБЛАСТОМА (обзор литературы)

1.1 Исторические моменты

Нейробластома (НБ) – наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей. НБ была впервые описана как "глиома" в брюшной полости ребенка немецким врачом Рудольфом Вирховым (Rudolf Virchow) в 1864 году. Между 1901 и 1910 годами были опубликованы три работы, которые сыграли важную роль в определении заболевания-нейробластомы [138]. Два врача, Уильям Пеппер (William Pepper) и Роберт Хатчинсон (Robert Hutchison), опубликовали работы, описывающие характер распространения нейробластомы, хотя оба они думали, что описывают «саркому». В 1901 году Уильям Пеппер описал характерную для младенцев картину опухолей надпочечников и массивного поражения печени, которую мы теперь знаем как стадию MS [122]. Роберт Хатчинсон в 1907 году сообщил о серии детей старшего возраста, у которых болезнь распространилась на глазницу и череп как первый признак заболевания, которое мы теперь признаем стадией М [62]. Джеймс Гомер Райт (James Homer Wright) в 1910 году был первым человеком, который понял и описал опухоль, возникающую из примитивных нервных клеток, и назвал болезнь “нейробластома”. Он признал, что опухоли надпочечников у детей с нервными фибриллами и пучками клеток (розетками) напоминают морфологию надпочечников плода [178]. "Розетки Гомера Райта" до сих пор используются в диагностике нейробластомы.

1.2 Эмбриологические Аспекты

Как известно НБ — это эмбриональная опухоль, происходящая из симпатической нервной системы. Эмбриональная структура, которая дает начало симпатической нервной системе — это нервный гребень, расположенный по обе стороны развивающегося спинного мозга. В развивающемся эмбрионе нейробласты мигрируют и заселяют симпатические ганглии в мозговом веществе надпочечников и других участках [11]. Считается, что клетка происхождения НБ — это развивающаяся клетка-предшественница, полученная из тканей нервного

гребня. Таким образом эмбриологическое развитие объясняет, почему НБ могут возникать в первичных участках, распределенных по всей длине тела от шеи до таза, чаще в паравертебральной области [163][55][131][101].

1.3 Эпидемиология

К счастью, опухолевые заболевания у детей и подростков встречается редко, хотя общая заболеваемость раком у детей медленно увеличивается с 1975 г. Несмотря на то, что доля НБ составляет 8-10% от всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей, данная патология ответственна за 12-15% смертей от ЗНО в детском возрасте [92] [67]. В то же время значительные успехи в повышении выживаемости были достигнуты у детей и подростков с опухолевым заболеванием. Так, с 1975 по 2010 год детская смертность от опухолевого заболевания снизилась более чем на 50%. Что касается нейробластомы, то 5-летняя выживаемость увеличилась за это же время с 86% до 95% для детей младше 1 года и с 34% до 68% для детей в возрасте от 1 до 14 лет [60].

НБ — это клинически гетерогенное заболевание, при котором некоторые опухоли демонстрируют спонтанную регрессию, в то время как другие являются высоко агрессивными, часто приводя к прогрессированию, несмотря на интенсивную терапию. НБ в основном поражает маленьких детей, приблизительно 37% диагностировано у младенцев, у 75% пациентов НБ диагностируется до четырехлетнего возраста и у 90% в возрасте до 5 лет [88]. Средний возраст на момент постановки диагноза НБ составляет около 15-19 месяцев [88][21] [174] [67].

Частота НБ у чернокожих детей несколько ниже, чем у белых [174]. Несмотря на то, что нет расовых различий в заболеваемости, есть расовые различия в биологии опухолей, причем афроамериканцы с большей вероятностью будут иметь заболевание высокого риска и смертельный исход [58][79]. Популяционные исследования (скрининг младенцев с НБ) показали, что спонтанная регрессия НБ без клинического выявления на первом году жизни, по крайней мере, так же распространена, как и клинически обнаруженная нейробластома [164][[177][145]. Эпидемиологические исследования показали, что воздействие окружающей среды

или других факторов не было однозначно связано с увеличением или уменьшением частоты нейробластомы [57].

Современные данные не поддерживают скрининг нейробластомы среди широкой общественности. Скрининг в возрасте 3 недель, 6 месяцев или 1 года не привел к снижению частоты НБ на поздней стадии с неблагоприятными биологическими характеристиками у детей старшего возраста, а также не снизил общую смертность от НБ [177][145]. Скрининг младенцев на НБ в этом возрасте не принес никакой пользы общественному здоровью.

При постановке диагноза у более чем 50% случаев определяется распространенность процесса. Наиболее распространенными метастатическими участками являются костный мозг (70 %), кости (55 %), лимфатические узлы (30 %), печень (30 %), реже – мягкие ткани, центральная нервная система, легкие [67][37].

Визуализация играет важную роль в оптимальной оценке локализации и местного распространения первичной опухоли, планировании хирургического вмешательства, последующем наблюдении за остаточной опухолью и выявлении рецидива. Кроме того, метастатическое заболевание оценивается с помощью мультимодальных процедур визуализации. Планирование лечения и исходы НБ зависят как от стадии заболевания, так и от группы риска.

1.4 Клиническая картина

Клиническая картина у пациентов с НБ разнообразная и очень сильно зависит от анатомической локализации и распространения опухоли. Чаще всего НБ локализована в надпочечниках, но может возникать и в симпатических ганглиях забрюшинного пространства, заднего средостения, шеи или малого таза [96][10]. Образования брюшной полости обычно вызывают боль из-за их масс-эффекта, а также вздутие живота [89]. НБ брюшной полости и забрюшинного пространства часто достигают больших размеров, прежде чем вызвать клинические симптомы, поэтому пальпируемое образование в брюшной полости при первичном обращении не является редкостью. Образования брюшной полости и забрюшинного

пространства также могут сдавливать почечные сосуды, что приводит к развитию артериальной гипертензии. НБ грудной клетки может компримировать дыхательные пути и вызывать соответствующие проявления со стороны дыхательной системы; опухолевое образование может приводить к сколиотической деформации позвоночника, которую в некоторых случаях случайно обнаруживают на рентгенограмме грудной клетки. НБ может прорасти в спинномозговой канал через межпозвонковые отверстия и экстрадурально сдавливая спинной мозг, что может вызвать паралич соответствующей части тела.

Метастатическое поражение при НБ на момент постановки диагноза встречается примерно у 50% пациентов, чаще всего НБ метастазирует в костный мозг и кости, печень, лимфатические узлы и мягкие ткани [96]. При метастатическом поражении костей пациенты могут жаловаться на соответствующие болевые ощущения. При обширном метастатическом поражении костного мозга в клиническом анализе может быть отмечена панцитопения. В случае метастазирования НБ в основание черепа и костные стенки глазниц возможно появление проптоза, периорбитальных экхимозов и так называемого «глаза енота» - “Raccoon Eye” [59, 96].

При НБ возможно проявление одного или нескольких паранеопластических синдромов. Одним из таких синдромов является опсоклонус-миоклонус, проявляющийся в 2-4% случаев [89, 96]. Опсоклонус-миоклонус синдром (ОМС) – это редкий паранеопластический феномен, который также может быть следствием серьезной вирусной инфекции (поствирусный неврологический синдром). У детей более чем в половине случаев ОМС связан с НБ [5, 97, 130, 140]. Считается, что этиология этого состояния является иммуноопосредованной, но точный патогенез еще не выяснен. ОМС характеризуется тремя основными группами клинических проявлений: опсоклонус (совместные быстрые, хаотичные и неоднородные по амплитуде движения глазных яблок, как правило, в горизонтальной плоскости), миоклонус (подергивания неэпилептического характера, которые затрагивают туловище, конечности и лицо) и атаксия [4].

При локализации НБ в области звездчатого ганглия на уровне нижнего шейного и верхнего грудного позвонков может появляться синдрома Горнера (птоз, миоз, энофтальм). Дети с синдромом Горнера без других видимых причин также должны быть обследованы на наличие НБ и других опухолей [93]. Из-за чрезмерной выработки вазоактивного кишечного пептида (vasoactive intestinal peptide (VIP)) клетками нейробластомы у некоторых пациентов возникает водянистая диарея [28, 69, 96].

Клиническая картина НБ у подростков аналогична клинической картине у детей. Различия заключаются в том, что у подростков реже происходит поражение костного мозга, но в тоже время для них характерна большая частота метастазов с локализацией в легких или головном мозге [32].

1.5 Методы диагностики и прогностические факторы неблагоприятных исходов у пациентов с нейробластомой

1.5.1 Методы лабораторной диагностики

Следует отметить, что на момент постановки диагноза приблизительно у 50% пациентов с НБ определяется распространенная форма заболевания [37]. Высокая частота метастатического поражения и уникальное биологическое поведение опухоли как-то: способность к спонтанной регрессии, способность к дифференцировке в доброкачественные опухоли или стремительный агрессивный рост с метастазированием диктует необходимость широкого использования различных лабораторных и инструментальных методов исследования для диагностики заболевания, стадирования, оценки ответа на терапию, диагностику рецидива.

Так, наличие у НБ некоторых нейроэндокринных свойств диктует необходимость диагностических процедур связанных с оценкой определенных лабораторных параметров: нейрон-специфической энолазы (НСЭ) и катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина), а также хромогранина А (CgA) [43, 51, 171]. Концентрация катехоламинов может быть оценена непосредственно в крови, или в качестве метаболитов гомованиловой кислоты и ванилилминдальной кислоты в

моче [56]. Около 90 % всех пациентов с НБ на момент постановки диагноза имеют повышенные концентрации метаболитов катехоламинов в моче [50]. Однако, нейробластома является не единственной катехоламинсекретирующей опухолью, и повышенные уровни катехоламинов могут наблюдаться также при феохромоцитоме и параганглиоме, а окончательный диагноз основывается на гистологическом исследовании образца опухоли, взятого при биопсии [1, 25].

Биопсия и гистологический анализ: окончательный диагноз основывается на гистологическом исследовании образца опухоли, взятого либо при открытой хирургической биопсии, либо при тонкоигольной биопсии. Гистологический анализ также позволяет определять степень дифференцировки НБ, что играет важную роль в оценке рисков. Опухолевая ткань необходима для получения всех биологических данных, используемых для определения группы риска и последующей стратификации лечения. Для выявления или исключения метастазирования НБ в костный мозг проводят двустороннюю аспирацию костного мозга и трепанобиопсию [118].

1.5.2 Инструментальные методы исследования

Поскольку НБ высоко вариабельна по биологическим типам и местам первичного появления, а метастатическое распространение часто встречается в момент первичной диагностики, стадирование НБ наряду с лабораторными методами требует мультимодальной визуализации. Неинвазивная визуализация у пациентов с НБ базируется на использовании ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и методов ядерной медицины, таких как сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), меченым ^{123}I или ^{131}I (^{123}I –МЙБГ / ^{131}I –МЙБГ), и позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с различными радиофармпрепаратами [20, 61, 74, 106, 115]. Для каждого пациента в зависимости от индивидуальной ситуации, с учетом таких факторов как локализация опухоли, наличие метастатического поражения и другие, необходимо определить оптимальные методы визуализации, используя

применяемые в настоящее время клинические протоколы лечения и диагностики [119].

Первоначальная визуализация у детей с НБ обычно выполняется для исследования выявляемых симптомов НБ и может включать рентгенограммы грудной клетки и брюшной полости, рентгенографию костей скелета, УЗИ брюшной полости, КТ или МРТ соответствующих областей.

Традиционная рентгенография для диагностики НБ неспецифична и в значительной степени у большинства пациентов бесполезна. Опухоли грудной клетки и шеи могут быть случайно обнаружены на рентгенограммах, выполненных по другим причинам. Особенности, которые наводят на мысль о болезни грудной клетки, включают аномалии нормальных проекционных картин, обычно видимых на рентгеновских снимках грудной клетки. Например, изменения в проекции правой и левой параспинальных линий, которые находятся в месте взаимодействия легких или плевры с мягкими тканями средостения. У детей параспинальные линии наблюдаются реже, чем у взрослых, из-за меньшего количества медиастинального жира и отсутствия расширения аорты. Утолщение и неравномерность этих линий, в частности правой параспинальной линии, которая обычно не обнаруживается у здоровых детей, может помочь заподозрить наличие увеличения мягких тканей средостения, что потребует дальнейшего обследования [36]. В случае жалоб ребенка на боли в костях, пациенту, вероятно, назначат выполнение рентгенограмм соответствующих отделов скелета. При метастатическом поражении возможно обнаружение дискретных литических очагов или метафизарных просветлений, которые могут имитировать лейкоэмическую инфильтрацию. Однако традиционные рентгенограммы костей скелета могут быть абсолютно нормальными при наличии метастазов [59].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) — это первоначальный метод визуализации для исследования ребенка или младенца с пальпируемыми образованием брюшной полости и забрюшинного пространства. С помощью УЗИ можно оценить локализацию и размер первичной опухоли внутрибрюшной и забрюшинной локализации, опухоли таза и предоставить исходные данные для

последующего исследования и наблюдения. НБ при УЗИ выглядит как солидное, гетерогенное образование с кальцификацией (характерный признак, но не всегда встречается), также иногда встречаются кистозные компоненты. Кистозные анэхогенные области гораздо реже встречаются при НБ, чем при нефробластоме (опухоли Вильмса), и обычно представляют собой кровоизлияние или некроз внутри опухоли. Кальцификация в структуре образования часто встречается, она может быть грубой в виде очаговых эхогенных областей, обычно не имеющих дистального акустического затенения, или мелкой, приводящей к диффузно повышенной эхогенности опухоли [105, 109].

НБ забрюшинного пространства при достижении больших размеров обычно смещает ипсилатеральную почку, и ее идентификация облегчает дифференциацию от нефробластомы. Аорта и нижняя полая вена (НПВ) могут быть оттеснены или окружены опухолевым образованием вместе с воротной веной, чревным стволом, брыжеечными и почечными сосудами. Проходимость сосудов можно оценить с помощью цветного доплеровского УЗИ. После химиотерапии кальцификаты внутри опухолевой структуры отбрасывают акустические тени, которые могут затенять внутриопухолевые сосуды и затруднять визуализацию. Метастатическое поражение печени также часто можно визуализировать с помощью УЗИ. Типичным признаком инвазии печени опухолевым образованием является отсутствие дифференцируемого движения между ними [59]. К сожалению, в большинстве случаев УЗИ недостаточно как для детальной характеристики первичного образования и степени вовлеченности окружающих органов и тканей, так и для определения распространения процесса. Чаще всего УЗИ применяют в качестве скринингового исследования. Для хирургического планирования и стратификации риска необходима более подробная визуализация.

Для более детальной визуализации и оценки распространения первичного опухолевого образования необходимо выполнение КТ или МРТ. Оба метода позволяют точно оценить локализацию и размер первичной опухоли, окружавшую сосудистую структуру и резектабельность опухоли, но иногда могут быть неоднозначными при оценке инвазивного прорастания и лимфаденопатии [61].

Хотя это и спорно, но в последние годы МРТ считается более полезным методом при диагностике НБ [74, 89]. МРТ превосходит КТ в определении инфильтративного метастатического поражения костного мозга, инвазии грудной стенки и интраспинального распространения опухоли. К преимуществам МРТ также относится отсутствие ионизирующего излучения и необходимости использования перорального контрастирования в некоторых случаях [119].

На КТ-изображениях НБ может визуализироваться как неоднородное гетерогенное солидное образование с четкими или нечеткими контурами, в зависимости от локализации и размеров опухоли. НБ может распространяться через среднюю линию на контралатеральную сторону или в соседние анатомические области. Одним из признаков на КТ определяющих НБ является наличие различных типов кальцификации - в 85% случаев забрюшинной локализации НБ и 50% внутригрудной локализации НБ [59, 107, 109, 143, 179]. Внутри опухолевой структуры иногда визуализируются участки низкой плотности, представляющие собой очаги некроза или кровоизлияний. КТ также может продемонстрировать вовлечение крупных сосудов брюшной полости и забрюшинного пространства. Отличить первичное опухолевое поражение, особенно многоузловое, от интимно прилежащих пораженных метастатических лимфатических узлов зачастую невозможно. Несмотря на свой размер и иногда агрессивный характер, НБ имеет тенденцию к смещению окружающих структур, в большинстве случаев без прорастания. Сосудистая инвазия не является классическим признаком, демонстрируемым на аксиальных изображениях [179]. КТ и МРТ отлично подходят для визуализации ретрокурального и паравертебрального распространения опухолевого процесса. Метастазы в печени имеют два паттерна – либо диффузная инфильтрация, наблюдаемая у детей с стадией 4S НБ (иногда не визуализируется при КТ), либо гиподенсивные очаговые образования, наблюдаемые у детей старшего возраста с 4 стадией НБ. Метастазирование в легкие встречается редко, примерно в 3% случаев [89]. Метастатическое поражение клиновидной кости с внутриглазничным распространением может быть хорошо визуализировано с помощью КТ [119]. По

данным некоторых авторов, КТ рекомендуется применять для предоперационного планирования хирургического вмешательства, когда изображения с контрастным усилением могут лучше всего визуализировать сосудистую структуру [96].

На МРТ изображениях НБ может визуализироваться как неоднородное гетерогенное солидное образование с переменным паттерном усиления сигнала, пролонгированным временем релаксации T1 и T2 с низкой интенсивностью сигнала на T1-взвешенных изображениях и высокой интенсивностью на T2. На МРТ изображениях внутриопухолевые кистозные, некротические или геморрагические участки визуализируются отчетливо, но кальцификация не выражена. На диффузионно-взвешенных изображениях (DWI - Diffusion-Weighted Images), НБ характеризуется повышением интенсивности сигнала в максимальной взвешенности, что объясняется ограниченной диффузией протонов воды в плотной матрице опухоли [169].

Эпидуральное и лептоменингеальное распространение НБ лучше оценивать с помощью МРТ, которую следует выполнять любому ребенку с параспинальной НБ [74, 89]. НБ с распространением в спинномозговой канал через межпозвоночные отверстия (Dumbbell neuroblastomas) наблюдаются в 10% при локализации в брюшной полости, 28% при локализации в грудном отделе и некоторых случаях при шейной локализации [89]. Поражение костного мозга обычно проявляется как диффузная инфильтрация, но оно также может иметь узловую структуру с областями низкой и высокой интенсивности сигнала на изображениях T1 и T2, соответственно.

При развитии фиброза и кальцификации после химиотерапии НБ обычно становится гипоинтенсивной на T1 и T2 взвешенных изображениях. Возможность оценки и определения точного размера крупных новообразований по данным предоперационной МРТ может быть ограничена, что может привести к затруднению в планировании операции. На КТ-изображениях после химиотерапии солидные новообразования определить легче, чем на МРТ-изображениях, а также легче охарактеризовать степень кальцификации, которая увеличивается после лечения, что может быть важно для хирурга перед операцией. Эти особенности

крайне важны, когда известно, что НБ окружает крупные сосуды. При более локализованных опухолях надпочечников или других опухолях НБ стадии L1 (по INRGSS) предоперационная МРТ предпочтительнее КТ, поскольку обычно отсутствует вовлечение жизненно важных структур и крупных сосудов.

Европейская группа по изучению НБ (International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma – SIOPEN) предложила к использованию систему классификации факторов риска при визуализации (Image-Defined Risk Factors – IDRF) [27]. В ее основе лежит стандартизованная система оценки взаимосвязи и влияния опухоли на жизненно важные анатомические структуры – магистральные артерии, нервные сплетения и паренхиматозные органы, позволяя врачам планировать объем хирургического вмешательства и прогнозировать возможные хирургические риски вмешательства [20]. Система IDRF позволяет выявлять кандидатов на проведение предоперационной химиотерапии, направленной на уменьшение объема опухоли и степени ее васкуляризации, ограничивая таким образом кровотечение и риск повреждения жизненно важных структур, окружающих опухоль. Наличие одного или нескольких факторов риска по системе IDRF указывает на необходимость проведения неoadъювантной химиотерапии, и эта рекомендация подтверждается многочисленными исследованиями, показывающими, что наличие хирургических факторов риска связано с увеличением вероятности развития интраоперационных осложнений и/или вероятности неполной резекции [46, 63, 165].

Безусловно, КТ и МРТ являются методами выбора и обладают высокой чувствительностью в определении первичной опухоли, и позволяют достаточно точно визуализировать её расположение относительно анатомически важных структур, и оценить распространенность процесса (поражение лимфатических узлов, распространение опухоли в спинномозговой канал, метастатическое поражение печени и др.). МРТ играет важную роль если первичная опухоль расположена в забрюшинном пространстве, малом тазу или заднем средостении и распространяется в спинномозговой канал с угрозой сдавления спинного мозга. С помощью МРТ можно четко определить границы и объем поражения, уровень

распространения в спинномозговом канале, степень вовлечения и поражения жизненно важных структур, таких как сосуды, нервы и т.д. Исследования КТ и МРТ с контрастированием предоставляют важнейшую информацию для хирурга и помогают как при планировании объема оперативного вмешательства, так и позволяют определять визуализационные факторы риска. Однако, данные методы не обладают достаточной специфичностью [107, 124], и являются более затратными при поиске отдаленных метастазов, в случае выполнения режима сканирования в объеме всего тела.

Поэтому, для оценки распространенности процесса используются методы ядерной медицины, а именно сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ, сцинтиграфия костей скелета с фосфатными комплексами и ПЭТ/КТ [20, 149]. Методы ядерной медицины и, в первую очередь, сцинтиграфия с МЙБГ играют большую роль как для подтверждения нейрогенного генеза опухоли, так и при оценке распространения процесса [38, 154]. Кроме того, методы ядерной медицины позволяют оценить жизнеспособность опухолевых клеток, что помогает в понимании поведения опухоли и способствует созданию новых терапевтических подходов.

1.6 Диагностические методы ядерной медицины у детей с НБ

Методы ядерной медицины такие как: сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ / ^{131}I -МЙБГ, сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами и ПЭТ/КТ с различными радиофармпрепаратами широко используются у детей с нейробластомой [20, 115]. Методы ядерной медицины и главным образом сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ играет большую роль как для подтверждения генеза опухоли, так и при оценке распространения процесса [38, 154]. Кроме того, методы ядерной медицины позволяют оценить жизнеспособность опухолевых клеток, что помогает в понимании поведения опухоли и способствует созданию новых терапевтических подходов.

В настоящее время все три метода ядерной медицины используются в диагностических протоколах ведения пациентов с НБ, но отличаются по частоте

выполнения. Так, благодаря высокой чувствительности (83-92%) и специфичности (88-95%) сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ является основным методом ядерной медицины, который широко используется для оценки распространенности процесса у пациентов с НБ [38, 64, 151, 154, 172]. Сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами долгое время удерживала второе место, среди методов ядерной медицины, по частоте применения для оценки метастатического поражения, но в настоящее время вытесняется ПЭТ/КТ с различными радиофармпрепаратами.

1.6.1 Сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами

Впервые сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами, у пациентов с НБ, была выполнена в 1974 году и показала превосходные результаты при сравнении с рентгенологическими методами исследования в диагностике метастатического поражения костей скелета [129, 135].

Очевидно, что широкое использование сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами, для оценки распространенности процесса у пациентов с НБ продиктовано следующими причинами: 1) высокой частотой метастатического поражения костной ткани и костно-мозгового поражения у пациентов с НБ [37]; 2) наличием пациентов с НБ клетки которой не накапливают МЙБГ ($\approx 10\%$ пациентов с НБ) [12]; 3) историческим аспектом, так получаемые результаты сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами имели большую диагностическую значимость при сравнении с рентгенологическими методами исследования в диагностике метастатического поражения костей скелета [52, 168]; 4) наличием рекомендации протокола NB-2004, согласно которому для дифференциальной диагностики между костным и костно-мозговым поражением необходимо выполнять сцинтиграфию костей скелета; 5) более низкая доступность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ по сравнению с сцинтиграфией костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами.

В некоторых ранних исследованиях было показано, что сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ нельзя заменить сцинтиграфию костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными

комплексами, тогда как другие авторы демонстрируют преимущества в обнаружении метастатических очагов как в костной так и мягких тканях при сцинтиграфии с ^{131}I -МЙБГ по сравнению с сцинтиграфией костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами [52, 168]. Кроме этого, некоторыми авторами было показано, что сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами может помочь дифференцировать пациентов с костно-мозговым поражением от поражения кортикального слоя костей скелета [38].

В более ранних рекомендациях было предложено выполнять сцинтиграфию костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами пациентам с ^{123}I -МЙБГ негативной опухолью, хотя в последних рекомендациях группы SOG таким пациентам показано выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [8].

Однако, наличие возможности выполнения как сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами, так и сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, для диагностики метастатического поражения костей скелета, у пациентов с НБ вызывает разногласия относительно необходимости выполнения обоих методов.

1.6.2 Сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ

В конце 70-х годов XX века в медицинском центре Мичиганского университета был создан МЙБГ, меченный радиоактивным йодом для визуализации мозгового вещества надпочечников и его заболеваний [175, 176]. МЙБГ как аналог норадреналина является субстратом для мембранных переносчиков норадреналина (NET) благодаря чему и попадает в клетку. Далее, с помощью везикулярного моноаминного переносчика (VMAT) радиофармпрепарат накапливается в нейросекреторных пузырьках внутри терминальных отделов симпатических ганглиев и в опухолях, растущих из клеток нейрогенной природы [39, 53, 157].

Диагностические и клинические протоколы использования ^{123}I -МЙБГ и/или ^{131}I -МЙБГ достаточно хорошо изучены и показали свою значимость в клинической практике для диагностики, стадирования, планирования и проведения радиотерапии у пациентов с НБ [64, 149, 151, 172]. Существующие различия в

физических и дозиметрических свойствах между ^{123}I и ^{131}I привело к преимущественному использованию ^{123}I -МЙБГ в диагностических протоколах, а ^{131}I -МЙБГ в протоколах радиотерапии. Так, меньшая лучевая нагрузка, получаемая пациентом за исследование при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, позволяет вводить препарат в дозах достаточных для выполнения протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

По данным различных авторов чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ варьирует, но превышает 92% и 94% соответственно [64, 149, 151, 172]. К сожалению, высокая чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ не исключает наличие ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Основные причины, приводящие к появлению ложноотрицательных результатов, фармакологическое влияние различных препаратов, уникальное биологическое поведение опухоли как-то способность к дифференцировке в доброкачественные опухоли, выполнение исследования после начала химиотерапии [41, 54, 100, 159]. Дополнительно, согласно данным литературы приблизительно у 10 % пациентов клетки НБ не накапливают МЙБГ, что также приводит к ложно-отрицательным результатам [12]. В настоящее время нет полного понимания механизма отсутствия накопления радиофармпрепарата на молекулярном уровне. Существует предположение, что подвергаясь дедифференцировке клетки НБ могут терять NET или VMAT, что и влияет на накопление препарата в клетке [39]. Основные причины, приводящие к появлению ложно-положительных результатов, физиологическое накопление в слюнных железах и сердце по причине их симпатической иннервации, печени из-за метаболизма препарата и неспецифическое накопление радиофармпрепарата в органах мочевыделительной системы и желудочно-кишечной системы [15, 104].

Знание и понимание этих причин, правильная подготовка пациента, соблюдение протокола исследования и включение в протокол исследования дополнительное выполнение протокола ОФЭКТ/КТ позволяет свести к минимуму ложноотрицательные и ложноположительные результаты. Методика выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ подробно изложена в рекомендациях европейского и

американского общества ядерной медицины [117] [14] и коротко представлена далее:

а) подготовка пациента к исследованию включает отмену ряда лекарственных препаратов, влияющих на накопление ^{123}I -МЙБГ (блокаторы β -адренорецепторов, кальциевых каналов, симпатомиметики и симпатолитики, нейролептики, антидепрессанты); блокада (насыщение) щитовидной железы препаратом йода;

б) ^{123}I -МЙБГ вводят внутривенно в дозе 5 МБк/кг., приблизительно через 24 часа выполняется исследование в режиме все тело при скорости движения стола 5 см/минуту, статическое исследование головы в боковых проекциях - 5 минут; в) ОФЭКТ протокол рекомендуется выполнять в режиме 3^0 – 30 сек на матрицу 128 x 128.

После внутривенного введения МЙБГ концентрируется в печени (33%), легких (3%), сердце (0,8%), селезенке (0,6%) и слюнных железах (0,4%) (Рис. 1).

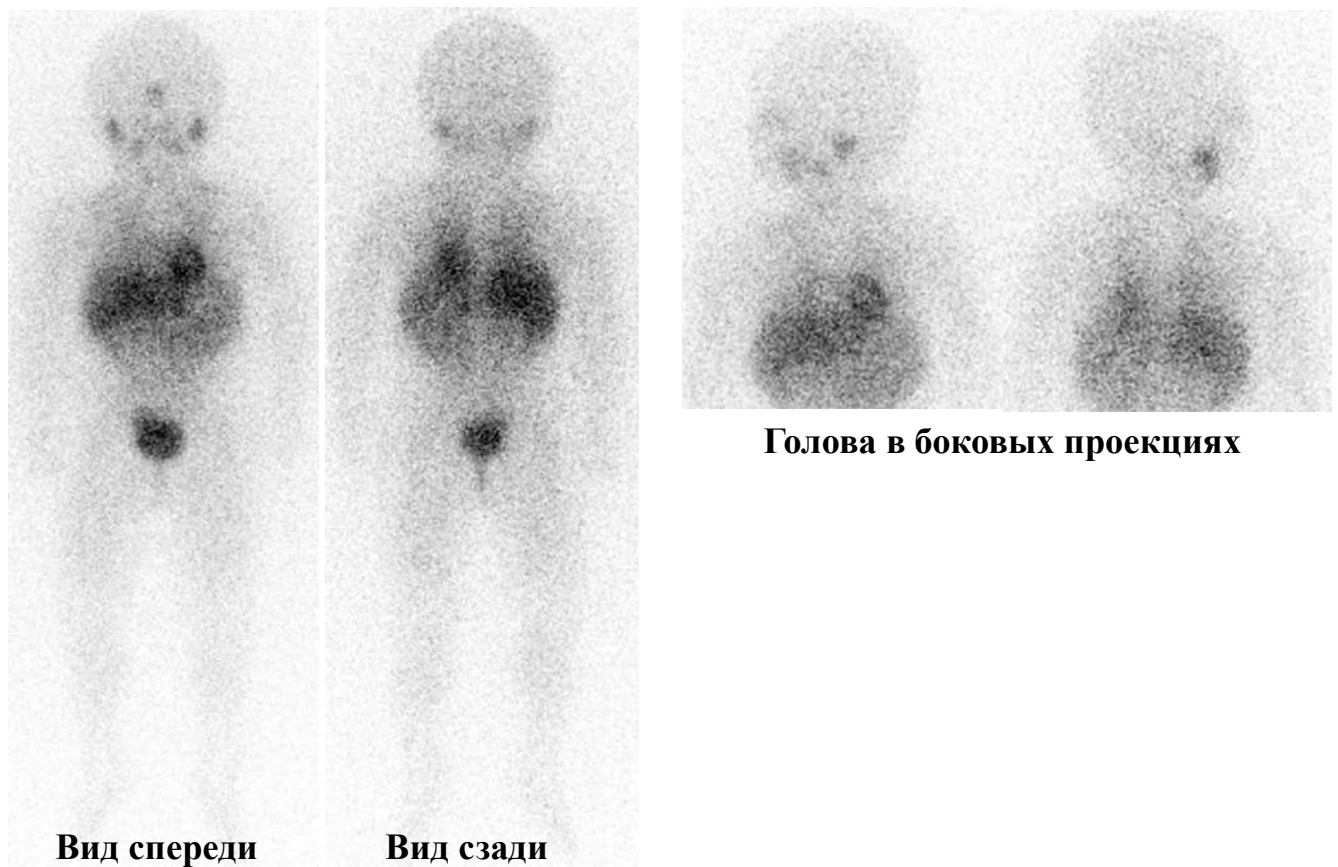


Рисунок 1. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ - физиологическое накопление

В сосудистом русле небольшое количество оставшегося МЙБГ концентрируется в тромбоцитах через транспортер 5-гидрокситриптамина (5HT). Поглощение в нормальных надпочечниках слабое, в связи с чем они чаще не визуализируются [162], но в 15% - 30% случаев, особенно при выполнении протокола ОФЭКТ/КТ или у пациентов после односторонней туморадреналэктомии, достаточно хорошо определяется физиологическое накопление в надпочечниках/надпочечнике (Рис. 2).

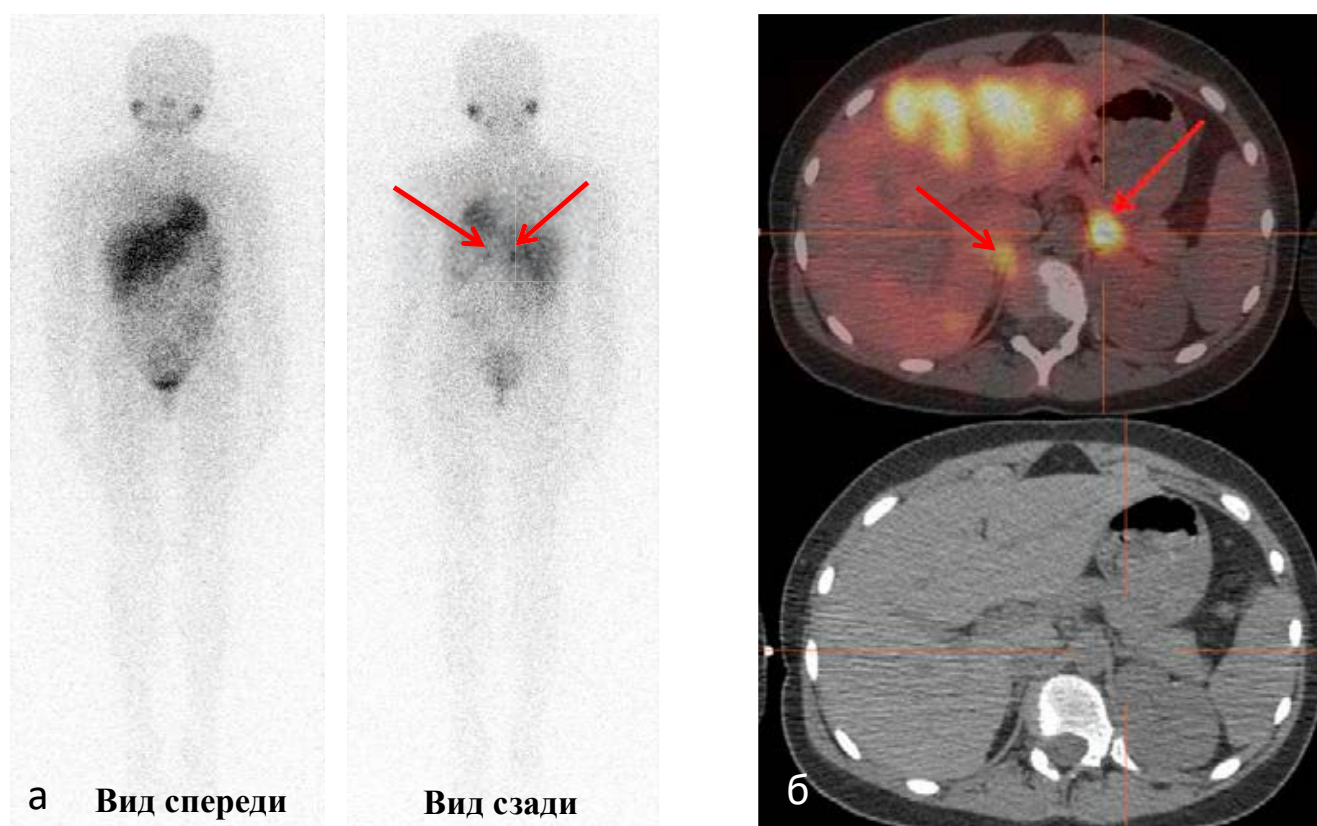


Рисунок 2. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ (а - планарная сцинтиграмма, б - ОФЭКТ/КТ-изображения) - физиологическое накопление в надпочечниках (красные стрелки)

В организме МЙБГ практически не метаболизируется, а выводится путем гломерулярной фильтрации. При нормальной функции почек 50% введенной дозы выводится в первые 24 часа и 90% в течении 96 часов, элиминация с калом слабая (менее 2%) [162].

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ позволяет достаточно хорошо визуализировать патологическую опухолевую ткань там, где нет выраженного физиологического накопления препарата. В норме МЙБГ не накапливается в костях и мягких тканях. Поэтому, данный метод превосходит большинство других в диагностике распространения процесса, особенно в определении костномозгового поражения. Так, чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в диагностике костномозгового поражения превосходит таковую при КТ или МРТ [81].

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 [128], а отсутствие возможности определить анатомическую локализацию очага накопления не позволяет дифференцировать физиологическое накопление ^{123}I -МЙБГ от патологического [47]. По этой причине визуализация метастатического поражения лимфатических узлов, верификация накопления ^{123}I -МЙБГ в остаточной опухоли (после нерадикального удаления) и опухолях малых размеров часто встречающихся при синдроме опсоклонус-миоклонус вызывает большие сложности и требует выполнение дополнительных методов исследования [12].

Дополнительное выполнение протокола ОФЭКТ/КТ позволяют не только определить анатомическую локализацию патологического очага накопления, но дает возможность дифференцировать патологический очаг накопления в образовании от физиологического накопления препарата (например в чашечно-лоханочной системе, неизмененном надпочечнике, кишечнике или очаге контаминации), что и позволяет снизить частоту ложноположительных результатов [139]. Еще одним преимуществом использования протокола ОФЭКТ/КТ является лучшая контрастность получаемых совмещенных изображений по сравнению с планарным/плоскостным изображением, что

позволяет выявлять накопление низкой интенсивности в небольших по размеру образованиях или в образованиях с накоплением низкой интенсивности [151].

К сожалению, даже по ОФЭКТ/КТ совмещенным изображениям не всегда удастся достоверно определить наличие патологического очага накопления (например в печени - по причине физиологически-выраженного, неомогенного накопления ^{123}I -МЙБГ) [35] или в образованиях лежащими за пределами разрешающей способности метода (пространственное разрешение для ОФЭКТ/КТ составляет около 1 см).

В дополнение к диагностической роли сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ существует большая потребность в количественной оценке как очагов метастатического поражения в процессе терапии, так и интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном образовании. В настоящее время, пусть и не широко, применяются несколько методов количественной оценки при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ. Так, при выполнении исследования в процессе лечения (с целью оценки эффективности терапии) мы можем наблюдать как исчезновение патологических очагов накопления (всех или некоторых), так и появление новых очагов. Поэтому, для пациентов с 4-й стадией НБ было предложено использовать полуколичественный метод оценки терапевтического ответа [98]. При анализе полученных планарных сцинтиграмм выполняется не только визуальная/качественная, но и полуколичественная оценка патологических очагов накопления ^{123}I -МЙБГ с использованием одной из методик предложенных COG (Children's Oncology Group) и SIOPEN (The International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma) [98][34]. Кратко описание методики, на примере полуколичественного метода оценки «Curie score», предложенный COG: тело пациента разделяется на 9 сегментов, а 10-й сегмент — это первичное образование. В зависимости от интенсивности/степени поражения исследуемого сегмента выставляются баллы от 1 до 3 (максимальное количество баллов – 30). Decarolis et al., в своей работе показали, что используя полуколичественный метод можно определить пациентов с неблагоприятным прогнозом как на этапе инициальной диагностики так и во время индукционной терапии [34].

В тех случаях, когда есть доступ к использованию новейших технологий, включая новейшее программное обеспечение и современное оборудование, появляется возможность количественной оценки интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ. Одним из таких параметров количественной оценки является стандартизированное значение накопления (SUV standardized uptake value) – это простая безразмерная мера количественной оценки интенсивности накопления РФЛП и рассчитывается как отношение активности РФЛП в тканях (например, в кБк/мл) в данный момент времени, делённое на введенную пациенту активность РФЛП (например, в МБк), делённое на массу тела (например, в кг). Возможность количественной оценки параметра SUV, и, соответственно, $\text{SUV}_{\max}$ (максимального значения SUV в оцениваемой области интереса) была давно и успешно реализована в ПЭТ/КТ, и была показана прогностическая значимость параметра SUV не только при лимфоме, но и при других солидных опухолях, включая НБ [68, 83, 94, 127].

Количественная оценка интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в опухоли может быть использована для неинвазивного определения гистологического варианта опухоли. Идея неинвазивного определения гистологического варианта НБ в зависимости от интенсивности накопления МЙБГ не является новой. Еще в 1999 г. в своей работе Окуяма и соавт. используя визуальную оценку интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ, пытались получить взаимосвязь между интенсивностью накопления и гистологическим вариантом [116]. Развитие технологий и создание гибридного оборудования, включая ОФЭКТ/КТ, дало возможность применять полуколичественные и количественные методы оценки интенсивности накопления, результаты которых с большей точностью могут предсказать гистологический вариант [41, 42].

В 2017 году Brady S. В и соавт., опубликовали первое исследование, в котором была оценена возможность количественной оценки интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ после выполнения протокола ОФЭКТ/КТ и используя параметр $\text{SUV}_{\max}$ у пациентов с НБ [17]. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ с протоколом ОФЭКТ/КТ проводилась на двух аппаратах – “Infinia Hawkeye” и “Siemens Symbia

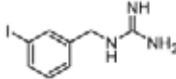
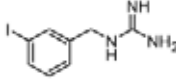
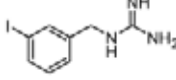
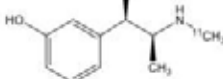
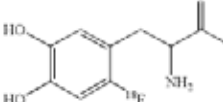
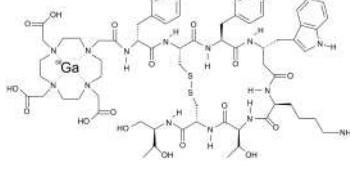
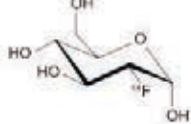
Intevo”, а количественная оценка параметра SUV_{max} была возможна после модификации программного обеспечения, для чего был использован локально определенный коэффициент калибровки для количественного анализа изображений, предоставленный компанией (HERMES Medical Solutions Inc.). Полученные средние значения SUV_{max} для нормальных анатомических структур были одинаковыми на обоих томографах, кроме того, у пациентов наблюдалось снижение параметра SUV_{max} в динамике при проведении химиотерапии [17]. Следующее исследование было опубликовано в 2019 г., и авторами для калибровки программного обеспечения был использован фантом тела с заполненными известным отношением активности к объему, а полученные изображения были реконструированы с использованием “SUV SPECT” (HERMES Medical Solutions Inc.) [18]. Количественная оценка параметра SUV_{max} в ОФЭКТ/КТ является перспективной как с точки зрения изучения возможности ее применения для неинвазивного предположения гистологического варианта НБ, так и для инициальной стратификации пациентов по группам риска.

Существующие недостатки сцинтиграфии с МЙБГ в виде ложноположительных или ложноотрицательных результатов, наличие около 10% пациентов с нейробластомой клетки которой не накапливают ^{123}I -МЙБГ и ограниченные возможности по выполнению количественной оценки диктуют необходимость поиска других методов ядерной медицины, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью. Одним из таких методов может стать ПЭТ/КТ.

1.6.3 ПЭТ/КТ с различными радиофармпрепаратами

В настоящее время широко изучается диагностическая значимость ПЭТ/КТ с различными РФЛП у пациентов с НБ. Наиболее часто используемые РФЛП как для выполнения сцинтиграфических исследований, так и для ПЭТ/КТ у пациентов с НБ представлены в (Табл. 1).

Таблица 1. Используемые РФЛП и методы ядерной медицины для функциональной визуализации у пациентов с НБ.

Механизм накопления	РФП	Структура	Методы визуализации	T 1/2
Метаболизм катехоламинов	^{123}I -МЙБГ		Сцинтиграфия (+ОФЭКТ)	13 ч
	^{131}I -МЙБГ		Сцинтиграфия (+ОФЭКТ)	8 дней
	^{124}I -МЙБГ		ПЭТ	4 дня
	^{11}C -HED		ПЭТ	20 мин
	^{18}F -FDOPA		ПЭТ	110 мин
Захват соматостатинов	^{68}Ga -DOTA-peptides		ПЭТ	68 мин
Метаболизм глюкозы	^{18}F -ФДГ		ПЭТ	110 мин

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ отражая метаболическое состояние клеток предоставляет информацию о злокачественном потенциале заболевания. ^{18}F -ФДГ, как и глюкоза, попадает в клетку при помощи переносчиков глюкозы (GLUT), далее под воздействием гексокиназы фосфорилируется до ^{18}F -ФДГ-6-фосфат и накапливается в клетке так как не включается в гликолиз и гликогенез.

Количество публикаций по использованию ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с НБ беспрерывно растет, но показания для использования данного метода диагностики до сих пор четко не определены. В ряде исследований изучали роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с НБ для стадирования, оценки ответа на терапию

(после индукции и/или консолидации), рецидива заболевания и при наблюдении [13, 30, 74–76, 102, 108, 120, 147, 150, 153, 161]. Было показано, что по чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F –ФДГ превзошла сцинтиграфию с ^{123}I – МЙБГ у пациентов с 1 и 2 стадией заболевания, и у пациентов с 3 и 4 стадией, но только в тех случаях, когда клетки опухоли не накапливали ^{123}I – МЙБГ или накопление было сомнительным [150]. Однако, сцинтиграфия с ^{123}I – МЙБГ показала свое превосходство, по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F –ФДГ, в диагностики костномозгового поражения у пациентов с 4 стадией НБ [150, 161]. Было отмечено, что диагностическая значимость сцинтиграфии с ^{123}I – МЙБГ выше у пациентов получающих химиотерапию или терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и у пациентов с краниальными метастазами по причине выраженного физиологического накопления ^{18}F –ФДГ в костном мозге (при терапии Г-КСФ) и в клетках головного мозга [150, 161]. Из-за этих же причин (физиологическое накопление ^{18}F –ФДГ в головном мозге и костях скелета при терапии Г-КСФ и химиотерапии) диагностическая значимость ПЭТ/КТ с ^{18}F –ФДГ была ниже сцинтиграфии с ^{123}I – МЙБГ в оценке ответа на терапию и диагностике рецидива у пациентов из группы высокого риска [120, 161]. Однако, ПЭТ/КТ с ^{18}F –ФДГ позволяет достаточно эффективно осуществлять мониторинг ответа на терапию у пациентов с НБ не накапливающей ^{123}I – МЙБГ (МЙБГ-негативные опухоли) [74].

Появление новых очагов при рецидиве заболевания, не были выявлены при инициальном исследовании, или отсутствие некоторых инициальных очагов поражения при диагностике рецидива – это те трудности, с которыми встречаются врачи при интерпретации исследования с ^{123}I – МЙБГ у пациентов, находящихся под наблюдением после окончания терапии по поводу НБ [30, 75, 102, 147]. Поэтому вопросы касательно чувствительности используемого метода исследования всегда актуальны, а именно – это действительно новые очаги при рецидиве заболевания или чувствительность использованного метода не позволила выявить их при первичном исследовании? В двух работах была выполнена оценка потенциального значения ПЭТ/КТ с ^{18}F –ФДГ у таких пациентов. Kushner et al.,

показали диагностическую важность мультимодального подхода и предположили, что у пациентов с отсутствием краниальных метастазов выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и пункции костного мозга может быть достаточно в периоде наблюдения [76]. Melzer et al., в своей работе показали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, в период наблюдения, может быть полезно если сцинтиграфия с ^{123}I – МЙБГ показывает противоречивые или сомнительные результаты. Так, чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I – МЙБГ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составила 50% и 78%, а специфичность 75% и 92% соответственно [108]. Кроме эффективной диагностики основного заболевания и его распространения было показано, что результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ могут иметь прогностическое значение у пациентов высокого риска, которым показано проведение терапии с ^{131}I – МЙБГ. Так, высокая метаболическая активность первичного образования или оставшихся метастатических очагов была определена как плохой прогностический фактор и ассоциирована со снижением выживаемости [120].

Несмотря на основные ограничения, связанные с выраженным физиологическим накоплением ^{18}F -ФДГ в головном мозге и неспецифическим накоплением в костном мозге при проведении химиотерапии и терапии Г-КСФ, (влияние последних может быть нивелировано при правильном планировании сроков исследования) ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть эффективно использована у пациентов с НБ клетки которой не накапливают МЙБГ или когда сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ показывает противоречивые или сомнительные результаты (включая корреляцию с КТ и МРТ). Для определения взаимосвязи между интенсивностью накоплением ^{18}F -ФДГ и выживаемостью необходимо проведение большого проспективного исследования.

Высокая экспрессия соматостатиновых рецепторов на клетках нейроэндокринных опухолей включая и клетки НБ дает возможность применять методы ядерной медицины с использованием радионуклидов (как для сцинтиграфии так и для ПЭТ/КТ) связанных с молекулой аналога соматостатина [73, 133]. В свою очередь, аналоги соматостатина связываются с

соматостатиновыми рецепторами, как и сам гормон и после связывания с рецептором путем эндоцитоза попадают в эндосомы/лизосомы клетки.

Созданные ранее РФЛП на основе аналогов соматостатиновых рецепторов связанных с ^{111}In не показали своего диагностического преимущества при сравнении с ^{123}I -МЙБГ сцинтиграфией у пациентов с НБ [144]. Синтез и использование РФЛП аналогов соматостатиновых рецепторов меченных ^{68}Ga для ПЭТ/КТ привело к улучшению чувствительности и специфичности при визуализации таких опухолей. Kroiss A., и соавторы показали, что сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС имели равную чувствительность в диагностике нейрогенных опухолей, но была получена более высокая чувствительность в диагностике отдельных очагов поражения при использовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС [73]. Prathamesh Joshi and Vikram Lele описали два успешных клинических случая диагностики НБ у пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус используя ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС [66]. Эти данные актуальны еще и потому, что созданные молекулы аналоги соматостатина с различными радионуклидными метками могут быть использованы как в диагностических, так и терапевтических протоколах. В определенных клинических случаях пациенты у которых отмечено накопление ^{68}Ga -DOTA-ТОС при ПЭТ/КТ исследовании могут рассматриваться как кандидаты на проведение радионуклидной терапии с использованием ^{177}Lu -DOTA-TATE [48, 73].

Несмотря на то, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ или ПЭТ с аналогами соматостатиновых рецепторов меченных ^{68}Ga имеет ряд преимуществ перед сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ, пока ни один из указанных методов не может считаться реальной заменой сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ. Основное ограничение связано с механизмом накопления данных РФЛП в клетках НБ (накопление не отражает метаболизм катехоламинов при НБ). Поэтому, ПЭТ/КТ с РФЛП механизм накопления которых сходный с метаболизмом катехоламинов выглядит более перспективным.

Гидроксифедрин меченный ^{11}C (^{11}C - HED) являясь аналогом катехоламинов обладает аналогичным механизмом транспорта (Табл. 1) и может быть использован

для ПЭТ визуализации опухолей симпатической нервной системы и оценки иннервации миокарда [136, 155]. Franzius et al., сравнили эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C -HED и сцинтиграфию с ^{123}I -MIBG у пациентов с нейрогенными опухолями и показали, что оба метода обладают высокой чувствительностью 96% и 100%, соответственно. Однако, у одного пациента при исследовании ПЭТ/КТ с ^{11}C -HED не был обнаружен рецидив опухоли в брюшной полости и интенсивность накопления, в некоторых очагах поражения, уступала таковой при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ[45].

Несмотря на высокое пространственное разрешение, возможность выполнения исследования в день введения препарата, низкой лучевой нагрузки на критический орган (щитовидная железа) ПЭТ/КТ с ^{11}C -HED имеет некоторые недостатки и ограничения по сравнению с ^{123}I -МЙБГ сцинтиграфией. Так, из-за высокого физиологического накопления ^{11}C -HED в органах мочеотделения, при исследовании, невозможна достоверная оценка опухолей, расположенных в непосредственной близости. Кроме этого, выраженное физиологическое накопление РФЛП в печени не позволяет визуализировать небольшие метастазы в этом органе [45]. Еще одно важное ограничение связано с коротким периодом полураспада ^{11}C , что требует наличие циклотрона и лаборатории синтеза на территории клиники где выполняется исследование.

Метайодбензилгуанидин меченный ^{124}I (^{124}I -МЙБГ) по механизму накопления аналогичен накоплению ^{123}I -МЙБГ (Табл. 1) но отличается периодом полураспада ^{124}I ($T_{1/2}=4,2$ суток). К преимуществам ПЭТ с ^{124}I -МЙБГ над сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ следует отнести возможность количественной оценки и возможность проведения предварительной дозиметрии перед терапией ^{131}I -МЙБГ [82, 90]. Однако, длительный период полураспада ^{124}I приводит к большей лучевой нагрузки на пациента и требует введения низких доз, что не улучшает качества исследований [82].

Дигидроксифенилаланин меченный ^{18}F (^{18}F -ДОФА) являясь прямым предшественником дофамина по механизму своего накопления сходен с метаболизмом катехоламинов (Табл. 1), поэтому ПЭТ с ^{18}F -ДОФА может стать

лучшей альтернативой скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ для пациентов с НБ и других нейрогенных опухолей [65, 72, 77]. Во многих опубликованных работах было показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, имеет большую диагностическую ценность, чем скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ и другие традиционные методы визуализации, такие как КТ и МРТ [44, 70, 111, 166]. Kauhanen et al., оценили диагностическую ценность различных методов у пациентов с нейрогенными опухолями и показали, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА составила 90% и существенно превышала таковую при скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ и КТ/МРТ 65% и 67% соответственно [70].

Piccardo et al., выполнили сравнительную оценку диагностической значимости ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ (последняя выступала в качестве «золотого стандарта») у пациентов с НБ группы высокого риска [126]. Было показано, что все патологические очаги накопления включая первичную опухоль, остаточную опухолевую ткань или метастазы, визуализируемые при исследовании с ^{123}I -МЙБГ, определялись и при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, что подтверждает общий для этих РФЛП механизм накопления. Однако, в определении метастазов мягких тканей (размером $<1,5$ см) более высокая чувствительность была получена при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Достоверное накопление ^{18}F -ДОФА было отмечено и при диагностике костномозгового поражения. Не было получено ни одного ложноположительного или ложноотрицательного результата при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов после химиотерапии или при локализации очагов поражения в своде черепа, что бывает при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [126]. Выявлены дополнительные очаги поражения при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, не определялись при скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ, но были подтверждены при скintiграфии с ^{131}I -МЙБГ выполненной после введения радиофармпрепарата в лечебной дозе (считается наиболее чувствительным методом оценки распространения при НБ) [125]. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА показала высокую диагностическую ценность и при сравнении с КТ / МРТ исследованиями у пациентов с НБ. Так, преимущество ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА было отмечено в определении костномозгового поражения, поражения лимфатических узлов и

мягких тканей, но КТ / МРТ показали свою значимость в диагностики метастазов печени [91].

Согласно рекомендациям Европейского Общества Ядерной Медицины (EANM) от 2018 года: ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, являясь менее специфичным для НБ, может рассматриваться как исследование второго ряда [8]. В указанной рекомендации приведены ссылки на работы, в которых было показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ часто уступает в оценке у пациентов с нейробластомой по сравнению с сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ. Однако, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть очень полезным у пациентов с МЙБГ негативной нейробластомой [8].

Не смотря на существующие недостатки, в настоящее время, сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ остается «золотым стандартом» диагностики распространения заболевания у пациентов с НБ, что и отражено в основных клинических протоколах лечения пациентов с НБ. Велика вероятность, что в ближайшем будущем ПЭТ/КТ с РФЛП обладающим высокой специфичностью к клеткам НБ сможет стать лучшей альтернативой сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ. Однако, только проведение дальнейших исследований поможет ответить на вопрос – когда и с каким РФЛП необходимо выполнять ПЭТ/КТ пациентам с НБ.

1.7 Прогностические факторы

Прогнозирование риска прогрессирования и рецидива опухолевого процесса, и летального исхода с момента постановки диагноза является одной из главных задач, решению которой посвящена основная масса клинических исследований НБ. Было установлено, что общая трехлетняя и пятилетняя выживаемость у пациентов с благоприятным прогнозом составляет около 96% и 94%, соответственно [84], в то время как у пациентов группы высокого риска пятилетняя общая выживаемость не превышает 50% [114]. Только в случае успешной идентификации пациентов с низким / промежуточным / высоким риском неблагоприятного исхода возможно назначение наиболее подходящей терапии [114].

Еще в начале 1970-х годов была разработана и внедрена первая система стадирования для оценки распространенности опухолевого процесса, в которой

впервые было показано независимое влияние на прогноз возраста пациента на момент постановки диагноза [40]. В следующем десятилетии, благодаря развитию лабораторной генетики, был выявлен ряд генетических маркеров, оказывающих непосредственное влияние на прогноз у пациентов с НБ [40]. Немалое число исследований было посвящено обобщенной оценке клинических и молекулярно-генетических факторов с использованием методов многомерного статистического анализа с целью выявления наиболее оптимальной комбинации параметров для более успешного прогнозирования риска при НБ [31, 84, 85, 113]. Такой интерес к этой проблеме обусловлен в первую очередь тем, что значительная часть пациентов группы низкого риска (группы наблюдения) не требует проведения химиотерапевтического лечения, тогда как в случае метастазирования требуется назначение интенсивной химиотерапии [99]. К основным широко используемым прогностическим факторам относят: клинические, гистологические, биологические факторы и факторы риска по данным медицинской визуализации.

1.7.1 Клинические факторы: наиболее известными клиническими факторами являются возраст и степень распространенности опухолевого процесса. Данные наиболее крупного исследования клинических факторов риска нейробластомы (выборка 1277 пациентов, период наблюдения 120 месяцев) свидетельствуют о том, что дети в возрасте до 1 года имеют более благоприятный исход, в сравнении с более старшими пациентами (ОР, отношение рисков: 3.04, 95% ДИ: 2.3; 4.0) [33]. Отчасти эта разница в прогнозе связана с более высокой долей пациентов старшего возраста со значительной распространенностью опухолевого процесса. Степень распространенности НБ определяется существующими системами стадирования, и было показано, что пациенты 4 стадии с диссеминацией в отдаленные лимфатические узлы имели в среднем в 22 раза больший риск развития неблагоприятных исходов [33].

Было показано, что локализация первичной опухоли также имеет определенное прогностическое значение. Так, пациенты с первично абдоминальным отделом НБ имели менее благоприятный прогноз, и у большинства пациентов со значительной распространённостью процесса первичный очаг

располагался, как правило, забрюшинно, в то время как пациенты при стадиях 1-2 чаще всего имеют первичные очаги в шее и заднем средостении [33, 173].

1.7.2 Гистопатологические факторы. На сегодняшний день общепринятой гистологической классификацией НБ является Международная гистологическая классификация нейробластомы (International Neuroblastoma Pathology Classification, INPC), выделяющая на основании гистологического исследования две отдельные подгруппы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом в зависимости от степени дифференцировки клеток, индекса митоз-кариорексис (МКИ) и возраста пациента [123, 152]. В соответствии с классификацией INPC, выделяют следующие гистологические варианты (по нарастанию степени дифференцировки): недифференцированная НБ, низкодифференцированная НБ, дифференцирующаяся НБ, ГНБ (узловая и смешанная) и ГН. Эта система классификации используется как детской онкологической группой (Children's Oncology Group, COG), так и Европейской группой по изучению нейробластомы (International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma, SIOPEN), и ее прогностическая значимость была подтверждена в целом ряде исследований [142, 158].

Безусловно, гистологическое исследование не только является золотым стандартом в постановке диагноза, но и позволяет получить значительную прогностическую информацию. Тем не менее, гистологическое исследование не лишено недостатков – биопсия проводится под анестезией и является инвазивной процедурой, которая может сопровождаться развитием нежелательных последствий, а получение результатов гистологического исследования занимает определенное время. Но самой большой проблемой является невозможность оценки всех участков опухолевого образования, а, так как первичная опухоль может обладать пространственной гетерогенностью, есть шанс получения биоптата из участка, соответствующего меньшей/большей дифференцировке в сравнении с остальной частью опухоли, что приводит к необъективности исследования, и это особенно актуально для созревающих опухолей [146, 160].

1.7.3 Биологические факторы: амплификация онкогена MYCN, анеуплоидия, делеция короткого плеча 1-й хромосомы и делеции длинного плеча 11 хромосомы относятся к основным биологическим прогностическим факторам. Амплификация онкогена MYCN встречается примерно в 20% опухолей и по праву считается главным генетическим маркером неблагоприятного исхода [137]. Во всех четырех системах стратификации риска, существующих в мире, пациенты с амплификацией MYCN онкогена относятся к группе высокого риска. MYCN онкоген, как правило, амплифицируется в резидентном сайте 2p24 на коротком плече второй хромосомы 2. По данным исследований, пациенты с MYCN амплификацией имели практически пятикратный риск развития неблагоприятного исхода, однако наличие амплификации не оказало значимого влияния на бессобытийную выживаемость и общую выживаемость [137].

Анеуплоидия (плоидность опухолевых клеток)

Плоидность ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) клеток первичной опухоли может быть определена несколькими методами, и наиболее частые из них – проточная цитометрия и цитогенетические исследования. Ограничением проточной цитометрии является невозможность отличить гипердиплоидные опухоли от диплоидных с сегментарными абберациями, и в этих случаях используют цитогенетические методы, как правило FISH (fluorescence *in situ* hybridization – флуоресцентная гибридизация *in situ*). Оценка изменений плоидности ДНК, которые, как предполагается, возникают вследствие митотической дисфункции, используются не только в качестве предиктора неблагоприятного исхода, но и как критерий ответа пациента на терапию [6]. Опухоли с более высоким содержанием ДНК (гиперплоидные) и индексом ДНК (DI) более 1, сопряжены с более благоприятным прогнозом и чаще встречаются у пациентов с меньшей распространенностью опухолевого процесса, в отличие от пациентов с диплоидными опухолями (DI = 1), которые хуже отвечают на проводимую терапию [167].

Делеция 1p36 наблюдается примерно у 23–35% пациентов с НБ, и было показано, что наличие делеции 1p статистически значимо связано с амплификацией

MYCN онкогена [23]. Пациенты с НБ и делецией 1p, согласно данным исследований, имеют в 4 раза больший риск развития рецидива или летального исхода [134].

Делеции 11q23 были идентифицированы приблизительно у 20-40% пациентов с НБ [23]. Как правило, делеции хромосомы 11q встречаются у пациентов со значительной распространенностью процесса без амплификации гена MYCN и делеции 1p, и поэтому они, по-видимому, представляют собой отдельный подтип опухоли [180]. Экспрессия гена CADM1, расположенного в 11q23, обратно коррелирует с наличием амплификации MYCN, и этот ген рассматривается как ген-кандидат, участвующий в росте и пролиферации нейробластомы. По данным Ribelles A. J. et al., пациенты с делецией 11q имели на 85% более высокий риск неблагоприятного исхода [110].

По данным литературы, возможность использования каждого из перечисленных выше параметров в отдельности в качестве предиктора развития неблагоприятных исходов, исходя из результатов анализа параметра AUROC, ограничена (AUROC не превышал отметку в 0,8), что делает невозможным выбрать точку отсечения, соответствующую оптимальным высоким показателям чувствительности и специфичности. В связи с этим, были разработаны и внедрены в клиническую практику ряд систем стратификации пациентов по группам риска, использующих в качестве параметров целый ряд клинических, гистопатологических и биологических факторов вкупе с оценкой распространенности процесса и хирургических рисков.

ГЛАВА 2. 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 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами 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 (удаление первичного образования, но без проведения ПХТ), у которых 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 ретроспективный анализ включены 96 пациентов с впервые выявленной НБ. Всем пациентам на этапе инициальной диагностики выполнялась сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ и протоколом 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: ^{123}I -МЙБГ негативные нейробластомы, предшествующее оперативное лечение или химиотерапия.

2.1 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) с использованием стандартных протоколов. Всем пациентам выполняли исследование в режиме «все тело» в передней и задней проекциях и головы в боковых проекциях как при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, так и при выполнении сцинтиграфии костей скелета. 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 радиофармпрепарата через центральный или периферический катетер в дозе 5 МБк/кг, при этом минимальная доза составляла 40 МБк, а максимальная доза не превышала 370 МБк. Для получения планарных изображений в режиме «все тело» использовали следующие параметры сбора данных: 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 с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами выполнялась через 2,5-3 часа после в/в введения РФЛП через центральный или периферический катетер. При расчете дозы использовали калькулятор доз на сайте Европейского Общества Ядерной Медицины (<https://www.eanm.org/projects/dosage-calculator/>). Для получения планарных изображений в режиме «все тело» использовали следующие параметры сбора данных: 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° время сбора 20 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.

2.2 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 (более подробно с правилами подготовки можно познакомиться на сайте Европейского Общества Ядерной Медицины (<https://www.eanm.org/>)). Перед проведением сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами 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.

2.3 Анализ изображений

Реконструкцию и анализ полученных планарных и совмещенных ОФЭКТ/КТ изображений, сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами, выполняли на рабочей станции Xeleris (GE Healthcare, USA) и HERMES Medical Imaging suite (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden).

2.4 Полуколичественный метод оценки интенсивности накопления TLCRR

Для получения значений интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ при помощи полуколичественного метода 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.

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

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. 3).

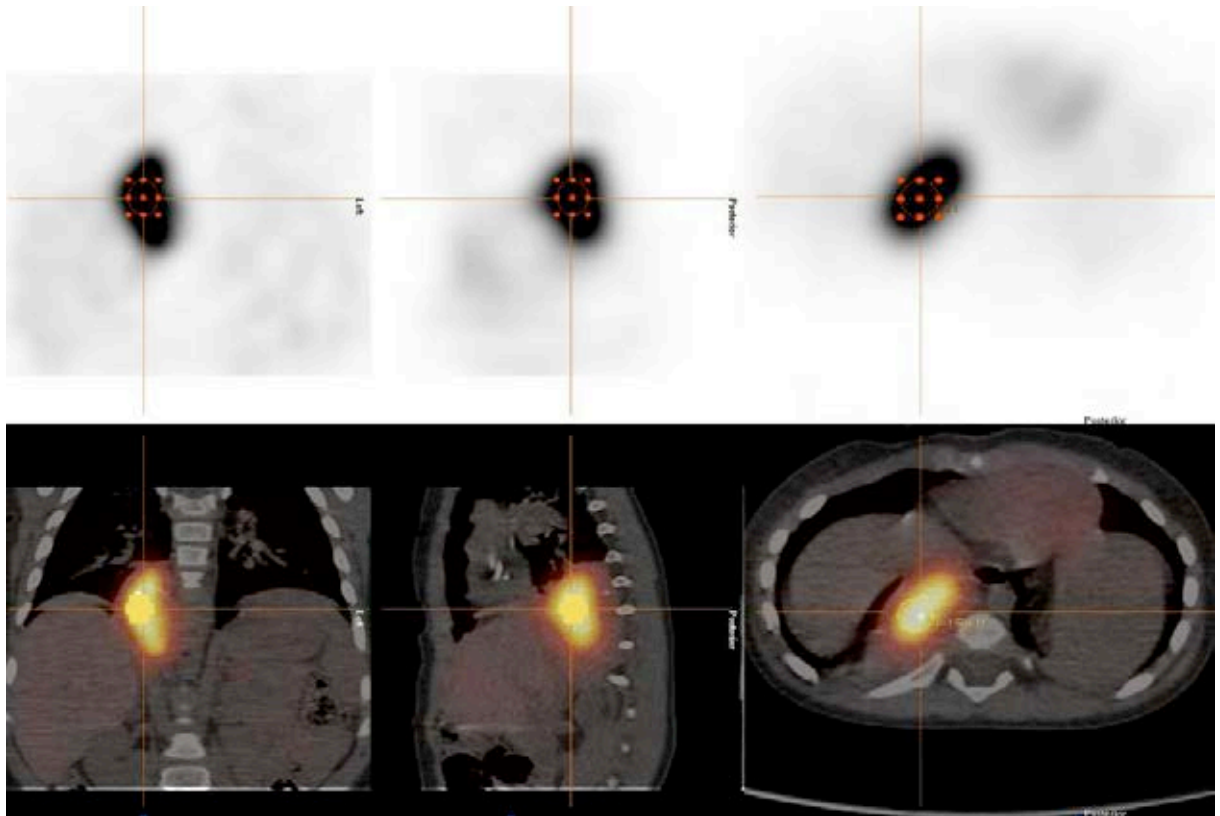


Рисунок 3. ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ-изображения: определение максимальной активности в 1 см^3 опухолевой ткани на ОФЭКТ изображениях.

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. 4).

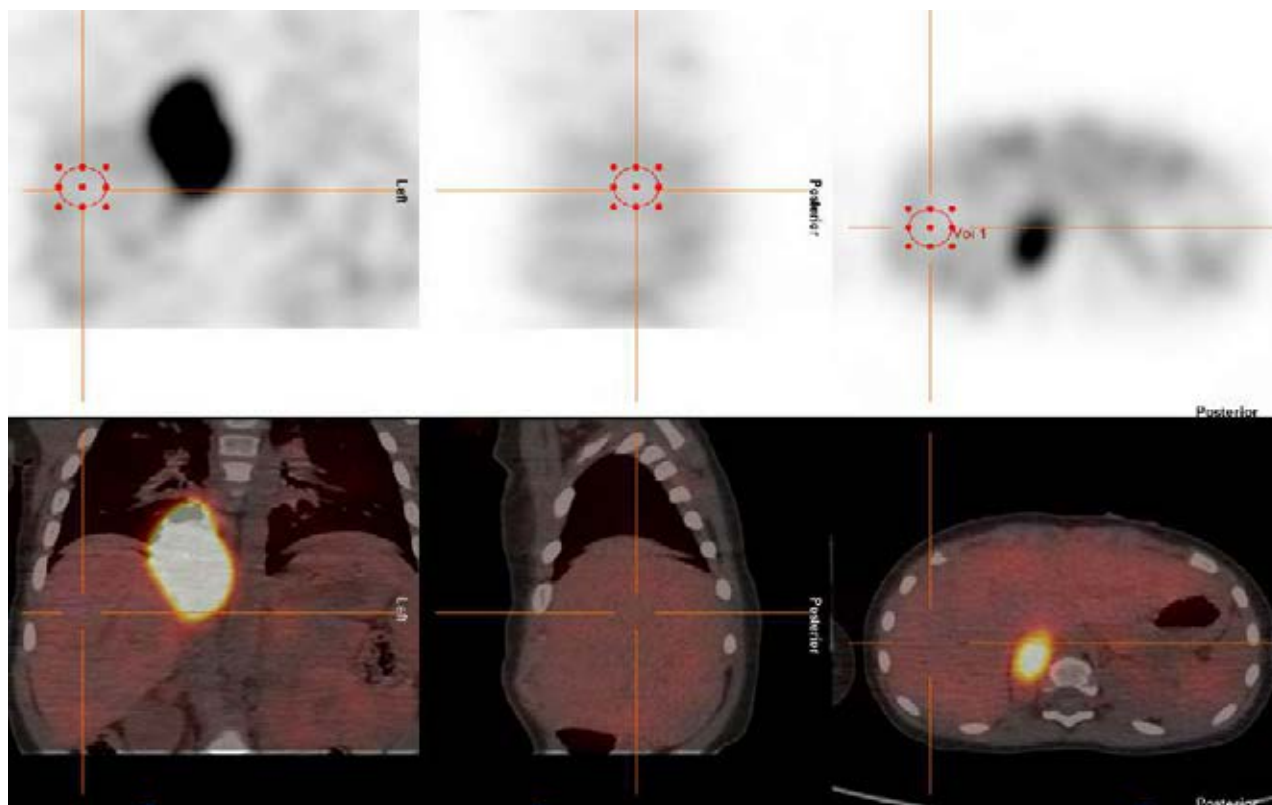


Рисунок 4. ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ-изображения: определение активности в 1 см^3 печени на ОФЭКТ изображениях.

2.5 Количественный метод оценки интенсивности накопления SUV

Для получения количественного значения интенсивности накопления использовали значения стандартизованного накопления SUV и выбирали максимальное накопление в опухоли SUV_{max} , (Рис. 5).

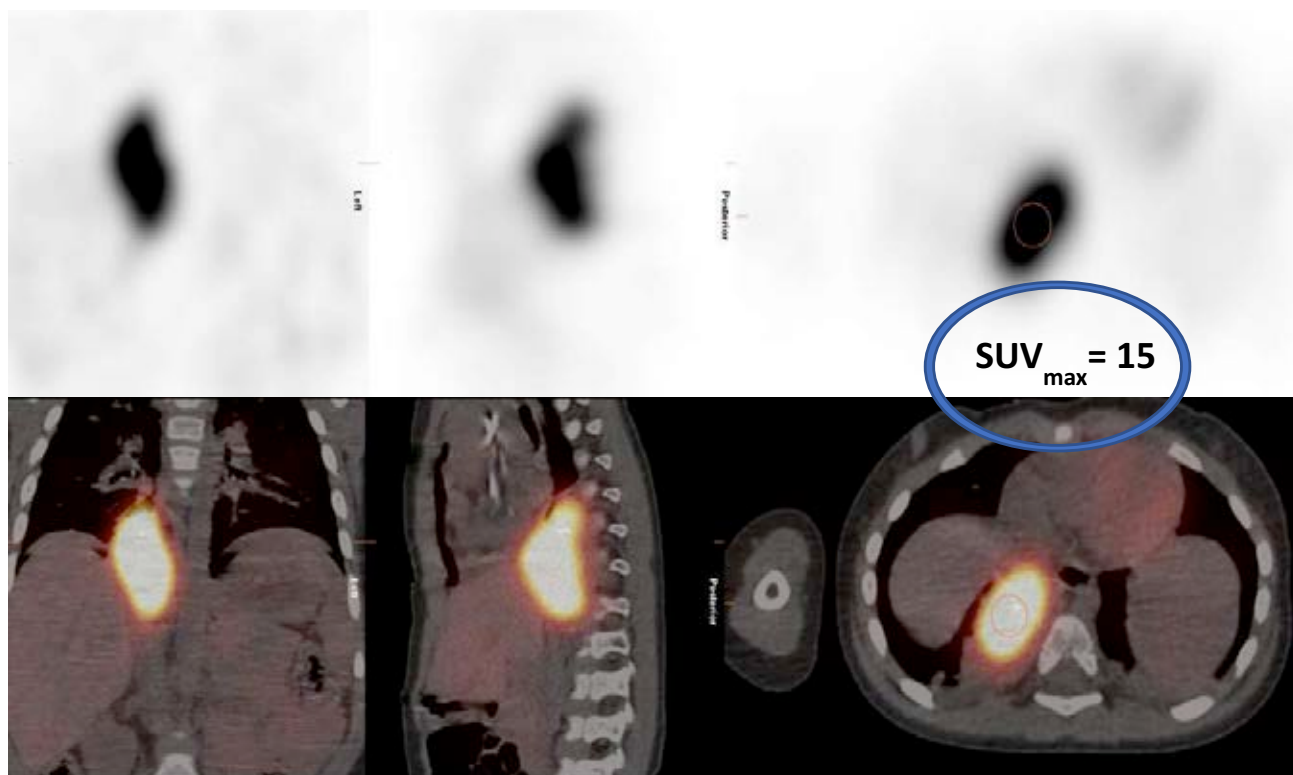


Рисунок 5. ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ-изображения: определения (SUV_{max}) в опухолевой ткани на ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях.

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»; 4) на полученных реконструированных изображениях выполняли оценку максимального накопления в опухолевой ткани с помощью SUV на программном обеспечении «HERMES Medical Imaging suite».

2.6 Лабораторные тесты НСЭ, ЛДГ, ферритин

Всем пациентам на этапе инициальной диагностики выполнялись лабораторные

тесты по определению НСЭ, ЛДГ, ферритина в сыворотке крови, результаты были доступны в медицинской информационной системе.

2.7 Статистическая обработка

Для определения показаний для сцинтиграфии костей скелета после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и оценки чувствительности сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета у больных с НБ, статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета программ Microsoft Excel 2011 для Mac. Статически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Для определения диагностической значимости и показания протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у больных с НБ статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием инструмента анализа «XLSTAT».

Чувствительность и специфичность — статистические показатели эффективности диагностического теста по выявлению случаев заболевания или его отсутствия. Оба показателя являются интенсивными и относительными, выражаются в долях единицы или процентах.

Чувствительность (Se) рассчитана по формуле 1:

$$Se = \frac{\text{Истинно положительные}}{\text{Истинно положительные} + \text{ложно отрицательные}} * 100\% \quad (1)$$

Специфичность (Sp) рассчитана по формуле 2:

$$Sp = \frac{\text{Истинно отрицательные}}{\text{Истинно отрицательные} + \text{ложно положительные}} * 100\% \quad (2)$$

Для визуализации данных использовалась BI-система «Microsoft Power BI», позволяющая структурировать и отображать в удобном формате распределенные данные, имеющие разный формат записи. Проверка однородности сформированных выборок пациентов (по полу) выполнялась на основе анализа непараметрического критерия: U-критерия Манна-Уитни. 95% доверительный интервал для показателей чувствительности и специфичности рассчитан на основе

скорректированного метода Вальда. Для оценки статистической значимости различий диагностической специфичности планарного исследования у первичных и оперированных пациентов использован Хи-квадрат критерий с поправкой Йейтса. Для использованных статистических критериев критический уровень значимости составлял 0,05.

Для определения неблагоприятного гистологического варианта по интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ, измеренной при помощи полуколичественного и количественного методов, а также их сочетанного использования совместно с результатами лабораторных показателей, статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием свободной среды разработки «RStudio». Проверка гипотезы о соответствии распределения выборки нормальному закону проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Непараметрический U-критерий Манна-Уитни применяли для проверки гипотезы H_0 об одинаковой генеральной совокупности двух выборок. Для множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони для контроля групповой вероятности ошибки (ошибки первого рода или ошибочного отвержения основной гипотезы H_0). 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. Количественная интерпретация проводилась по показателю AUC-площади, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций:

0,7> $AUC \geq 0,6$ (и $0,3 < AUC \leq 0,4$) – незначительная информативность,

0,8> $AUC \geq 0,7$ (и $0,2 < AUC \leq 0,3$) – средняя информативность,

0,9> $AUC \geq 0,8$ (и $0,1 < AUC \leq 0,2$) – высокая информативность,

$AUC \geq 0,9$ (и $AUC \leq 0,1$) – очень высокая информативность,

Центильный анализ - проводился расчет центилей для каждого параметра.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 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 пациентов (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 (Табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов по стадии заболевания

Стадия заболевания	количества пациентов (n)
Стадия I	n = 31
Стадия II	n = 17
Стадия III	n = 4
Стадия IVs	n = 9
Стадия IV	n = 68

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%) пациентов визуализировалось физиологическое распределение радиофармпрепарата, а у 10 (7,7%) пациентов получены данные о метастатическом распространении;

г) пациенты с наличием первичного образования и гистологически доказанной нейрогенной опухолью без признаков накопления ^{123}I -МЙБГ (МЙБГ-негативные опухоли), $n=14$ (10,9%) (Рис. 6).

Из 14 пациентов с ^{123}I -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.

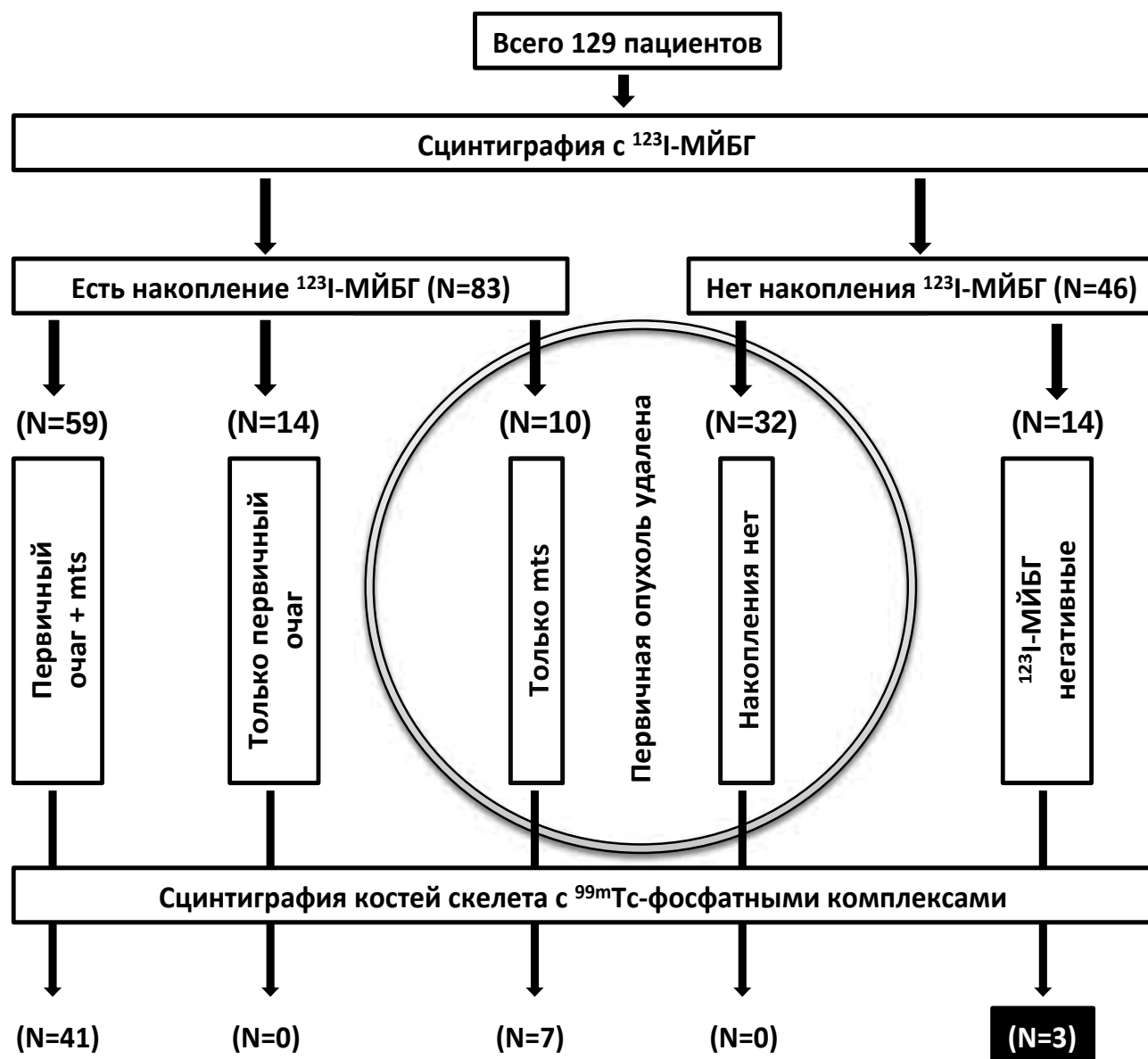


Рисунок 6. Распределение пациентов с НБ на этапе стадирования, с наличием первичного образования или после хирургического удаления первичного образования, по наличию патологического накопления или отсутствию токового при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета.

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. 6).

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. 6).

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 о наличии метастатического поражения костей скелета также получено не было (Рис. 6).

Следует отметить, что только у 3 пациентов с МЙБГ-негативной НБ сцинтиграфия костей скелета 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 (Рис. 6, 7).

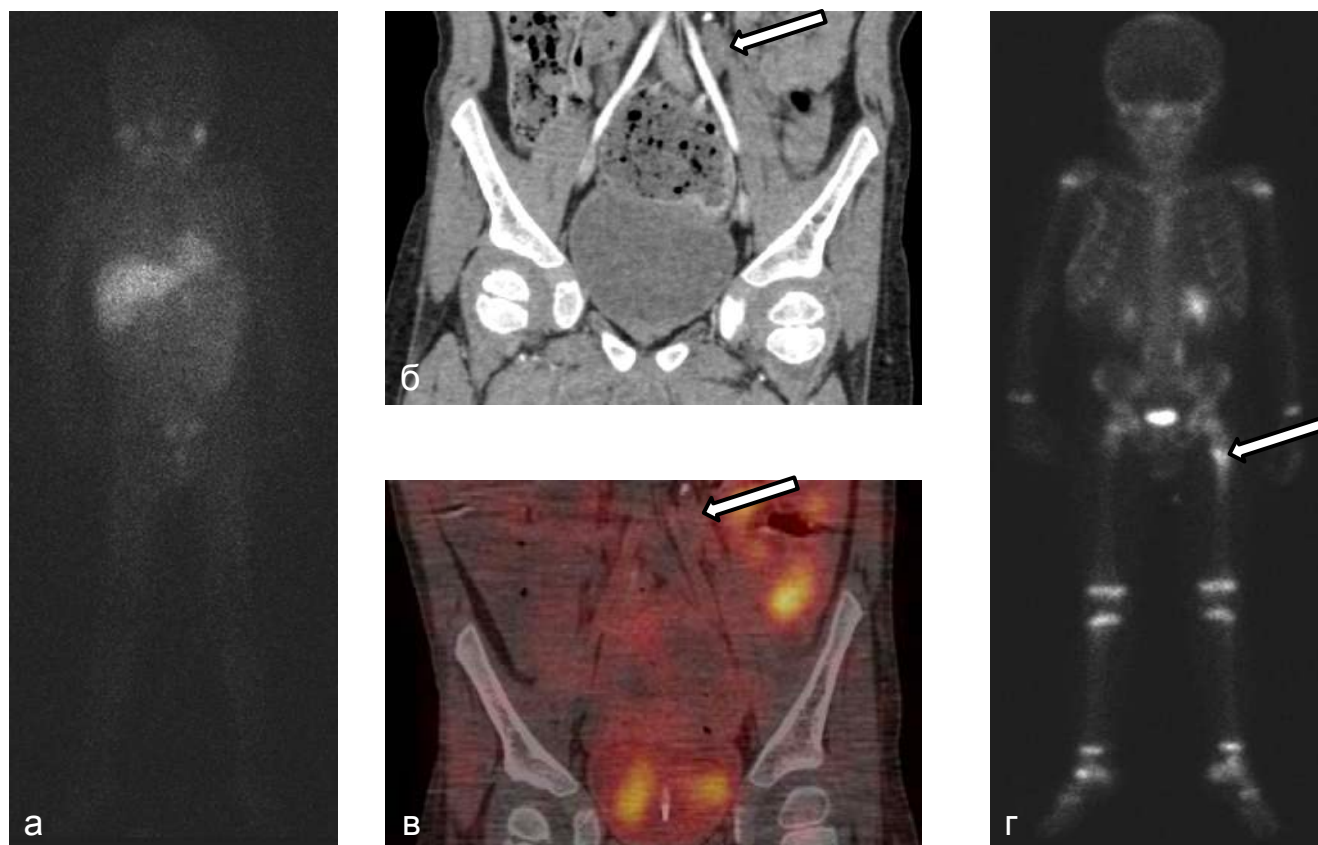


Рисунок 7. Сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами у пациента с МЙБГ негативной нейробластомой: а) сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ (передняя проекция) физиологическое распределение радиофармпрепарата; б) КТ с контрастированием (коронарный срез) стрелкой указано образование забрюшинного пространства слева на уровне L3-L5 позвонков; в) ОФЭКТ/КТ совмещенные изображения (коронарный срез) стрелкой указано образование забрюшинного пространства слева на уровне L3-L5 позвонков без признаков накопления МЙБГ; г) сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами (передняя проекция) стрелкой указан очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в верхней трети левой бедренной кости (метастатическое поражение).

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 ^{99m}Tc -фосфатными комплексами метастатическое поражение было диагностировано только у 51 (75%) пациента ($p<0,05$). Чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей

скелета с ^{99m}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 ^{99m}Tc -фосфатными комплексами только 270 очагов ($p < 0,05$).

3.2 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%) – другие гистологические подварианты НБ (низкодифференцированная, недифференцированная и т.д.).

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 области/областей интереса, 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 (Табл. 3).

Таблица 3. Результаты сравнения данных планарных изображений и ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у пациентов до начала терапии (n=204).

	ОФЭКТ/КТ –	ОФЭКТ/КТ +
Планарные сцинтиграммы +	Ложноположительные: 12	Истинноположительные: 111
Планарные сцинтиграммы –	Истинноотрицательные: 39	Ложноотрицательные: 42

Причинами ложноположительных результатов являлось, прежде всего, очаговое физиологическое накопление ^{123}I -МЙБГ в кишечнике, надпочечниках, чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) почек (Рис. 8).

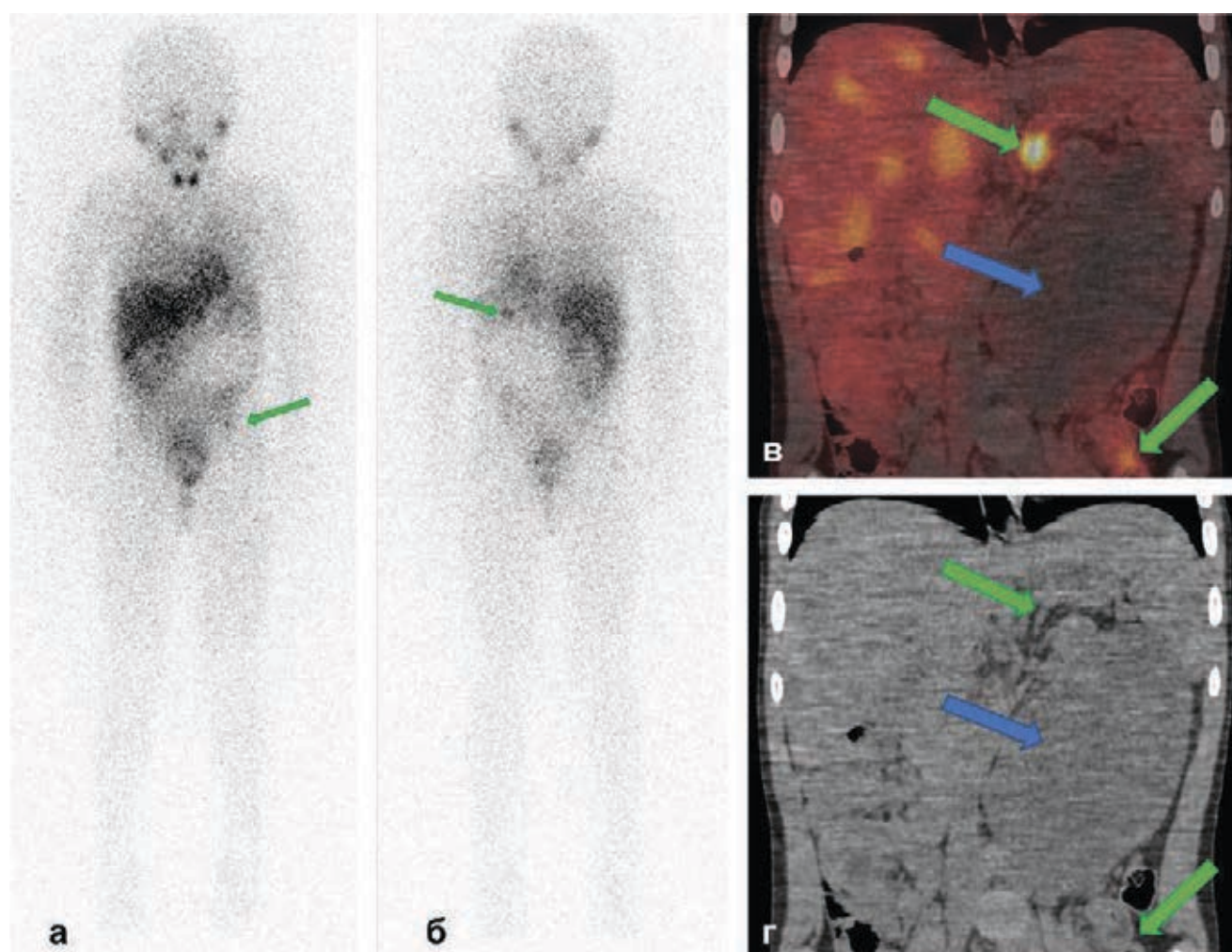


Рисунок 8. Очаговое накопление ^{123}I -МЙБГ как вариант физиологического накопления в надпочечнике и кишечнике. Планарные сцинтиграммы (а - вид спереди; б - вид сзади): очаговое накопление ^{123}I -МЙБГ в проекции забрюшинного пространства и таза слева (зеленые стрелки). Коронарные срезы ОФЭКТ/КТ-совмещенные 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).

В редких случаях, причиной ложноположительных результатов была контаминация или наличие остаточной активности в ЦВК (Рис. 9).

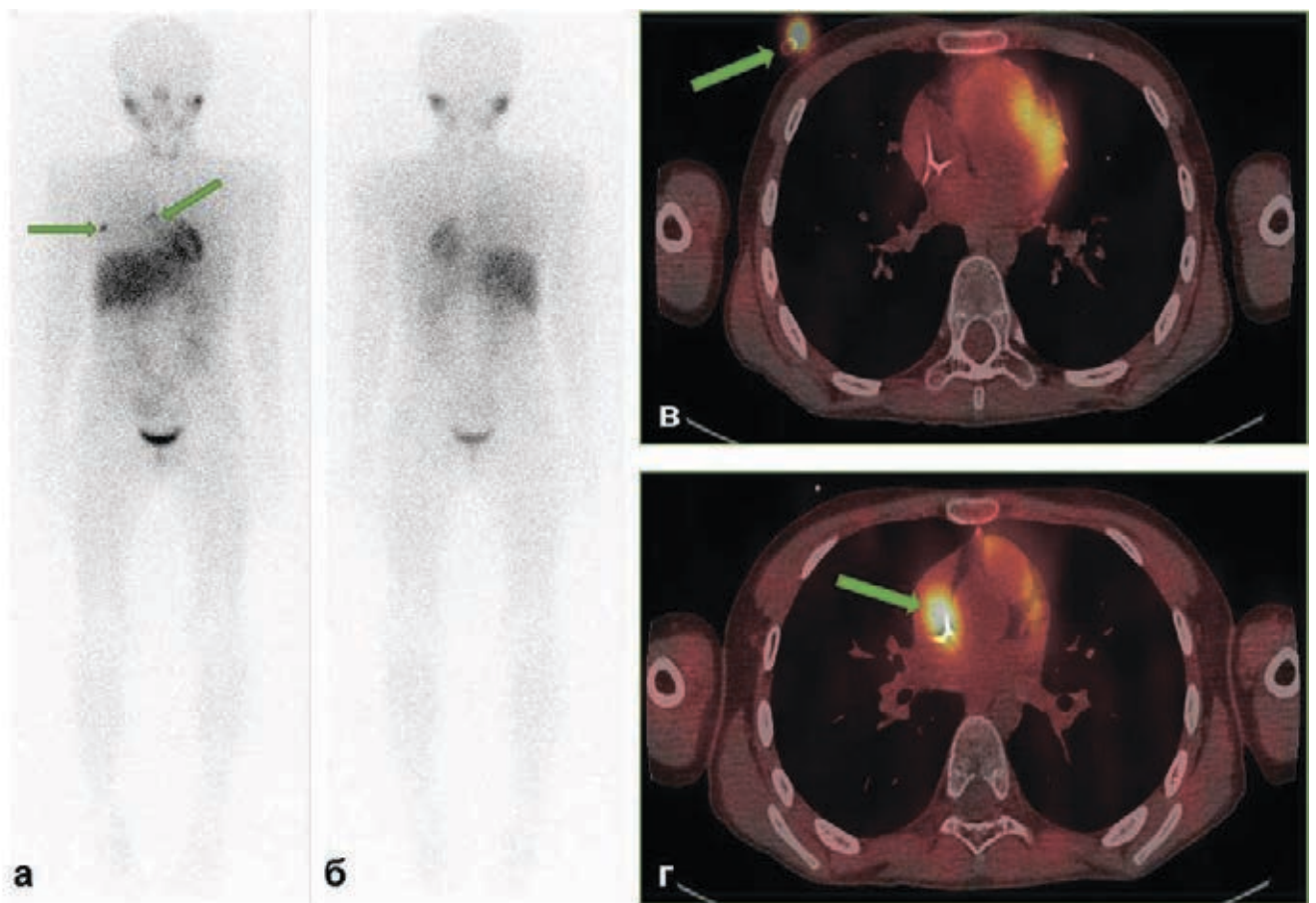


Рисунок 9. Очаговое накопление ^{123}I -МЙБГ как вариант контаминации (остаточная активность в ЦВК). Планарные сцинтиграммы (а - вид спереди; б - вид сзади): определяют очаги накопления ^{123}I -МЙБГ в проекции правого гемиторакса которые могут быть расценены как метастатические. На

аксиальных срезах, совмещенных ОФЭКТ/КТ-изображений (в, г), показано накопление ^{123}I -МЙБГ в некоторых частях центрального катетера (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 и/или вблизи другого патологического очага с накоплением высокой интенсивности (Рис. 10, 11, 12).

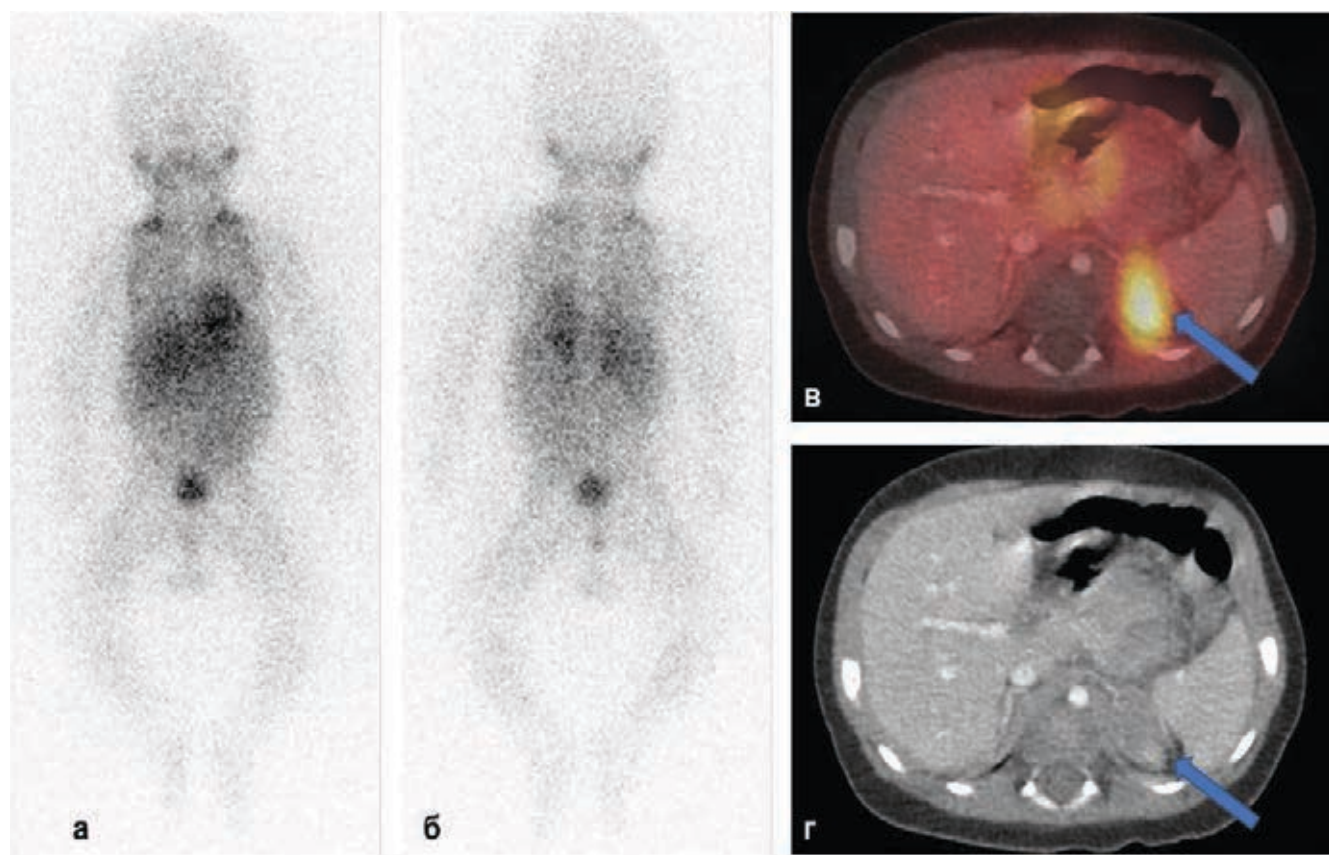


Рисунок 10. Ложноотрицательный результат на планарных сцинтиграммах по причине низкого накопления ^{123}I -МЙБГ в опухоли малых размеров. Планарные сцинтиграммы (а - вид спереди; б - вид сзади): физиологическое распределение ^{123}I -МЙБГ. На ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях (в) отчетливо определяется патологическое накопление ^{123}I -МЙБГ, соответствующее накоплению в новообразование левого надпочечника небольших размеров по данным КТ с контрастным усилением (г) (синие стрелки).

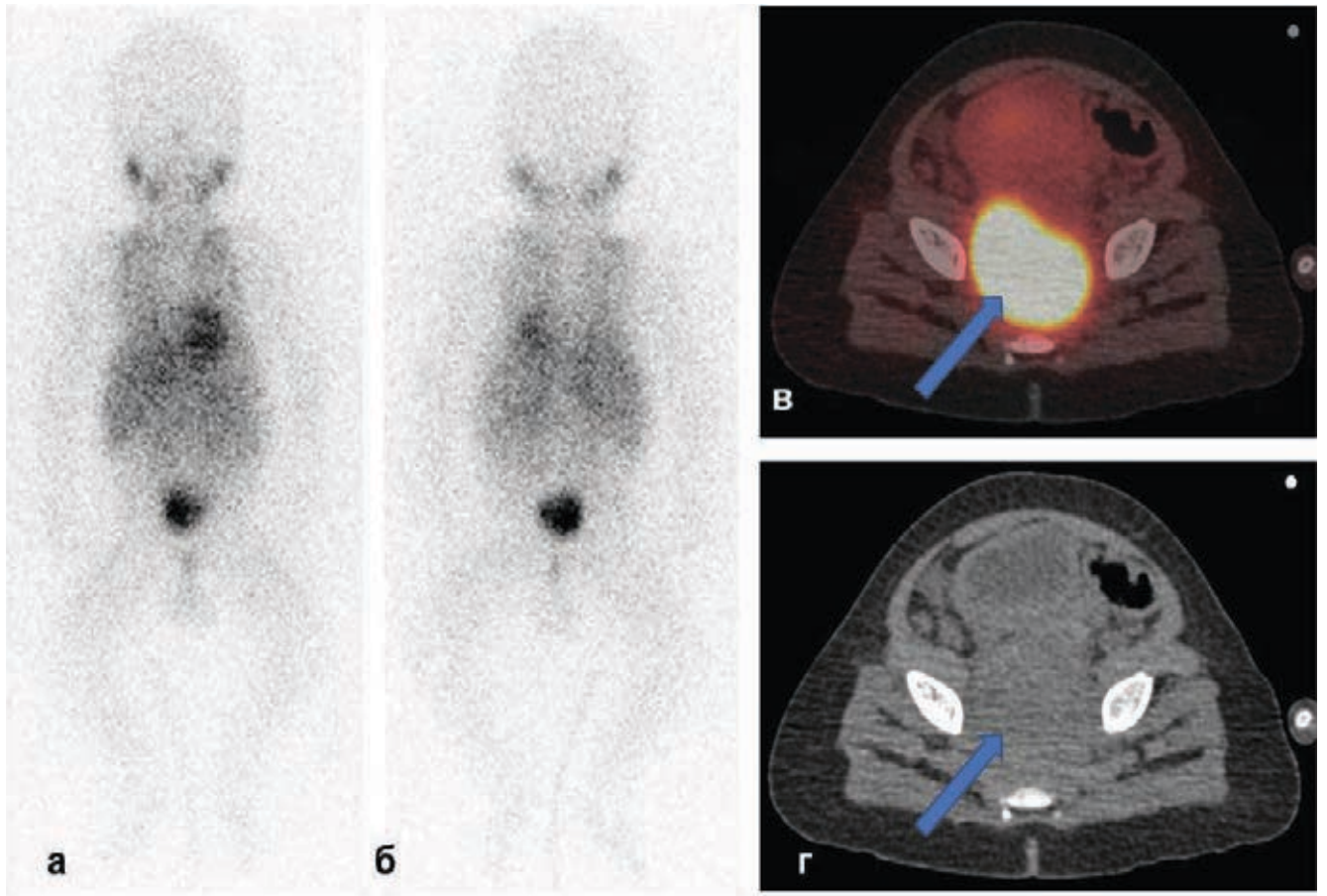


Рисунок 11. Ложноотрицательный результат на планарных сцинтиграммах из-за расположения опухоли за мочевым пузырем. Планарные сцинтиграммы (а - вид спереди; б - вид сзади): физиологическое распределение ^{123}I -МЙБГ. На ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях (в) отчётливо определяется патологическое накопление ^{123}I -МЙБГ, соответствующее накоплению в мягкотканном образовании, расположенном в пресакральной области по данным КТ (г) (синие стрелки).

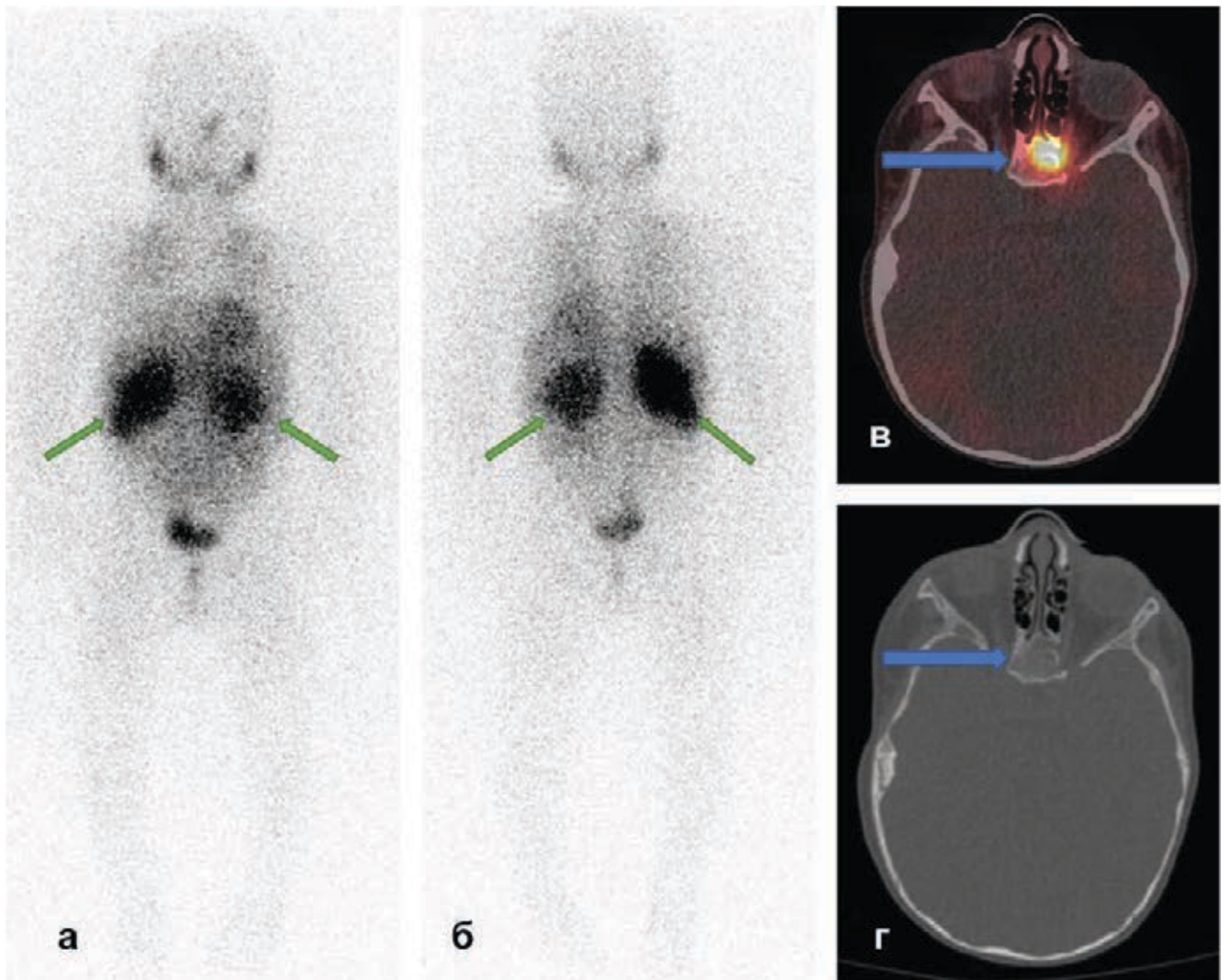


Рисунок 12. Ложноотрицательный результат – отсутствие данных о метастатическом поражении костей черепа по данным планарной сцинтиграфии из-за экранирования очага накопления физиологическим накоплением в полости носа. Планарные сцинтиграммы (а - вид спереди; б - вид сзади): очаги патологического накопления МЙБГ в проекции забрюшинного пространства с двух сторон (зеленые стрелки) соответствуют билатеральному поражению надпочечников. На ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях (в) и КТ (г) отчетливо определяется патологическое накопление (метастатический очаг) ^{123}I -МЙБГ, соответствующее накоплению в теле клиновидной кости (синие стрелки).

У 31 (66%) из 47 пациентов, которым сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ впервые выполнена после оперативного лечения, дополнительное проведение протокола

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 (Табл. 4).

Таблица 4. Результаты сравнения данных планарных изображений и ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у пациентов после хирургического лечения ($n=47$).

	ОФЭКТ/КТ –	ОФЭКТ/КТ +
Планарные сцинтиграммы +	Ложноположительные: 12	Истинноположительные: 14
Планарные сцинтиграммы –	Истинноотрицательные: 17	Ложноотрицательные: 4

Причинами ложноположительных результатов, так же, как и у пациентов до хирургического лечения, являлось очаговое физиологическое накопление 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 при инициальном исследовании у пациентов после хирургического вмешательства. Таким образом, чувствительность планарной сцинтиграфии с ^{123}I -

МЙБГ в сравнении с планарными изображениями и с выполненным протоколом ОФЭКТ/КТ области/областей интереса 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. 13).
Примечание: чувствительность и специфичность планарных изображений с дополнительным протоколом ОФЭКТ/КТ области интереса при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ были приняты за 100%.

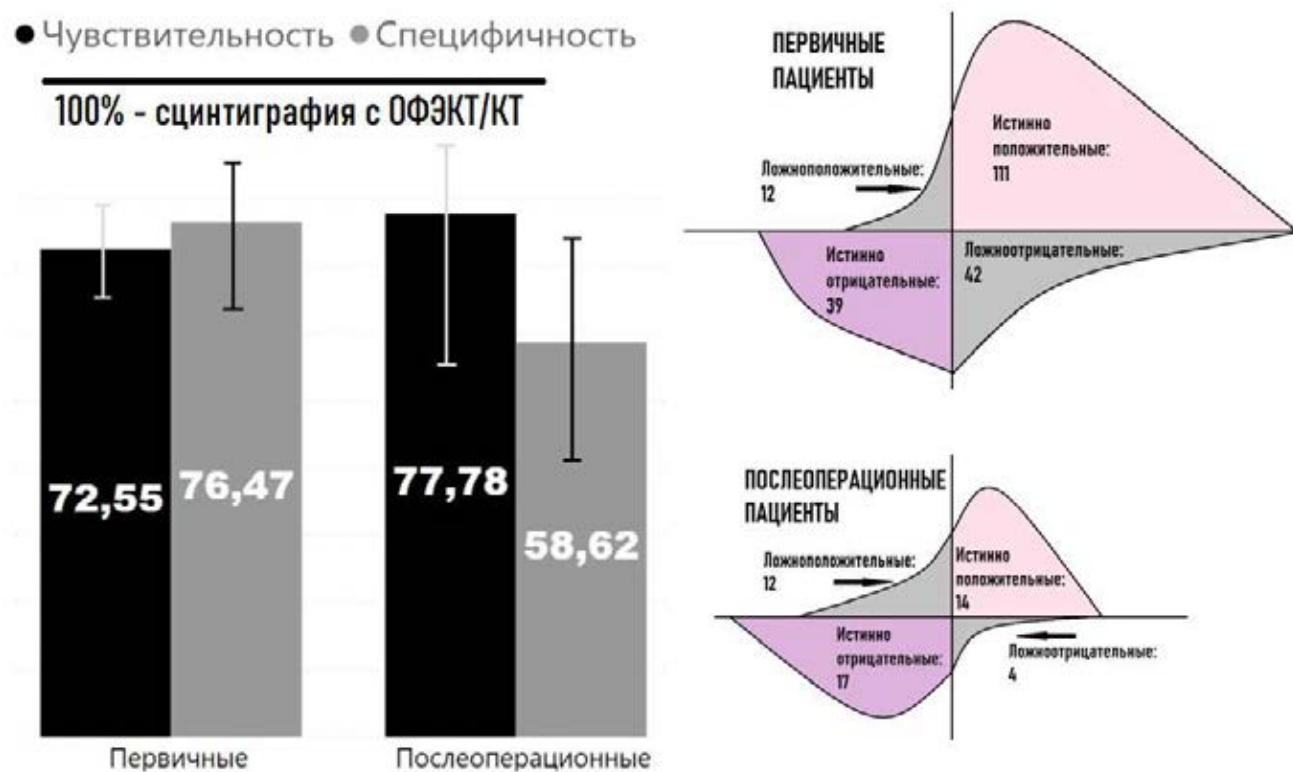


Рисунок 13. Чувствительность и специфичность планарной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ.

3.3 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. Полученные средние значения изучаемых параметров представлены в (Табл. 5).

Таблица 5. Полученные средние значения параметров SUV_{max} , TLCRR, НСЭ, ЛДГ и Ферритина.

гистологический вариант параметры	НБ (n=54)	ГНБ (n=28)	ГН (n=14)
TLCRR (среднее значение и разброс)	5,67 (1,07 - 17,1)	2,58 (0,28 - 6,7)	1,48 (0,45 - 4,8)
SUV_{max} (среднее значение и разброс)	7,5 (3,2 - 22,68)	3,1 (0,49 - 10,5)	1,85 (0,51 - 5,6)
НСЭ (среднее значение и разброс)	85,07 (9 - 370)	26,04 (5,8 - 91,6)	20,78 (0,8 - 41)
ЛДГ (среднее значение и разброс)	469,8 (241 - 2865)	334,97 (132 - 2303)	251,14 (132 - 624)
Ферритин (среднее значение и разброс)	148,6 (10 - 466)	107,36 (9 - 943)	45,93 (9 - 162)

Примечание: НБ - нейробластома, ГНБ - ганглионейробластома, ГН - ганглионейрома, TLCRR - tumor-to-liver count-rate ratio, SUV_{max} - maximum standardized uptake value, НСЭ - нейрон-специфическая енолаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

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 высоко дифференцированной ГН (n=14).

Расчет критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) показал несоответствие распределения данных нормальному закону, в связи с чем в дальнейшем были использованы критерии непараметрической статистики.

Произведен множественный анализ для выявления различий между группами в значениях параметров SUV_{max} , TLCRR, НСЭ, ЛДГ и ферритина представлен в (Табл. 6).

Таблица 6. Расчет критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis) для множественного сравнения по параметрам SUV_{max} , TLCRR, НСЭ, ЛДГ и ферритин.

Параметр	SUV_{max}	TLCRR	НСЭ	ЛДГ	Ферритин
Уровень значимости и принятая гипотеза	H_1 $p < 0,001$	H_1 $p < 0,001$	H_1 $p < 0,001$	H_0 $p = 0,379$	H_0 $p = 0,178$

Примечание: H_0 – различий по значениям параметра между выборками нет, H_1 – различия между выборками есть.

Таким образом, 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 (Табл. 7).

Таблица 7. 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 = 0,000	H ₁ p = 0,000	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 = 0,000	H ₁ p = 0,000	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. 14).

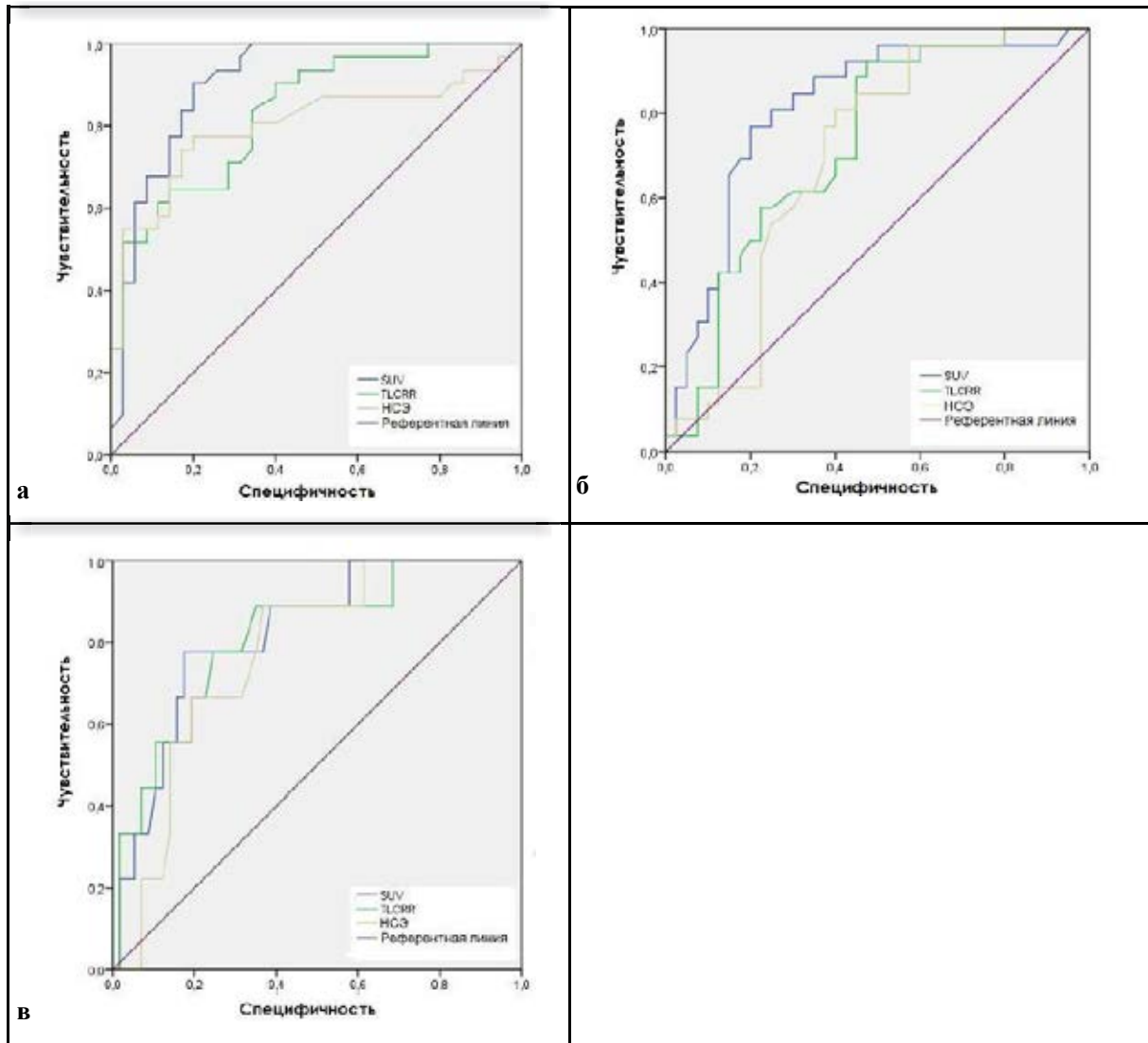


Рисунок 14. ROC-кривые для параметров SUV_{max} , TLCRR и HCS для трех гистологических вариантов: а) для HB, б) для GHB, в) для GH.

С целью оценки информативности исследуемых параметров был произведен анализ параметра AUC (площади под ROC-кривой), результаты представлены ниже (Табл. 8).

Таблица 8. Значения параметра AUC и границы доверительного интервала для трех гистологических вариантов: HB, GHB и GH.

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
НСЭ		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
НСЭ		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
НСЭ		0,762	0,072	0,002	0,621	0,903
TLCRR		0,735	0,075	0,006	0,587	0,883

Примечание: НБ - нейробластома, ГНБ - ганглионейробластома, ГН - ганглионейрома, TLCRR - tumor-to-liver count-rate ratio, SUV_{max} - maximum standardized uptake value, НСЭ - нейрон-специфическая енолаза, AUC – area under curve.

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. Параметры TLCRR и НСЭ обладают высокой информативностью для случаев НБ и ГН и средней информативностью для случая ГНБ.

Центильный анализ

Рассчитаны центили с шагом в 5% для параметров SUV_{max} , TLCRR и НСЭ. Полученные результаты приведены в (Табл. 9).

Таблица 9. Результаты центильного анализа для трех гистологических вариантов: НБ, ГНБ и ГН.

Центили	НБ			ГНБ			ГН		
	SUV _{max}	TLCRR	НСЭ	SUV _{max}	TLCRR	НСЭ	SUV _{max}	TLCRR	НСЭ
5%	3,73	2,45	14,71	0,91	0,93	12,00	0,60	0,50	13,00
10%	4,53	2,85	19,20	1,28	1,03	16,00	5,60	4,80	34,00
15%	4,95	3,08	23,10	1,46	1,10	18,50	0,67	0,62	14,96
20%	5,12	3,34	24,80	1,62	1,22	19,30	0,72	0,74	16,48
25%	5,34	4,02	27,50	1,80	1,28	20,23	0,77	0,83	18,00
30%	5,70	4,39	29,20	1,96	1,31	21,30	0,81	0,87	18,02
35%	6,06	4,51	30,09	2,15	1,39	21,85	1,03	0,88	18,05
40%	6,30	4,66	32,75	2,45	1,95	22,00	1,28	0,92	18,17
45%	6,49	4,94	34,41	2,61	2,14	22,75	1,52	1,03	18,38
50%	6,80	5,08	42,00	2,83	2,38	23,00	1,64	1,09	18,60
55%	7,45	5,14	52,80	2,94	2,74	24,50	1,72	1,15	19,56
60%	7,97	5,46	66,40	3,11	3,12	26,00	1,82	1,30	20,52
65%	8,20	5,70	77,37	3,19	3,34	28,00	2,01	1,37	21,80
70%	8,71	6,24	79,60	3,29	3,50	28,30	2,20	1,46	23,40
75%	9,20	6,95	93,60	3,78	3,54	28,68	2,22	1,84	25,00
80%	9,60	8,68	111,76	4,51	3,59	29,20	2,25	2,03	25,40
85%	10,20	9,30	122,80	5,16	3,79	32,75	2,35	2,14	25,80
90%	10,57	9,68	206,40	5,38	4,35	38,25	3,41	2,59	27,60
95%	12,06	12,71	299,50	5,79	4,92	40,38	4,50	3,50	30,80

Примечание: НБ - нейробластома, ГНБ - ганглионейробластома, ГН - ганглионейрома, TLCRR - tumor-to-liver count-rate ratio, SUV_{max} - maximum standardized uptake value, НСЭ - нейрон-специфическая енолаза.

Центильный анализ показал, с какой вероятностью значение каждого из параметров для конкретного типа опухоли не превысит рассчитанное. Для удобства были использованы коридоры 25% – 75%, а также 5% – 25%, 75% – 95%.

Таким образом, на основании сопоставления рассчитанных значений параметров SUV_{max} , TLCRR и НСЭ с табличными данными возможно определить, с какой вероятностью данное значение параметра соответствует каждому из гистологических вариантов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Широкое использование двух методов ядерной медицины, сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами, для оценки распространенности процесса у пациентов с НБ продиктовано следующими причинами: 1) высокой частотой метастатического поражения костной ткани и костно-мозгового поражения у пациентов с НБ [37]; 2) наличием пациентов с НБ, ткани опухоли которой не накапливают МЙБГ ($\approx 10\%$ пациентов с НБ) [12]; 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 с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами 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 с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами не уступала сцинтиграфии с ^{131}I -МЙБГ [52, 168]; 5) низкая доступность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в большинстве регионах РФ.

Полученные нами результаты наглядно продемонстрировали, что сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами не только не имела каких-либо преимуществ, но уступала сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ как в диагностике метастатического поражения костей скелета у конкретного пациента, так и в количестве визуализируемых очагов поражения. Так, из 68 пациентов с 4 стадией НБ с поражением костей скелета: по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ было выявлено метастатического поражения костей скелета у 65 пациентов, а сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами позволила выявить распространенность процесса только у 51 пациента. При этом, 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 [124, 154].

Дополнительно, сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}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 ^{99m}Tc -фосфатными комплексами продемонстрировала свою значимость, включала пациентов с НБ, клетки которой не накапливали ^{123}I -МЙБГ (МЙБГ-негативные пациенты) (Рис. 7). Так, результаты сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами позволили заподозрить наличие метастатического распространения у 3 из 14 пациентов (Рис. 6). 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 [20, 78, 172]. Однако, принимая во внимание тот факт, что при НБ очень часто встречается метастатическое костномозговое поражение и зоны роста являются излюбленным местом локализации метастатических очагов, становится понятным, что сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами не будет иметь высокой диагностической значимости у таких пациентов из-за выраженного физиологического накопления РФЛП в зонах роста и низкой чувствительности метода в оценке костномозгового поражения (Рис. 15).

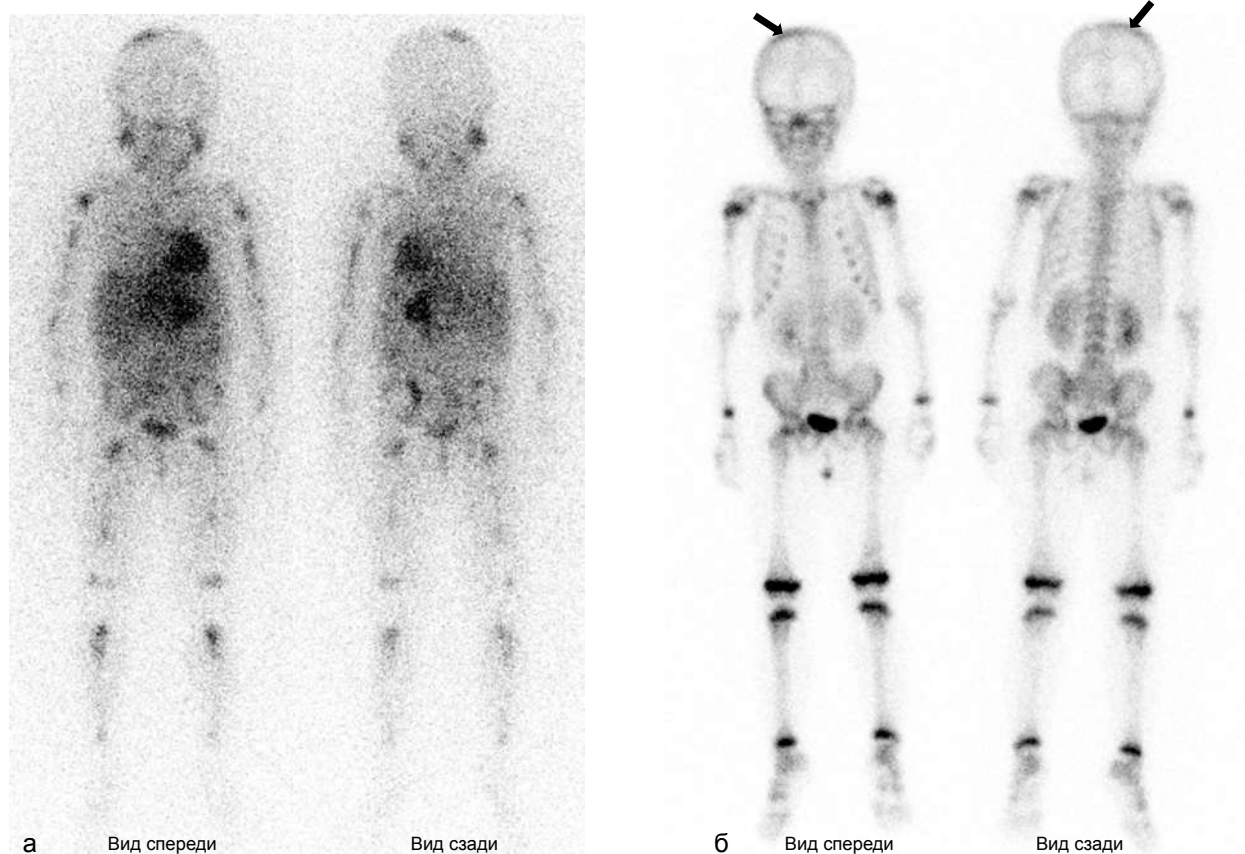


Рисунок 15. Преимущество сцинтиграфии ^{123}I -МЙБГ перед сцинтиграфией костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами в определении количества метастатических очагов: а) сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ (передняя и задняя проекция) – накопление ^{123}I -МЙБГ в первичном образовании забрюшинного пространства слева и множественное метастатическое поражение костей скелета; б) сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами (передняя и задняя проекция) - стрелками указан очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции правой теменной кости (метастатическое поражение).

На наш взгляд, у этой группы пациентов, необходима, экспертная оценка результатов сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами, для исключения как ложноотрицательных, так и ложноположительных изображений, а в будущем целесообразно изучение роли других методов исследования (например применение ПЭТ/КТ).

Утверждение, что для дифференциальной диагностики между поражением костной ткани и поражением мягких тканей, у пациентов с НБ, следует выполнять

сцинтиграфию костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами также является сомнительным. Далеко не всегда результаты сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами позволяют определить костномозговое поражение или выявить метастазы, локализованные в зонах роста, что и диктует необходимость использовать дополнительные методики и/или другие методы неинвазивной визуализации. Для дифференциальной диагностики между поражением костной ткани и мягких тканей, выполнение протокола ОФЭКТ/КТ зоны интереса может иметь большую диагностическую значимость по сравнению со сцинтиграфией костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами, так как позволяет ответить на вопрос о локализации очага поражения, что особенно важно для определения пациентов с 4 и 4S стадии заболевания (Рис. 16).

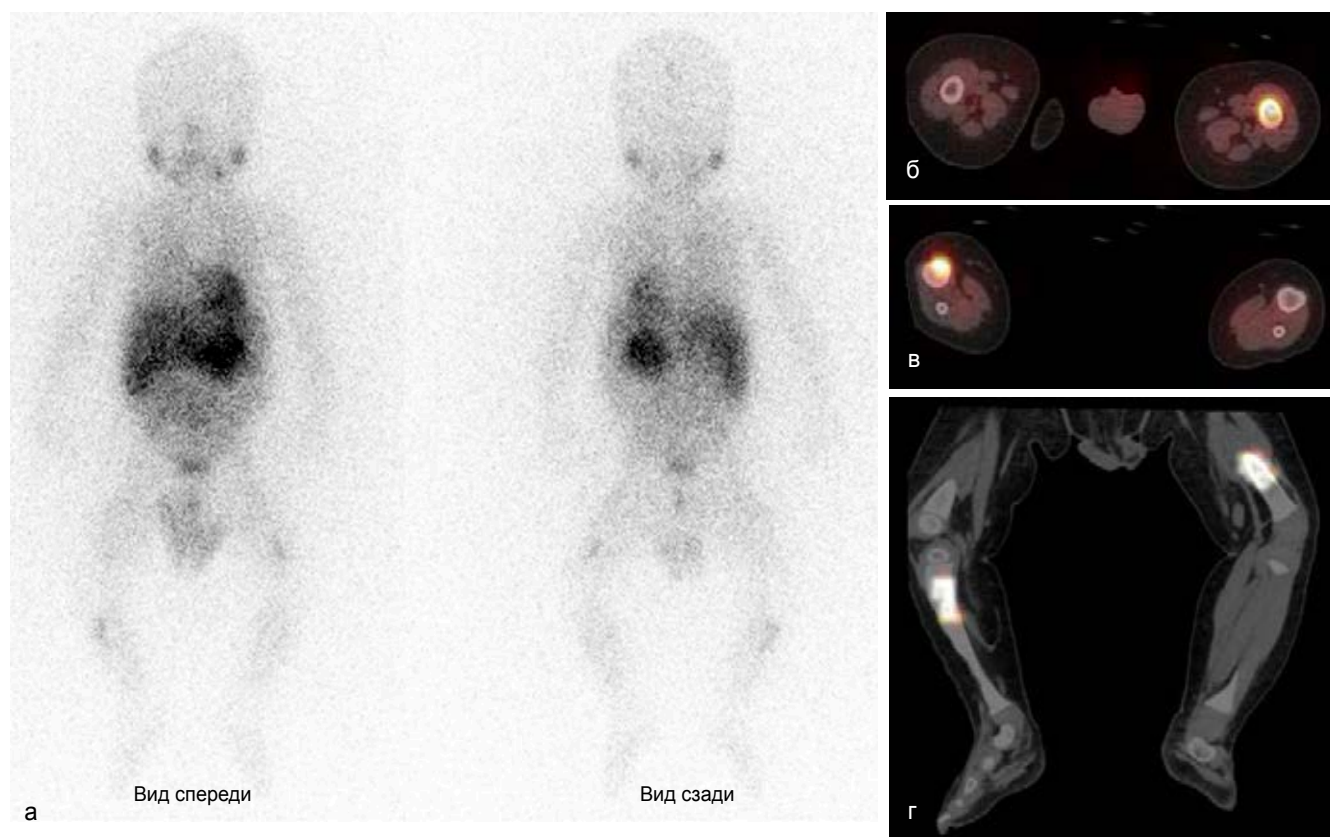


Рисунок 16. Преимущества использования протокола ОФЭКТ/КТ в определении локализации патологических очагов (поражение костей или мягких тканей): а) сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ в передней и задней проекциях: накопление ^{123}I -МЙБГ в проекции образования левого надпочечника (первичное образование), печени, нижней трети левого бедра и верхней трети правой голени (метастазы); б-в)

аксиальные срезы ОФЭКТ/КТ совмещенных изображений на уровне бедер и голеней: визуализируются очаги патологического накопления ^{123}I -МЙБГ в левой бедренной кости (б) и в правой большеберцовой кости (в); г) корональные срезы ОФЭКТ/КТ совмещенных изображений: очаги патологического накопления ^{123}I -МЙБГ в левой бедренной кости и правой большеберцовой кости.

Согласно международным рекомендациям, указанным в International Neuroblastoma Risk Group (IRNG) выполнение сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами, остается важным для пациентов с неизвестным статусом по накоплению ^{123}I -МЙБГ (когда сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ выполняется после оперативного вмешательства) [112]. Поэтому, последовательное использование двух методов будет продолжаться еще некоторое время, но количество таких исследований будет существенно снижаться из-за отсутствия преимуществ у сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами перед сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ, что и было показано Gauguier et al., в работе 2017 года и подтверждено нашими результатами [49]. Безусловно, ключевым фактором в снижении количества исследований сцинтиграфии костей скелета, как и, возможно, других дополнительных методов исследования окажет доступность/возможность выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у пациента с НБ в максимально короткие сроки на этапе инициальной диагностики (до проведения хирургического лечения).

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ имеет большое значение и широко используется для определения распространенности процесса и стадирования заболевания, оценки эффективности лечения и диагностики рецидива у пациентов с НБ [16, 20, 64, 151, 154, 172]. 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 (как ложноположительных, так и ложноотрицательных) и диктует необходимость выполнения дополнительных методов исследования.

Проведение протокола ОФЭКТ/КТ области интереса позволяет получить трехмерное изображение, улучшает разрешающую способность метода и дает возможность выполнить анатомическую корреляцию. 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 наглядно продемонстрировали диагностическую значимость протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и доказали необходимость его выполнения в значительном числе случаев. 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 ОФЭКТ/КТ составила 72,55% (95%ДИ: 64,97%; 79,02%), а у пациентов после операции – 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. 13). Примечание: чувствительность и специфичность планарных изображений с дополнительным протоколом ОФЭКТ/КТ области интереса при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ были приняты за 100%.

Результаты ОФЭКТ/КТ позволяют не только корректно интерпретировать сомнительные результаты при планарной сцинтиграфии в режиме «все тело», но иногда, казалось бы, при однозначных результатах планарной сцинтиграфии в режиме «все тело» ОФЭКТ/КТ предоставляет, крайне важную диагностическую информацию, которая может существенно повлиять на тактику ведения пациента (Рис. 12). В нашей работе полученные дополнительные данные от протокола

ОФЭКТ/КТ способствовали изменению стадии заболевания у 14 (5,6%) пациентов, причем, у 4-х (1,6%) пациентов в сторону увеличения стадии (4 стадия), а у 10-ти (4%) в сторону уменьшения.

Выполнение протокола ОФЭКТ/КТ в дополнение к планарным изображениям в режиме «все тело» позволило выявить дополнительные очаги патологического накопления ^{123}I -МЙБГ у 9,4% (3/32), 24,4% (10/41) и 18% (32/178) пациентов с гистологически доказанной ГН, ГНБ и НБ, соответственно. Следует отметить, что подтверждение наличия накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном образовании с помощью ОФЭКТ/КТ дает возможность отказаться от необходимости выполнения дополнительных методов исследования, включая ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, как это рекомендовано для пациентов с МЙБГ-негативной нейробластомой [8].

Еще одна существенная выгода от проведения протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ – это возможность определения участка накопления в опухоли с наибольшей интенсивностью, особенно в образованиях с гетерогенным накоплением РФЛП, что имеет большое значение как для биопсии, так для маркировки удаленной опухоли перед отправкой на гистологическое исследование. Выполнение биопсии из участка, интенсивно накапливающего ^{123}I -МЙБГ, как и маркировка этого участка при тотальном удалении опухоли, дает уверенность в правильности определения гистологического варианта опухоли (учитывая гетерогенность НБ) и может использоваться для неинвазивного определения гистологического варианта. В представленном клиническом случае (Рис. 17): ребенку по месту жительства была выполнена биопсия и диагностирована ГН. При сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ было выявлено очаговое накопление высокой интенсивности в гетерогенном образовании малого таза, что не характерно для ГН. Перед операцией по радикальному удалению опухоли хирургам было рекомендовано выполнить маркировку части опухоли с накоплением ^{123}I -МЙБГ и отправить на повторное гистологическое исследование. Гистологическое заключение маркированной части опухоли - ГНБ.

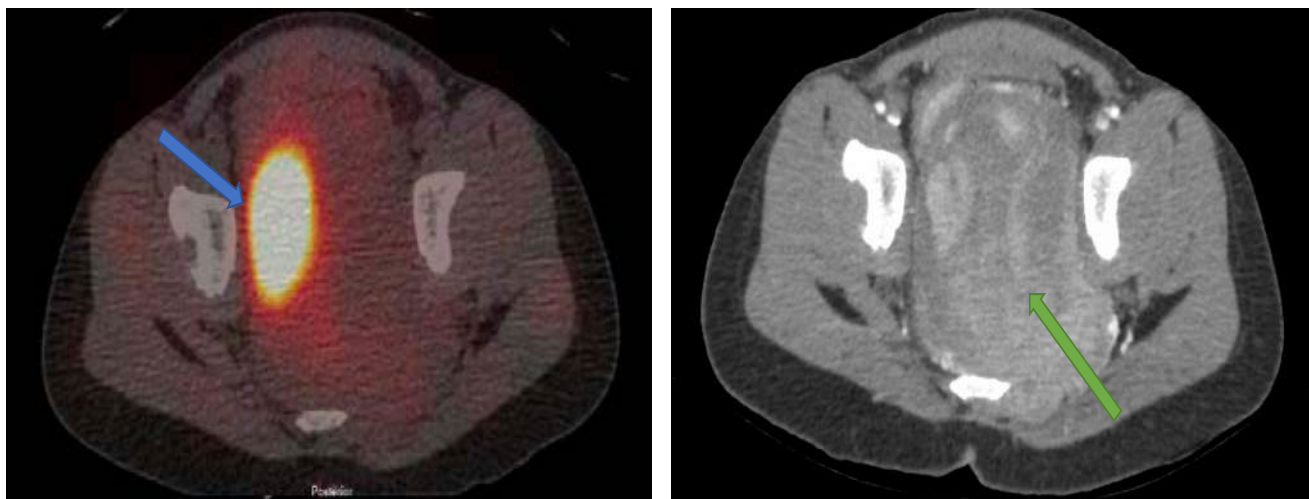


Рисунок 17. Неоднородность накопления ^{123}I -МЙБГ. Совмещенные изображения ОФЭКТ/КТ (слева), КТ (справа). Очаговое накопление ^{123}I -МЙБГ (синяя стрелка) в огромном гетерогенном новообразовании таза (зеленая стрелка).

В ряде международных публикаций была показана прогностическая роль сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ с использованием полуколичественного метода оценки полученных планарных изображений [98]. Так, пациенты со значительным инициальным поражением (высокий балл при использовании Curie score или SIOPEN score) имеют хуже прогноз по сравнению с пациентами, у которых количество баллов не больше 2-х (Curie score) и 4-х (SIOPEN score) [34]. Стандартно, количественная оценка распространенности процесса по «Curie score или SIOPEN score» выражается в баллах при визуальном анализе планарных сцинтиграмм в режиме «все тело». К сожалению, визуальная оценка только планарных сцинтиграмм в режиме «все тело» далеко не всегда отражает истинное количество выявленных очагов поражения. Дополнительное выполнение протокола ОФЭКТ/КТ, в идеале «всего тела», позволяет выявить очаги накопления, не определяемые на планарных исследованиях, и, как результат, – количество баллов по «Curie score или SIOPEN score» может увеличиваться (Рис. 18). Следует отметить, что требуется проведение проспективных исследований, направленных на изучение прогностического значения дополнительной информации, получаемой при ОФЭКТ/КТ.

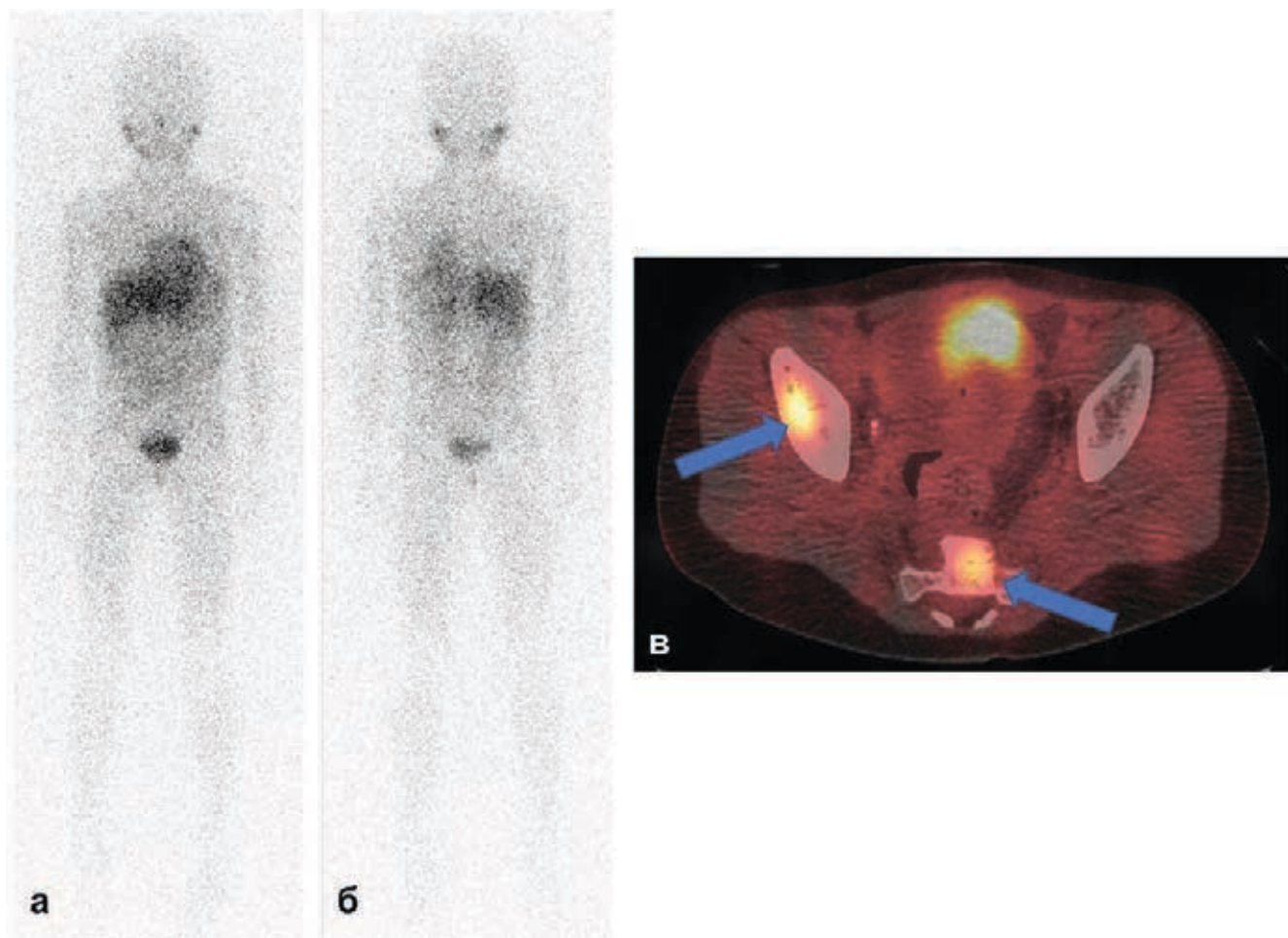


Рисунок 18. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ у пациента после 6 блоков химиотерапии. Планарные сцинтиграммы (а - вид спереди; б - вид сзади): физиологическое распределение ^{123}I -МЙБГ (ложноотрицательный результат из-за малого размера очагов), Curie score 0 баллов. На ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях (в) отчетливо определяется патологическое накопление ^{123}I -МЙБГ в костях таза и крестце (синие стрелки), Curie score 2 балла.

Риск прогрессии и смертности от заболевания у пациентов с НБ критически зависит от следующих прогностических факторов: возраста пациента, клинической стадии, гистологического варианта и генетических характеристик (наличия хромосомных aberrаций). Эти факторы были включены в международную систему стратификации на группы риска International Neuroblastoma Risk Group (INRG). Большое значение для правильного определения некоторых прогностических факторов, а именно клинической стадии, имеет сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ. Данный

метод диагностики достаточно хорошо изучен и показал свою значимость у детей с НБ для диагностики и стадирования, оценки ответа на терапию, селекции пациентов для проведения радиотерапии с ^{131}I -МЙБГ [64, 149, 151, 172]. К одним из недостатков сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ (в основном это касается планарных изображений в режиме «все тело»), следует отнести отсутствие возможности количественной оценки (включая интенсивность накопления).

Количественная оценка интенсивности накопления РФЛП в опухоли может позволить использовать результаты сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в неинвазивном определении такого прогностического фактора как гистологический вариант опухоли. Идея неинвазивного определения гистологического варианта НБ в зависимости от интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ не является новой. Окуяата и соавт. для определения взаимосвязи между интенсивностью накопления ^{123}I -МЙБГ и гистологическим вариантом НБ выполняли визуальную оценку интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ в опухоли при анализе планарных изображений 23 пациентов с НБ. Авторами было показано, что интенсивность накопления ^{123}I -МЙБГ была выше в недифференцированных или слабо дифференцированных образованиях, чем в случаях с дифференцированной опухолью [116]. В еще одном опубликованном исследовании Brans и соавт. на примере 26 пациентов с НБ определяли интенсивность накопления ^{123}I -МЙБГ на планарных сцинтиграммах, используя семибалльную визуальную шкалу. Однако авторы не получили какой-либо взаимосвязи между интенсивностью накопления ^{123}I -МЙБГ и дифференцировкой опухоли [19]. К сожалению, только визуальная оценка интенсивности накопления имеет ряд недостатков и требует количественного подтверждения. Трудности, связанные с интерпретацией интенсивности накопления при ее визуальной оценке, были хорошо показаны на примере ПЭТ/КТ [71].

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 [151]. 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) [7]. Поэтому в работах 2013 и 2015 г. Fendler и соавт. вместо семибалльной визуальной оценки предложили использовать полуколичественный метод оценки интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ [41, 42]. На 55 педиатрических пациентах авторами было показано, что интенсивное накопление ^{123}I -МЙБГ было выше при НБ, чем при ГН или ГНБ, и накопление высокой интенсивности определялось при НБ с высокой митотической активностью [41]. Дополнительно 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 гистологического варианта. В работе 2015 г. авторы показали, что комбинированное использование параметров полуколичественной оценки с результатами НСЭ увеличивает точность прогноза по определению гистологического подварианта НБ. Использование предложенного алгоритма уменьшило количество ложно-негативных результатов приблизительно на половину. Таким образом, применение комбинированного анализа позволило значительно улучшить показатели чувствительности и относительного риска в определении гистологического варианта по сравнению с использованием значений каждого параметра отдельно [42].

В нашей работе для неинвазивного определения гистологического подварианта НБ по интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ мы сравнили два метода оценки интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ: метод полуколичественной оценки - TLCRR, предложенный ранее [41], и метод количественной оценки - SUV, который впервые использовался в нашей работе. Дополнительно к полуколичественной и количественной оценке интенсивности накопления был выполнен комбинированный анализ с включением результатов НСЭ, ЛДГ и ферритина для каждого пациента из групп НБ, ГНБ и ГН (Табл. 5). Были выявлены статистически значимые различия между всеми группами (НБ, ГНБ и ГН) по определяемыми

параметрами (TLCRR, SUV_{max} и НСЭ) (Табл. 6, 7), тогда как для ЛДГ и ферритина статистически значимых различий не выявлено, в связи с чем использование этих параметров для определения гистологического подварианта НБ признано нецелесообразным.

Как показано в нашем исследовании, используемые параметры TLCRR и SUV_{max} обладают высокой и очень высокой информативностью для НБ и ГН, а в случаях с ГНБ - средней и высокой информативностью соответственно (Табл. 8 и Рис. 14). На наш взгляд применение SUV_{max} выглядит более предпочтительно, чем TLCRR, так как оценка максимального накопления выполняется только в опухолевой ткани и не зависит от накопления в печени, что особенно важно для пациентов с метастатическим поражением печени. К тому же, количественный метод SUV более прост в исполнении, но необходима предварительная калибровки оборудования и специальное программное обеспечение.

У двух пациентов с ГН были получены значения интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ, определенные с помощью TLCRR (4,8 и 3,3) и SUV_{max} (5,6 и 3,9), выше средних результатов для данной группы пациентов. Так, интенсивность накопления, оцениваемая с помощью параметра TLCRR и SUV, в большинстве случаев ГН не превышала 2,1 и 2,8, соответственно. При гистологическом исследовании и в первом и во втором случаях резидуальная ткань надпочечника прослеживалась по периферии опухоли и при микроскопическом исследовании были обнаружены в том числе и клетки мозгового слоя (Рис. 19).

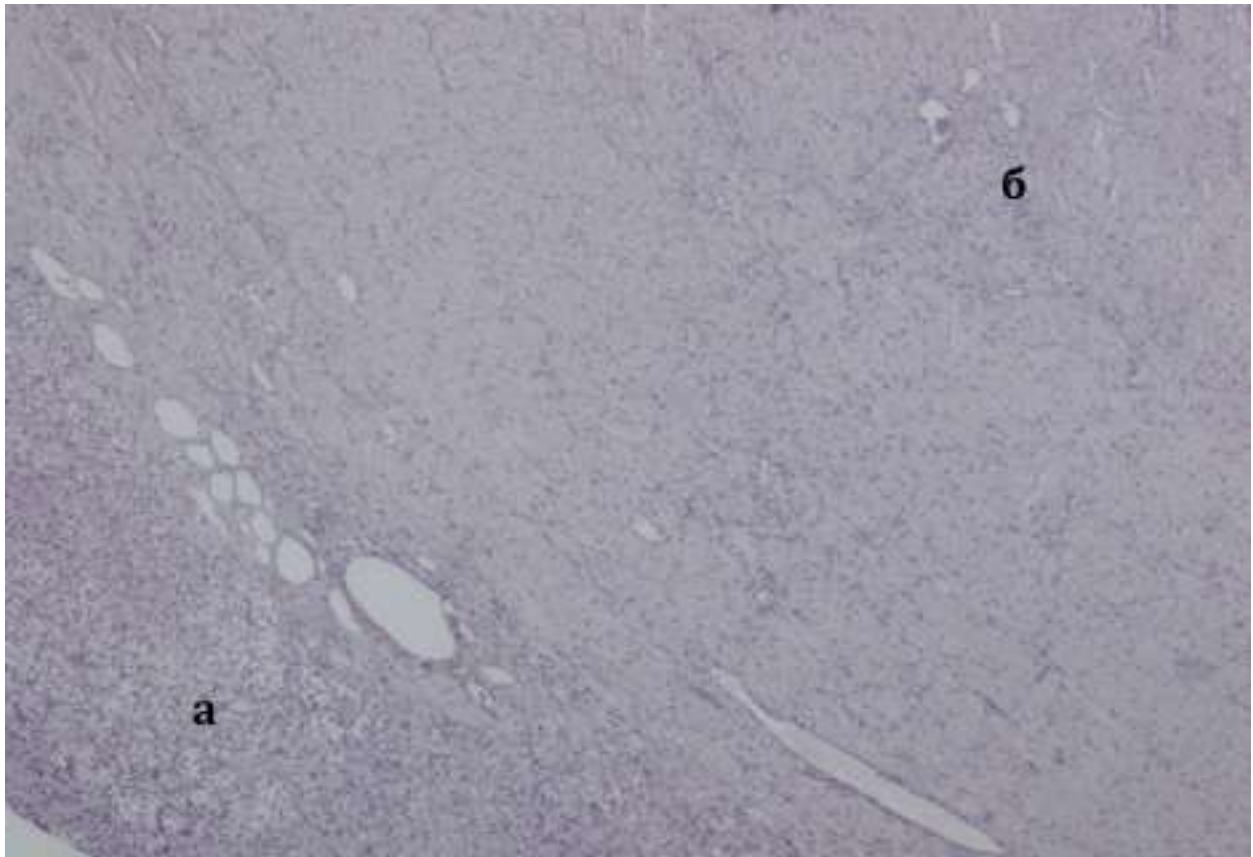


Рисунок 19. Гистологический препарат ткани опухоли (ганглионейрома) и надпочечника (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$): а – резидуальная ткань надпочечника по периферии; б – опухолевая ткань

При анализе изображений, у некоторых пациентов, мы наблюдали физиологическое накопление ^{123}I -МЙБГ в неизмененных надпочечниках с достаточно высокой интенсивностью ($\text{SUV}_{\text{max}}=3,9$) (Рис. 20). В качестве объяснения, пусть и спекулятивного, можно предположить, что завышенные значения интенсивности накопления у двух пациентов с ГН были обусловлены не только и не столько накоплением в самой опухоли, но и физиологическим накоплением в клетках надпочечника (Рис. 20).



Рисунок 1. БГ, на ОФЭКТ/КТ совмещённых изображениях, с помощью количественного метода SUV_{max} . Представлены количественные значения накопления в опухоли левого надпочечника (ГН) и в неизмененном правом надпочечнике.

Тем не менее, ввиду небольшого объема выборки пациентов с ГН, данные значения нельзя считать статистическим выбросом. Впоследствии при увеличении объема выборки пациентов с ГН следует ожидать уменьшения межквартильного размаха параметров, и, как следствие, исключение таких экстремальных значений и признание их статистическими выбросами.

Следует отметить, что возможность прогнозирования гистологического подварианта НБ может иметь важное клиническое значение. В частности, у пациентов с факторами риска по визуализации (IDRF – Image-Defined Risk Factors), которые могут, предопределять полноту резекции опухоли и риск развития хирургических осложнений [27], указания на наличие НБ может склонить лечащих врачей в сторону выполнения на первом этапе биопсии опухоли с последующим проведением неoadъювантой терапии. Напротив, полученные с помощью количественной оценки интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ данные о наличии более дифференцированного варианта (ГНБ и ГН) могут являться важными

аргументами в пользу выполнения резекции опухоли на первом этапе. Кроме этого, необходимо подчеркнуть, что НБ часто характеризуются гетерогенностью гистологической структуры, под которой понимают возможность существования в одной опухоли более и менее дифференцированных участков (например, сочетание ГНБ и ГН). Биопсия опухоли, особенно выполненная из одного участка, может не дать полноценной информации о всей структуре опухоли, в связи с чем использование неинвазивных методик, основанных на оценке интенсивности накопления ^{123}I -МЙБГ, позволит получить дополнительные данные о наличии в опухоли низкодифференцированных компонентов.

Важно подчеркнуть, что представленная методика, разработанная на репрезентативной когорте первичных больных с НБ, требует изучения у пациентов с наличием ^{123}I -МЙБГ позитивной остаточной опухоли на момент завершения специального лечения для оценки степени дифференцировки опухоли (сохранение недифференцированной НБ, созревание во вторичную ГНБ и/или ГН). Так же данный метод будет полезным в группе пациентов с локальной прогрессией остаточного компонента опухоли (в виде увеличения размера опухоли), особенно у тех больных, которым проводилась химиотерапия, так как возможно индуцированное «дозревание» незрелой злокачественной НБ в доброкачественную ГН и увеличение размеров образования за счет стромального компонента. Это поможет онкологу в принятии решения о выполнении только биопсии, радикальной операции или продолжении динамического наблюдения.

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 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 ($\text{SUV}_{\max}$), как индивидуально, так в комбинации с полуколичественной оценкой (TLCRR) и результатами лабораторных тестов (НСЭ) позволяет неинвазивно предположить гистологический подвариант НБ. По результатам статистического анализа значение $\text{SUV}_{\max}$ 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**(статьи и тезисы)**

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):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 ^{99m}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 2017, Москва, 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 – РОРР 2017, Москва, 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 2018, Санкт Петербург. 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 2018, Санкт Петербург. 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 2018, Москва, 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 2019, Сочи. 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(4):19-28. DOI:10.24287/1726-1708-2019-18-4-19-28
Scopus

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. Рощин, 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 Scopus
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. Щелыкалина // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020; С. 53-54. Scopus
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. Рощин, Е.Ю. Ильина, Т.В. Шаманская // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020; С. 35-36. Scopus
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. Щелыкалина // Вестник новых медицинских технологий. – 2021;28(2):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. Щелыкалина //

- 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(4):22-32. DOI:10.24287/1726-1708-2021-20-4-22-32 Scopus
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

^{131}I -МЙБГ – Мета-йодбензилгуанидин, меченный ^{131}I

ГН – Ганглионейрома

ГНБ – Ганглионейробластома

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая Кислота

КТ – Компьютерная Томография

ЛДГ – Лактатдегидрогеназа

МРТ – Магнитно-резонансная Томография

НБ – Нейробластома

НСЭ – Нейрон-Специфическая Энолаза

ОВ – Общая Выживаемость

ОР – Отношение Рисков

ОФЭКТ/КТ – Однофотонная Эмиссионная Компьютерная Томография, совмещенная с Компьютерной Томографией

ПЭТ/КТ – Позитронно-Эмиссионная Томография, Совмещенная с Компьютерной Томографией

РИС – Радиологическая Информационная Система

РФП – Радиофармпрепарат

СНС – Симпатическая Нервная Система

AUC – Area Under Curve, площадь под кривой

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

COG – Children's Oncology Group, детская онкологическая группа

HVA – Homovanillic Acid, гомованилиновая кислота

IDRF – Image-Defined Risk Factors, факторы риска при визуализации

INPC – International Neuroblastoma Pathology Classification,
Международная гистологическая классификация нейробластомы

INRGSS – International Neuroblastoma Risk Group Staging System,
Международная система оценки стадии при НБ, основанная на факторах риска при визуализации

INSS – International Neuroblastoma Staging System, Международная система стадирования нейробластомы

POG – Pediatric Oncology Group, детская онкологическая группа

ROI –Region of Interest, область интереса

SIOPEN – International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma,
Европейская группа по изучению нейробластомы

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

VMA – Vanillylmandelic Acid, винилминдальная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Друй А.Е. Стандарт морфологического и молекулярно-биологического исследования нейробластомы / А. Е. Друй, И. Е. Валамина, Т. В. Заславская, Е. В. Шорилов, Г. А. Цаур, А. Н. Зайчиков, С. Н. Тупоногов, Л. Г. Фечина // Уральский медицинский журнал – 2016. – № 3 – С. 95–100.
2. Липилин А.С. Ранняя диагностика нейробластомы у детей / А. С. Липилин, А. В. Хижников, М. С. Кубиров, С. Н. Маргарян, С. В. Горбатов, С. В. Зорина, А. Г. Галанскова, О. А. Тиганова, К. Л. Кондратчик, Д. Б. Лаврухин // Российский журнал детской гематологии и онкологии – 2019. – Т. 6 – № S1 – С. 58–59.
3. Тихоненко И.В. Нейробластома плода. Возможности пренатальной диагностики и прогноз / И. В. Тихоненко, И. В. Турок, И. В. Сахаров // SonoAce-Ultrasound – 2012. – № С. 24 – 5.
4. Altman A.J. Favorable prognosis for survival in children with coincident opsomyoclonus and neuroblastoma / A. J. Altman, R. L. Baehner // Cancer – 1976. – Т. 37 – № 2 – P. 846–852.
5. Antunes N.L. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus / N. L. Antunes, Y. Khakoo, K. K. Matthay, R. C. Seeger, D. O. Stram, E. Gerstner, L. E. Abrey, J. Dalmau // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2000. – Т. 22 – № 4 – P. 315–320.
6. Aygun N. Biological and genetic features of neuroblastoma and their clinical importance / N. Aygun // Curr. Pediatr. Rev. – 2018. – Т. 14 – № 2 – P. 73–90.
7. Bailey D.L. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications / D. L. Bailey, K. P. Willowson // J. Nucl. Med. – 2013. – Т. 54 – № 1 – P. 83–89.
8. Bar-Sever Z. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma / Z. Bar-Sever, L. Biassoni, B. Shulkin, G. Kong, M. S. Hofman, E. Lopci, I. Manea, J. Koziorowski, R. Castellani, A. Boubaker // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2018. – Т. 45 – № 11 – P. 2009–2024.
9. Basta N.O. Factors associated with recurrence and survival length following relapse in

patients with neuroblastoma / N. O. Basta, G. C. Halliday, G. Makin, J. Birch, R. Feltbower, N. Bown, M. Elliott, L. Moreno, G. Barone, A. D. J. Pearson // *Br. J. Cancer* – 2016. – T. 115 – № 9 – P. 1048–1057.

10. Berdon W.E. Neuroblastoma arising from the organ of Zuckerkandl: an unusual site with a favorable biologic outcome / W. E. Berdon, S. Stylianos, C. Ruzal-Shapiro, F. Hoffer, M. Cohen // *Pediatr. Radiol.* – 1999. – T. 29 – № 7 – P. 497–502.

11. Betters E. Analysis of early human neural crest development / E. Betters, Y. Liu, A. Kjaeldgaard, E. Sundström, M. I. García-Castro // *Dev. Biol.* – 2010. – T. 344 – № 2 – P. 578–592.

12. Biasotti S. False-negative metaiodobenzylguanidine scintigraphy at diagnosis of neuroblastoma. / S. Biasotti, A. Garaventa, G. P. Villavecchia, M. Cabria, M. Nantron, B. De Bernardi // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2000. – T. 35 – № 2 – P. 153–155.

13. Bleeker G. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG-PET imaging for diagnosing neuroblastoma / G. Bleeker, G. A. M. Tytgat, J. A. Adam, H. N. Caron, L. C. M. Kremer, L. Hooft, E. C. van Dalen // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – № 9.

14. Bombardieri E. 131 I/123 I-Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging / E. Bombardieri, F. Giammarile, C. Aktolun, R. P. Baum, A. B. Delaloye, L. Maffioli, R. Moncayo, L. Mortelmans, G. Pepe, S. N. Reske // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2010. – T. 37 – № 12 – P. 2436–2446.

15. Bonnin F. Refining interpretation of MIBG scans in children. / F. Bonnin, J. Lumbroso, F. Tenenbaum, O. Hartmann, C. Parmentier // *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* – 1994. – T. 35 – № 5 – P. 803–810.

16. Boubaker A. MIBG scintigraphy for the diagnosis and follow-up of children with neuroblastoma / A. Boubaker, A. B. Delaloye // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2008. – T. 52 – № 4 – P. 388–402.

17. Brady S. Quantitative 123I-mIBG SPECT/CT in patients with neuroblastoma / S. Brady, B. Shulkin // *J. Nucl. Med.* – 2017. – T. 58 – № supplement 1 – P. 40.

18. Brady S.L. Analysis of quantitative [I-123] mIBG SPECT/CT in a phantom and in patients with neuroblastoma / S. L. Brady, B. L. Shulkin // *EJNMMI Phys.* – 2019. – T. 6 – № 1 – P. 31.

19. Brans B. Activity of iodine-123 metaiodobenzylguanidine in childhood neuroblastoma: lack of relation to tumour differentiation in vivo / B. Brans, G. Laureys, V. Schelfhout, C. Van De Wiele, C. R. De Potter, C. Dhooge, M. Simons, R. A. Dierckx // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1998. – T. 25 – № 2 – P. 144–149.
20. Brisse H.J. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project / H. J. Brisse, M. B. McCarville, C. Granata, K. B. Krug, S. L. Wootton-Gorges, K. Kanegawa, F. Giammarile, M. Schmidt, B. L. Shulkin, K. K. Matthay // *Radiology* – 2011. – T. 261 – № 1 – P. 243–257.
21. Brodeur G.M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma / G. M. Brodeur // *Nat. Rev. cancer* – 2003. – T. 3 – № 3 – P. 203–216.
22. Brodeur G.M. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. / G. M. Brodeur, J. Pritchard, F. Berthold, N. L. Carlsen, V. Castel, R. P. Castelberry, B. De Bernardi, A. E. Evans, M. Favrot, F. Hedborg // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – T. 11 – № 8 – P. 1466–1477.
23. Brouwer S. De Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification / S. De Brouwer, K. De Preter, C. Kumps, P. Zabrocki, M. Porcu, E. M. Westerhout, A. Lakeman, J. Vandesompele, J. Hoebeeck, T. Van Maerken // *Clin. cancer Res.* – 2010. – T. 16 – № 17 – P. 4353–4362.
24. Buck A.K. Spect/ct / A. K. Buck, S. Nekolla, S. Ziegler, A. Beer, B. J. Krause, K. Herrmann, K. Scheidhauer, H.-J. Wester, E. J. Rummeny, M. Schwaiger // *J. Nucl. Med.* – 2008. – T. 49 – № 8 – P. 1305–1319.
25. Burriel V. GeIS based on conceptual models for the risk assessment of neuroblastoma *IEEE*, 2017. – P. 451–452.
26. Castel V. Results of the cooperative protocol (N-III-95) for metastatic relapses and refractory neuroblastoma / V. Castel, A. Canete, C. Melero, T. Acha, A. Navajas, P. García-Miguel, J. Molina, P. Galaron, O. Cruz // *Med. Pediatr. Oncol. Off. J. SIOP—International Soc. Pediatr. Oncol. (Société Int. d’Oncologie Pédiatrique* – 2000. – T. 35 – № 6 – P. 724–726.
27. Cecchetto G. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the

- LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group / G. Cecchetto, V. Mosseri, B. De Bernardi, P. Helardot, T. Monclair, E. Costa, E. Horcher, S. Neuenschwander, P. Tomà, A. Rizzo // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – T. 23 – № 33 – P. 8483–8489.
28. Citak C. Intestinal lymphangiectasia as a first manifestation of neuroblastoma / C. Citak, C. Karadeniz, B. Dalgic, A. Oguz, A. Poyraz, V. Okur, O. Boyunaga // *Pediatr. Blood Cancer* – 2006. – T. 46 – № 1 – P. 105–107.
29. Cohn S.L. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report / S. L. Cohn, A. D. J. Pearson, W. B. London, T. Monclair, P. F. Ambros, G. M. Brodeur, A. Faldum, B. Hero, T. Iehara, D. Machin // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – T. 27 – № 2 – P. 289.
30. Colavolpe C. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative / C. Colavolpe, E. Guedj, S. Cammilleri, D. Taïeb, O. Mundler, C. Coze // *Pediatr. Blood Cancer* – 2008. – T. 51 – № 6 – P. 828–831.
31. Coldman A.J. Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis / A. J. Coldman, C. J. H. Fryer, J. M. Elwood, M. J. Sonley // *Cancer* – 1980. – T. 46 – № 8 – P. 1896–1901.
32. Conte M. Neuroblastoma in adolescents: the Italian experience / M. Conte, S. Parodi, B. De Bernardi, C. Milanaccio, K. Mazzocco, P. Angelini, E. Viscardi, A. Di Cataldo, R. Luksch, R. Haupt // *Cancer Interdiscip. Int. J. Am. Cancer Soc.* – 2006. – T. 106 – № 6 – P. 1409–1417.
33. Cotterill S.J. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group ‘Survey’ 1982–1992 / S. J. Cotterill, A. D. J. Pearson, J. Pritchard, A. B. M. Foot, B. Roald, J. A. Kohler, J. Imeson, E. N. S. Group, U. K. C. C. S. Group // *Eur. J. Cancer* – 2000. – T. 36 – № 7 – P. 901–908.
34. Decarolis B. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study / B. Decarolis, C. Schneider, B. Hero, T. Simon, R. Volland, F. Roels, M. Dietlein, F. Berthold, M. Schmidt // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – T. 31 – № 7 – P. 944–951.

35. Dessner D.A. MIBG detection of hepatic neuroblastoma: correlation with CT, US and surgical findings / D. A. Dessner, M. A. DiPietro, B. L. Shulkin // *Pediatr. Radiol.* – 1993. – T. 23 – № 4 – P. 276–280.
36. Donnelly L.F. Differentiating normal from abnormal inferior thoracic paravertebral soft tissues on chest radiography in children / L. F. Donnelly, D. P. Frush, J.-Y. Zheng, G. S. Bisset III // *Am. J. Roentgenol.* – 2000. – T. 175 – № 2 – P. 477–483.
37. DuBois S.G. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival / S. G. DuBois, Y. Kalika, J. N. Lukens, G. M. Brodeur, R. C. Seeger, J. B. Atkinson, G. M. Haase, C. T. Black, C. Perez, H. Shimada // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 1999. – T. 21 – № 3 – P. 181–189.
38. Dumba M. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review / M. Dumba, N. Jawad, K. McHugh // *Cancer Imaging* – 2015. – T. 15 – № 1 – P. 1–14.
39. Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines / G. Eisenhofer // *Pharmacol. Ther.* – 2001. – T. 91 – № 1 – P. 35–62.
40. Evans A.E. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's cancer study group A / A. E. Evans, G. J. D'Angio, J. Randolph // *Cancer* – 1971. – T. 27 – № 2 – P. 374–378.
41. Fendler W.P. High ¹²³I-MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable histopathology / W. P. Fendler, H. I. Melzer, C. Walz, D. von Schweinitz, E. Coppenrath, I. Schmid, P. Bartenstein, T. Pfluger // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2013. – T. 40 – № 11 – P. 1701–1710.
42. Fendler W.P. Combined scintigraphy and tumor marker analysis predicts unfavorable histopathology of neuroblastic tumors with high accuracy / W. P. Fendler, V. Wenter, H. I. Thornton, H. Ilhan, D. von Schweinitz, E. Coppenrath, I. Schmid, P. Bartenstein, T. Pfluger // *PLoS One* – 2015. – T. 10 – № 7 – P. e0132809.
43. Ferraro S. Measurement of Serum Neuron-Specific Enolase in Neuroblastoma: Is There a Clinical Role? / S. Ferraro, F. Braga, R. Luksch, M. Terenziani, S. Caruso, M. Panteghini // *Clin. Chem.* – 2020. – T. 66 – № 5 – P. 667–675.
44. Fiebrich H.-B. 6-[F-18] Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission

- tomography is superior to conventional imaging with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess / H.-B. Fiebrich, A. H. Brouwers, M. N. Kerstens, M. E. J. Pijl, I. P. Kema, J. R. de Jong, P. L. Jager, P. H. Elsinga, R. A. J. O. Dierckx, J. E. van der Wal // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – T. 94 – № 10 – P. 3922–3930.
45. Franzius C. Whole-body PET/CT with ^{11}C -meta-hydroxyephedrine in tumors of the sympathetic nervous system: feasibility study and comparison with ^{123}I -MIBG SPECT/CT / C. Franzius, K. Hermann, M. Weckesser, K. Kopka, K. U. Juergens, J. Vormoor, O. Schober // *J. Nucl. Med.* – 2006. – T. 47 – № 10 – P. 1635–1642.
46. Froeba-Pohl A. Implication of Image-Defined Risk Factors for the Extent of Surgical Resection and Clinical Outcome in Patients with Pelvic Neuroblastoma / A. Froeba-Pohl, D. von Schweinitz, J. Muehling, M. Paolini, J. Hubertus // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2020.
47. Fukuoka M. Comparison of diagnostic value of ^{123}I -MIBG and high-dose ^{131}I -MIBG scintigraphy including incremental value of SPECT/CT over planar image in patients with malignant pheochromocytoma/paraganglioma and neuroblastoma / M. Fukuoka, J. Taki, T. Mochizuki, S. Kinuya // *Clin. Nucl. Med.* – 2011. – T. 36 – № 1 – P. 1–7.
48. Gains J.E. ^{177}Lu -DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma / J. E. Gains, J. B. Bomanji, N. L. Fersht, T. Sullivan, D. D'Souza, K. P. Sullivan, M. Aldridge, W. Waddington, M. N. Gaze // *J. Nucl. Med.* – 2011. – T. 52 – № 7 – P. 1041–1047.
49. Gauguet J. Evaluation of the utility of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy versus MIBG scintigraphy and cross-sectional imaging for staging patients with neuroblastoma / J. Gauguet, T. Pace-Emerson, F. D. Grant, S. Shusterman, S. G. DuBois, A. L. Frazier, S. D. Voss // *Pediatr. Blood Cancer* – 2017. – T. 64 – № 11 – P. e26601.
50. Georgantzi K. On the Diagnostics of Neuroblastoma: Clinical and Experimental Studies // – 2018.
51. Georgantzi K. Chromogranin A and neuron-specific enolase in neuroblastoma: Correlation to stage and prognostic factors / K. Georgantzi, E. G. Sköldenberg, M. Stridsberg, P. Kogner, Å. Jakobson, E. T. Janson, R. H. B. Christofferson // *Pediatr.*

Hematol. Oncol. – 2018. – T. 35 – № 2 – P. 156–165.

52. Gordon I. Skeletal assessment in neuroblastoma—the pitfalls of iodine-123-MIBG scans / I. Gordon, A. M. Peters, A. Gutman, S. Morony, C. Dicks-Mireaux, J. Pritchard // J. Nucl. Med. – 1990. – T. 31 – № 2 – P. 129–134.

53. Guilloteau D. Comparison of MIBG and monoamines uptake mechanisms: pharmacological animal and blood platelets studies / D. Guilloteau, S. Chalon, J. L. Baulieu, F. Huguet, G. Desplanches, C. Chambon, M. P. Vilar, L. Pourcelot, J. C. Besnard // Eur. J. Nucl. Med. – 1988. – T. 14 – № 7 – P. 341–344.

54. Hadj-Djilani N.L. Diagnosis and follow-up of neuroblastoma by means of iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and bone scan, and the influence of histology / N. L. Hadj-Djilani, N.-E. Lebtahi, A. B. Delaloye, R. Laurini, D. Beck // Eur. J. Nucl. Med. – 1995. – T. 22 – № 4 – P. 322–329.

55. Hall B.K. The neural crest as a fourth germ layer and vertebrates as quadroblastic not triploblastic / B. K. Hall // Evol. Dev. – 2000. – T. 2 – № 1 – P. 3–5.

56. Hazard F.K. The Role of the Clinical Laboratory in the Diagnosis of Neuroblastoma // – 2020.

57. Heck J.E. The epidemiology of neuroblastoma: a review / J. E. Heck, B. Ritz, R. J. Hung, M. Hashibe, P. Boffetta // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2009. – T. 23 – № 2 – P. 125–143.

58. Henderson T.O. Racial and ethnic disparities in risk and survival in children with neuroblastoma: a Children's Oncology Group study / T. O. Henderson, S. Bhatia, N. Pinto, W. B. London, P. McGrady, C. Crotty, C.-L. Sun, S. L. Cohn // J. Clin. Oncol. – 2011. – T. 29 – № 1 – P. 76–82.

59. Hiorns M. Radiology of neuroblastoma in children / M. Hiorns, C. Owens // Eur. Radiol. – 2001. – T. 11 – № 10 – P. 2071–2081.

60. Howlader N. SEER cancer statistics review, 1975–2010 / N. Howlader, A. M. Noone, M. Krapcho, J. Garshell, N. Neyman, S. F. Altekruse, C. L. Kosary, M. Yu, J. Ruhl, Z. Tatalovich // Bethesda, MD Natl. Cancer Inst. – 2013. – T. P. 21 – 12.

61. Hugosson C. Imaging of abdominal neuroblastoma in children / C. Hugosson, R. Nyman, H. Jorulf, P. McDonald, A. Rifai, A. Kofide, B. Jacobsson // Acta radiol. – 1999.

– T. 40 – № 5 – P. 534–542.

62. Hutchison R. On suprarenal sarcoma in children with metastases in the skull / R. Hutchison // QJM An Int. J. Med. – 1907. – № 1 – P. 33–38.

63. Iehara T. A phase II JN-I-10 efficacy study of IDRF-based surgical decisions and stepwise treatment intensification for patients with intermediate-risk neuroblastoma: a study protocol / T. Iehara, A. Yoneda, A. Kikuta, T. Muraji, K. Tokiwa, H. Takahashi, S. Teramukai, T. Takimoto, S. Yagy, H. Hosoi // BMC Pediatr. – 2020. – T. 20 – P. 1–9.

64. Jacobson A.F. ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis / A. F. Jacobson, H. Deng, J. Lombard, H. J. Lessig, R. R. Black // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – T. 95 – № 6 – P. 2596–2606.

65. Jager P.L. 6-L-¹⁸F-fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications / P. L. Jager, R. Chirakal, C. J. Marriott, A. H. Brouwers, K. P. Koopmans, K. Y. Gulenchyn // J. Nucl. Med. – 2008. – T. 49 – № 4 – P. 573–586.

66. Joshi P. Somatostatin receptor positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the evaluation of opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome / P. Joshi, V. Lele // Indian J. Nucl. Med. IJNM Off. J. Soc. Nucl. Med. India – 2013. – T. 28 – № 2 – P. 108–111.

67. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer / P. Kaatsch // Cancer Treat. Rev. – 2010. – T. 36 – № 4 – P. 277–285.

68. Kang S.Y. Clinical significance of pretreatment FDG PET/CT in MIBG-avid pediatric neuroblastoma / S. Y. Kang, M. K. Rahim, Y. Kim, G. J. Cheon, H. J. Kang, H. Y. Shin, K. W. Kang, J.-K. Chung, E. E. Kim, D. S. Lee // Nucl. Med. Mol. Imaging (2010). – 2017. – T. 51 – № 2 – P. 154–160.

69. Kaplan S.J. Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood / S. J. Kaplan, C. T. Holbrook, H. G. McDaniel, W. L. Buntain, W. M. Crist // Am. J. Dis. Child. – 1980. – T. 134 – № 1 – P. 21–24.

70. Kauhanen S. The clinical value of [¹⁸F] fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine

tumors / S. Kauhanen, M. Seppänen, J. Ovaska, H. Minn, J. Bergman, P. Korsoff, P. Salmela, J. Saltevo, T. Sane, M. Välimäki // *Endocr. Relat. Cancer* – 2009. – T. 16 – № 1 – P. 255–265.

71. Kluge R. Inter-reader reliability of early FDG-PET/CT response assessment using the Deauville scale after 2 cycles of intensive chemotherapy (OEPA) in Hodgkin's lymphoma / R. Kluge, L. Chavdarova, M. Hoffmann, C. Kobe, B. Malkowski, F. Montravers, L. Kurch, T. Georgi, M. Dietlein, W. H. Wallace // *PLoS One* – 2016. – T. 11 – № 3 – P. e0149072.

72. Koopmans K.P. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study / K. P. Koopmans, E. G. E. de Vries, I. P. Kema, P. H. Elsinga, O. C. Neels, W. J. Sluiter, A. N. A. van der Horst-Schrivers, P. L. Jager // *Lancet Oncol.* – 2006. – T. 7 – № 9 – P. 728–734.

73. Kroiss A. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with 68 Ga-DOTA-Tyr 3-octreotide positron emission tomography and 123 I-metaiodobenzylguanidine / A. Kroiss, D. Putzer, C. Uprimny, C. Decristoforo, M. Gabriel, W. Santner, C. Kranewitter, B. Warwitz, D. Waitz, D. Kendler // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2011. – T. 38 – № 5 – P. 865–873.

74. Kushner B.H. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies / B. H. Kushner // *J. Nucl. Med.* – 2004. – T. 45 – № 7 – P. 1172–1188.

75. Kushner B.H. Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high-risk neuroblastoma / B. H. Kushner, K. Kramer, S. Modak, N.-K. Cheung // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – T. 27 – № 7 – P. 1041.

76. Kushner B.H. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients / B. H. Kushner, H. W. D. Yeung, S. M. Larson, K. Kramer, N.-K. V Cheung // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – T. 19 – № 14 – P. 3397–3405.

77. LaBrosse E.H. Catecholamine metabolism in neuroblastoma / E. H. LaBrosse, E. Comoy, C. Bohuon, J.-M. Zucker, O. Schweisguth // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1976. – T. 57 – № 3 – P. 633–643.

78. Ladenstein R. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan

as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial / R. Ladenstein, U. Pötschger, A. D. J. Pearson, P. Brock, R. Luksch, V. Castel, I. Yaniv, V. Papadakis, G. Laureys, J. Malis // *Lancet Oncol.* – 2017. – T. 18 – № 4 – P. 500–514.

79. Latorre V. Replication of neuroblastoma SNP association at the BARD1 locus in African-Americans / V. Latorre, S. J. Diskin, M. A. Diamond, H. Zhang, H. Hakonarson, J. M. Maris, M. Devoto // *Cancer Epidemiol. Prev. Biomarkers* – 2012. – T. 21 – № 4 – P. 658–663.

80. Lau L. Factors influencing survival in children with recurrent neuroblastoma / L. Lau, D. Tai, S. Weitzman, R. Grant, S. Baruchel, D. Malkin // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2004. – T. 26 – № 4 – P. 227–232.

81. Lebtahi N.-E. Evaluating bone marrow metastasis of neuroblastoma with iodine-123-MIBG scintigraphy and MRI / N.-E. Lebtahi, F. Gudinchet, M. Nenadov-Beck, D. Beck, A. B. Delaloye // *J. Nucl. Med.* – 1997. – T. 38 – № 9 – P. 1389.

82. Lee C. Radiation dose estimation using preclinical imaging with-metaiodobenzylguanidine (MIBG) PET / C. Lee, H. Wahnische, G. A. Sayre, H. Cho, H. Kim, M. Hernandez-Pampaloni, R. A. Hawkins, S. F. Dannoon, H. F. VanBrocklin, M. Itsara // *Med. Phys.* – 2010. – T. 37 – № 9 – P. 4861–4867.

83. Lee J.W. Prognostic value of pretreatment FDG PET in pediatric neuroblastoma / J. W. Lee, A. Cho, M. Yun, J. D. Lee, C. J. Lyu, W. J. Kang // *Eur. J. Radiol.* – 2015. – T. 84 – № 12 – P. 2633–2639.

84. Li X. A prognostic nomogram for neuroblastoma in children / X. Li, Y. Meng // *PeerJ* – 2019. – T. 7 – P. e7316.

85. Liu Q. Development and validation of a nomogram to predict the overall survival of patients with neuroblastoma / Q. Liu, L. Feng, H. Xue, W. Su, G. Li // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – T. 99 – № 10.

86. Liu Y.-L. Diagnostic FDG and FDOPA positron emission tomography scans distinguish the genomic type and treatment outcome of neuroblastoma / Y.-L. Liu, M.-Y. Lu, H.-H. Chang, C.-C. Lu, D.-T. Lin, S.-T. Jou, Y.-L. Yang, Y.-L. Lee, S.-F. Huang, Y.-M. Jeng // *Oncotarget* – 2016. – T. 7 – № 14 – P. 8774.

87. London W.B. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project / W. B. London, V. Castel, T. Monclair, P. F. Ambros, A. D. J. Pearson, S. L. Cohn, F. Berthold, A. Nakagawara, R. L. Ladenstein, T. Iehara // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – T. 29 – № 24 – P. 3286.
88. London W.B. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group / W. B. London, R. P. Castleberry, K. K. Matthay, A. T. Look, R. C. Seeger, H. Shimada, P. Thorner, G. Brodeur, J. M. Maris, C. P. Reynolds // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – T. 23 – № 27 – P. 6459–6465.
89. Lonergan G.J. From the archives of the AFIP: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation / G. J. Lonergan, C. M. Schwab, E. S. Suarez, C. L. Carlson // *Radiographics* – 2002. – T. 22 – № 4 – P. 911–934.
90. Lopci E. Matched pairs dosimetry: $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ metaiodobenzylguanidine and $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ and $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ antibodies / E. Lopci, A. Chiti, M. R. Castellani, G. Pepe, L. Antunovic, S. Fanti, E. Bombardieri // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2011. – T. 38 – № 1 – P. 28–40.
91. Lopci E. ^{18}F -DOPA PET/CT in neuroblastoma: comparison of conventional imaging with CT/MR / E. Lopci, A. Piccardo, C. Nanni, V. Altrinetti, A. Garaventa, A. Pession, A. Cistaro, A. Chiti, G. Villavecchia, S. Fanti // *Clin. Nucl. Med.* – 2012. – T. 37 – № 4 – P. e73–e78.
92. Louis C.U. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy / C. U. Louis, J. M. Shohet // *Annu. Rev. Med.* – 2015. – T. 66 – P. 49–63.
93. Mahoney N.R. Pediatric Horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions / N. R. Mahoney, G. T. Liu, S. J. Menacker, M. C. Wilson, M. D. Hogarty, J. M. Maris // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – T. 142 – № 4 – P. 651–659.
94. Man S. Association between serum NSE and metabolic parameters determined by ^{18}F -FDG PET/CT in pediatric patients with neuroblastoma / S. Man, J. Yan, J. Li, Y. Cao, J. Liu // *Authorea Prepr.* – 2020.
95. Mariani G. A review on the clinical uses of SPECT/CT / G. Mariani, L. Bruselli, T.

- Kuwert, E. E. Kim, A. Flotats, O. Israel, M. Dondi, N. Watanabe // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2010. – T. 37 – № 10 – P. 1959–1985.
96. Maris J.M. Neuroblastoma *Lancet* 369: 2106–2120, 2007 Crossref.
97. Matthay K.K. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004 / K. K. Matthay, F. Blaes, B. Hero, D. Plantaz, P. De Alarcon, W. G. Mitchell, M. Pike, V. Pistoia // *Cancer Lett.* – 2005. – T. 228 – № 1–2 – P. 275–282.
98. Matthay K.K. Criteria for evaluation of disease extent by 123 I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force / K. K. Matthay, B. Shulkin, R. Ladenstein, J. Michon, F. Giammarile, V. Lewington, A. D. J. Pearson, S. L. Cohn // *Br. J. Cancer* – 2010. – T. 102 – № 9 – P. 1319–1326.
99. Matthay K.K. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid / K. K. Matthay, J. G. Villablanca, R. C. Seeger, D. O. Stram, R. E. Harris, N. K. Ramsay, P. Swift, H. Shimada, C. T. Black, G. M. Brodeur // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – T. 341 – № 16 – P. 1165–1173.
100. Maurea S. Iodine-131-MIBG imaging to monitor chemotherapy response in advanced neuroblastoma: comparison with laboratory analysis / S. Maurea, S. Lastoria, C. Caraco, P. Indolfi, F. Casale, M. T. di Tullio, M. Salvatore // *J. Nucl. Med.* – 1994. – T. 35 – № 9 – P. 1429–1435.
101. Mayanil C.S. Transcriptional and epigenetic regulation of neural crest induction during neurulation / C. S. Mayanil // *Dev. Neurosci.* – 2013. – T. 35 – № 5 – P. 361–372.
102. Mc Dowell H. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative. / H. Mc Dowell, P. Losty, N. Barnes, G. Kokai // *Pediatr. Blood Cancer* – 2009. – T. 52 – № 4 – P. 552.
103. McDougald W.A. A study of SPECT/CT camera stability for quantitative imaging / W. A. McDougald, R. S. Miyaoka, A. M. Alessio, R. L. Harrison, T. K. Lewellen // *EJNMMI Phys.* – 2016. – T. 3 – № 1 – P. 1–13.
104. McGarvey C.K. False-positive metaiodobenzylguanidine scan for neuroblastoma in

- a child with opsoclonus-myoclonus syndrome treated with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) / C. K. McGarvey, K. Applegate, N. D. Lee, D. K. Sokol // *J. Child Neurol.* – 2006. – T. 21 – № 7 – P. 606–610.
105. McHugh K. Renal and adrenal tumours in children / K. McHugh // *Cancer imaging* – 2007. – T. 7 – № 1 – P. 41.
106. McHugh K. Problems in the imaging of three common paediatric solid tumours / K. McHugh, J. Pritchard // *Eur. J. Radiol.* – 2001. – T. 37 – № 2 – P. 72–78.
107. Mehta K. Imaging neuroblastoma in children / K. Mehta, J. O. Haller, A. C. Legasto // *Crit. Rev. Comput. Tomogr.* – 2003. – T. 44 – № 1 – P. 47–61.
108. Melzer H.I. 123 I-MIBG scintigraphy/SPECT versus 18 F-FDG PET in paediatric neuroblastoma / H. I. Melzer, E. Coppentrath, I. Schmid, M. H. Albert, D. von Schweinitz, C. Tudball, P. Bartenstein, T. Pfluger // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2011. – T. 38 – № 9 – P. 1648–1658.
109. Meyer J.S. Imaging of neuroblastoma and Wilms' tumor / J. S. Meyer, M. P. Harty, Z. Khademian // *Magn. Reson. Imaging Clin.* – 2002. – T. 10 – № 2 – P. 275–302.
110. Michels E. CADM1 is a strong neuroblastoma candidate gene that maps within a 3.72 Mb critical region of loss on 11q23 / E. Michels, J. Hoebeeck, K. De Preter, A. Schramm, B. Brichard, A. De Paepe, A. Eggert, G. Laureys, J. Vandesompele, F. Speleman // *BMC Cancer* – 2008. – T. 8 – № 1 – P. 1–9.
111. Minn H. 18F-FDOPA: a multiple-target molecule / H. Minn, S. Kauhanen, M. Seppänen, P. Nuutila // *J. Nucl. Med.* – 2009. – T. 50 – № 12 – P. 1915–1918.
112. Monclair T. The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: an INRG task force report / T. Monclair, G. M. Brodeur, P. F. Ambros, H. J. Brisse, G. Cecchetto, K. Holmes, M. Kaneko, W. B. London, K. K. Matthay, J. G. Nuchtern // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – T. 27 – № 2 – P. 298–303.
113. Moreno L. A nomogram of clinical and biologic factors to predict survival in children newly diagnosed with high-risk neuroblastoma: An International Neuroblastoma Risk Group project / L. Moreno, D. Guo, M. S. Irwin, F. Berthold, M. Hogarty, T. Kamijo, D. Morgenstern, C. Pasqualini, S. Ash, U. Potschger // *Pediatr. Blood Cancer* – 2021. – T. 68 – № 3 – P. e28794.

114. Morgenstern D.A. The challenge of defining “ultra-high-risk” neuroblastoma / D. A. Morgenstern, R. Bagatell, S. L. Cohn, M. D. Hogarty, J. M. Maris, L. Moreno, J. R. Park, A. D. Pearson, G. Schleiermacher, D. Valteau-Couanet // *Pediatr. Blood Cancer* – 2019. – T. 66 – № 4 – P. e27556.
115. Mueller W.P. Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma / W. P. Mueller, E. Coppenrath, T. Pfluger // *Pediatr. Radiol.* – 2013. – T. 43 – № 4 – P. P. 418–427.
116. Okuyama C. Iodine-123-MIBG scintigraphy in neuroblastoma; relationship between the intensity of uptake and tumor characteristics / C. Okuyama, Y. Ushijima, K. Watanabe, H. Sugihara, T. Nishimura // *Kaku Igaku.* – 1999. – T. 36 – № 8 – P. 827–834.
117. Olivier P. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children / P. Olivier, P. Colarinha, J. Fettich, S. Fischer, J. Frökier, F. Giammarile, I. Gordon, K. Hahn, L. Kabasakal, M. Mann // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2003. – T. 30 – № 5 – P. B45–B50.
118. Orr K.E. The new international neuroblastoma response criteria / K. E. Orr, K. McHugh // *Pediatr. Radiol.* – 2019. – T. 49 – № 11 – P. 1433–1440.
119. Papaioannou G. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings / G. Papaioannou, K. McHugh // *Cancer Imaging* – 2005. – T. 5 – № 1 – P. 116.
120. Papathanasiou N.D. 18F-FDG PET/CT and 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis / N. D. Papathanasiou, M. N. Gaze, K. Sullivan, M. Aldridge, W. Waddington, A. Almuhaideb, J. B. Bomanji // *J. Nucl. Med.* – 2011. – T. 52 – № 4 – P. 519–525.
121. Park J.R. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment / J. R. Park, A. Eggert, H. Caron // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2008. – T. 55 – № 1 – P. 97–120.
122. Pepper W. A STUDY OF CONGENITAL SARCOMA OF THE LIVER AND SUPRARENAL. / W. Pepper // *Am. J. Med. Sci.* – 1901. – T. 121 – № 3 – P. 287.
123. Peuchmaur M. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular / M. Peuchmaur, E. S. G. d’Amore, V. V Joshi, J. Hata, B. Roald, L. P. Dehner, R. B. Gerbing, D. O. Stram, J. N. Lukens, K. K. Matthay // *Cancer*

Interdiscip. Int. J. Am. Cancer Soc. – 2003. – T. 98 – № 10 – P. 2274–2281.

124. Pfluger T. Integrated Imaging Using MRI and ^{123}I Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy to Improve Sensitivity and Specificity in the Diagnosis of Pediatric Neuroblastoma / T. Pfluger, C. Schmied, U. Porn, G. Leinsinger, C. Vollmar, S. Dresel, I. Schmid, K. Hahn // Am. J. Roentgenol. – 2003. – T. 181 – № 4 – P. 1115–1124.

125. Piccardo A. Bone and lymph node metastases from neuroblastoma detected by ^{18}F -DOPA-PET/CT and confirmed by posttherapy ^{131}I -MIBG but negative on diagnostic ^{123}I -MIBG scan. / A. Piccardo, E. Lopci, M. Conte, M. Cabria, A. Cistaro, A. Garaventa, G. Villavecchia // Clin. Nucl. Med. – 2014. – T. 39 – № 1 – P. e80-3.

126. Piccardo A. Comparison of ^{18}F -dopa PET/CT and ^{123}I -MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study / A. Piccardo, E. Lopci, M. Conte, A. Garaventa, L. Foppiani, V. Altrinetti, C. Nanni, P. Bianchi, A. Cistaro, S. Sorrentino // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2012. – T. 39 – № 1 – P. 57–71.

127. Piccardo A. Prognostic value of ^{18}F -DOPA PET/CT at the time of recurrence in patients affected by neuroblastoma / A. Piccardo, M. Puntoni, E. Lopci, M. Conte, L. Foppiani, S. Sorrentino, G. Morana, M. Naseri, A. Cistaro, G. Villavecchia // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2014. – T. 41 – № 6 – P. 1046–1056.

128. Pirson A.-S. Additional value of ^{123}I -MIBG SPECT in neuroblastoma / A.-S. Pirson, B. Krug, D. Tuerlinckx, M. Lacrosse, D. Luyx, T. Vander Borghet // Clin. Nucl. Med. – 2005. – T. 30 – № 2 – P. 100–101.

129. Podrasky A.E. Radionuclide bone scanning in neuroblastoma: skeletal metastases and primary tumor localization of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP / A. E. Podrasky, D. D. Stark, R. S. Hattner, C. A. Gooding, A. A. Moss // Am. J. Roentgenol. – 1983. – T. 141 – № 3 – P. 469–472.

130. Pranzatelli M.R. The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome / M. R. Pranzatelli // Clin Neuropharmacol – 1992. – T. 15 – № 3 – P. 186–228.

131. Prasad M.S. Induction of the neural crest state: control of stem cell attributes by gene regulatory, post-transcriptional and epigenetic interactions / M. S. Prasad, T. Sauka-Spengler, C. LaBonne // Dev. Biol. – 2012. – T. 366 – № 1 – P. 10–21.

132. Pudela C. Racial and ethnic disparities in risk and survival in children with

neuroblastoma: An updated analysis. // – 2021.

133. Reubi J.C. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy / J. C. Reubi // *Endocr. Rev.* – 2003. – T. 24 – № 4 – P. 389–427.

134. Rogasch J.M.M. Individualized risk assessment in neuroblastoma: does the tumoral metabolic activity on 123 I-MIBG SPECT predict the outcome? / J. M. M. Rogasch, P. Hundsdoerfer, C. Furth, F. Wedel, F. Hofheinz, P.-C. Krüger, H. Lode, W. Brenner, A. Eggert, H. Amthauer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2017. – T. 44 – № 13 – P. 2203–2212.

135. Rosenfield N. Osseous and extraosseous uptake of fluorine-18 and technetium-99m polyphosphate in children with neuroblastoma / N. Rosenfield, S. Treves // *Radiology* – 1974. – T. 111 – № 1 – P. 127–133.

136. Rosenspire K.C. Synthesis and preliminary evaluation of carbon-11-metahydroxyephedrine: a false transmitter agent for heart neuronal imaging / K. C. Rosenspire, M. S. Haka, M. E. Van Dort, D. M. Jewett, D. L. Gildersleeve, M. Schwaiger, D. M. Wieland // *J. Nucl. Med.* – 1990. – T. 31 – № 8 – P. 1328–1334.

137. Rosswog C. Molecular classification substitutes for the prognostic variables stage, age, and MYCN status in neuroblastoma risk assessment / C. Rosswog, R. Schmidt, A. Oberthuer, D. Juraeva, B. Brors, A. Engesser, Y. Kahlert, R. Volland, C. Bartenhagen, T. Simon // *Neoplasia* – 2017. – T. 19 – № 12 – P. 982–990.

138. Rothenberg A.B. Neuroblastoma—remembering the three physicians who described it a century ago: James Homer Wright, William Pepper, and Robert Hutchison / A. B. Rothenberg, W. E. Berdon, G. J. D’Angio, D. J. Yamashiro, R. A. Cowles // *Pediatr. Radiol.* – 2009. – T. 39 – № 2 – P. 155–160.

139. Rozovsky K. Added value of SPECT/CT for correlation of MIBG scintigraphy and diagnostic CT in neuroblastoma and pheochromocytoma / K. Rozovsky, B. Z. Koplewitz, Y. Krausz, S. Revel-Vilk, M. Weintraub, R. Chisin, M. Klein // *Am. J. Roentgenol.* – 2008. – T. 190 – № 4 – P. 1085–1090.

140. Rudnick E. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: Clinical outcome and antineuronal antibodies—a report from the children’s cancer group study / E. Rudnick, Y. Khakoo, N. L. Antunes, R. C. Seeger, G. M. Brodeur, H. Shimada, R. B.

Gerbing, D. O. Stram, K. K. Matthay // *Med. Pediatr. Oncol. Off. J. SIOP—International Soc. Pediatr. Oncol. (Société Int. d'Oncologie Pédiatrique* – 2001. – T. 36 – № 6 – P. 612–622.

141. Sahu D. Co-expression analysis identifies long noncoding RNA SNHG1 as a novel predictor for event-free survival in neuroblastoma / D. Sahu, C.-L. Hsu, C.-C. Lin, T.-W. Yang, W.-M. Hsu, S.-Y. Ho, H.-F. Juan, H.-C. Huang // *Oncotarget* – 2016. – T. 7 – № 36 – P. 58022.

142. Sano H. International neuroblastoma pathology classification adds independent prognostic information beyond the prognostic contribution of age / H. Sano, J. Bonadio, R. B. Gerbing, W. B. London, K. K. Matthay, J. N. Lukens, H. Shimada // *Eur. J. Cancer* – 2006. – T. 42 – № 8 – P. 1113–1119.

143. Sauvat F. Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period: a retrospective multicenter study / F. Sauvat, S. Sarnacki, H. Brisse, J. Medioni, H. Rubie, Y. Aigrain, F. Gauthier, G. Audry, P. Helardot, P. Landais // *Cancer Interdiscip. Int. J. Am. Cancer Soc.* – 2002. – T. 94 – № 9 – P. 2474–2480.

144. Schilling F.H. Combined ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy and ¹²³I-mIBG scintigraphy in neuroblastoma provides prognostic information / F. H. Schilling, H. Bihl, H. Jacobsson, P. F. Ambros, T. Martinsson, P. Borgström, K. Schwarz, I. M. Ambros, J. Treuner, P. Kogner // *Med. Pediatr. Oncol. Off. J. SIOP—International Soc. Pediatr. Oncol. (Société Int. d'Oncologie Pédiatrique* – 2000. – T. 35 – № 6 – P. 688–691.

145. Schilling F.H. Neuroblastoma screening at one year of age / F. H. Schilling, C. Spix, F. Berthold, R. Erttmann, N. Fehse, B. Hero, G. Klein, J. Sander, K. Schwarz, J. Treuner // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – T. 346 – № 14 – P. 1047–1053.

146. Schleiermacher G. *Biology of Neuroblastoma* Springer, 2020. – P. 17–28.

147. Schwarz K.B. Positive MIBG scanning at the time of relapse in neuroblastoma which was MIBG negative at diagnosis. / K. B. Schwarz, I. Driver, I. J. Lewis, R. E. Taylor // *Br. J. Radiol.* – 1997. – T. 70 – № 829 – P. 90–92.

148. Seeger R.C. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas / R. C. Seeger, G. M. Brodeur, H. Sather, A. Dalton, S. E. Siegel, K. Y. Wong, D. Hammond // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – T. 313 – № 18 – P. 1111–

1116.

149. Sharp S.E. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma Elsevier, 2011. – P. 345–353.
150. Sharp S.E. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma / S. E. Sharp, B. L. Shulkin, M. J. Gelfand, S. Salisbury, W. L. Furman // J. Nucl. Med. – 2009. – T. 50 – № 8 – P. 1237–1243.
151. Sharp S.E. MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy / S. E. Sharp, A. T. Trout, B. D. Weiss, M. J. Gelfand // Radiographics – 2016. – T. 36 – № 1 – P. 258–278.
152. Shimada H. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system) / H. Shimada, I. M. Ambros, L. P. Dehner, J. Hata, V. V Joshi, B. Roald, D. O. Stram, R. B. Gerbing, J. N. Lukens, K. K. Matthay // Cancer Interdiscip. Int. J. Am. Cancer Soc. – 1999. – T. 86 – № 2 – P. 364–372.
153. Shulkin B.L. Neuroblastoma: positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. / B. L. Shulkin, R. J. Hutchinson, V. P. Castle, G. A. Yanik, B. Shapiro, J. C. Sisson // Radiology – 1996. – T. 199 – № 3 – P. 743–750.
154. Shulkin B.L. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children / B. L. Shulkin, B. Shapiro // J. Nucl. Med. – 1998. – T. 39 – № 4 – P. 679–688.
155. Shulkin B.L. PET hydroxyephedrine imaging of neuroblastoma / B. L. Shulkin, D. M. Wieland, M. E. Baro, D. R. Ungar, D. S. Mitchell, M. G. Dole, J. B. Rawwas, V. P. Castle, J. C. Sisson, R. J. Hutchinson // J. Nucl. Med. – 1996. – T. 37 – № 1 – P. 16–21.
156. Simon T. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: results of the GPOH NB97 trial / T. Simon, B. Hero, G. Benz-Bohm, D. von Schweinitz, F. Berthold // Pediatr. Blood Cancer – 2008. – T. 50 – № 5 – P. 965–969.
157. Smets L.A. Active uptake and extravesicular storage of m-iodobenzylguanidine in human neuroblastoma SK-N-SH cells / L. A. Smets, C. Loesberg, M. Janssen, E. A. Metwally, R. Huiskamp // Cancer Res. – 1989. – T. 49 – № 11 – P. 2941–2944.
158. Sokol E. Age, diagnostic category, tumor grade, and mitosis-karyorrhexis index are independently prognostic in neuroblastoma: An INRG project / E. Sokol, A. V Desai, M. A. Applebaum, D. Valteau-Couanet, J. R. Park, A. D. J. Pearson, G. Schleiermacher, M.

- S. Irwin, M. Hogarty, A. Naranjo // J. Clin. Oncol. – 2020. – T. 38 – № 17 – P. 1906–1918.
159. Solanki K.K. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). / K. K. Solanki, J. Bomanji, J. Moyes, S. J. Mather, P. J. Trainer, K. E. Britton // Nucl. Med. Commun. – 1992. – T. 13 – № 7 – P. 513–521.
160. Stedingk K. Von Multidimensional intratumour heterogeneity in neuroblastoma / K. Von Stedingk, D. Gisselsson, D. Bexell // Oncotarget – 2019. – T. 10 – № 1 – P. 3.
161. Taggart D.R. Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine-131 MIBG therapy for relapsed neuroblastoma / D. R. Taggart, M. M. Han, A. Quach, S. Groshen, W. Ye, J. G. Villablanca, H. A. Jackson, C. M. Aparici, D. Carlson, J. Maris // J. Clin. Oncol. – 2009. – T. 27 – № 32 – P. 5343.
162. Taïeb D. European association of nuclear medicine practice guideline/society of nuclear medicine and molecular imaging procedure standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma / D. Taïeb, R. J. Hicks, E. Hindié, B. A. Guillet, A. Avram, P. Ghedini, H. J. Timmers, A. T. Scott, S. Elojeimy, D. Rubello // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2019. – T. 46 – № 10 – P. 2112–2137.
163. Takahashi Y. Tissue interactions in neural crest cell development and disease / Y. Takahashi, D. Sipp, H. Enomoto // Science (80-.). – 2013. – T. 341 – № 6148 – P. 860–863.
164. Takeuchi L.A. Screening for neuroblastoma in North America. Preliminary results of a pathology review from the Quebec Project / L. A. Takeuchi, Y. Hachitanda, W. G. Woods, M. Tuchman, B. Lemieux, L. Brisson, M. Bernstein, J. Brossard, J. M. Leclerc, T. D. Byrne // Cancer – 1995. – T. 76 – № 11 – P. 2363–2371.
165. Temple W.C. Association of image-defined risk factors with clinical features, histopathology, and outcomes in neuroblastoma / W. C. Temple, K. T. Vo, K. K. Matthay, B. Balliu, C. Coleman, J. Michlitsch, A. Phelps, S. Behr, M. A. Zapala // Cancer Med. – 2020.
166. Timmers H.J.L.M. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose,

- and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma / H. J. L. M. Timmers, C. C. Chen, J. A. Carrasquillo, M. Whatley, A. Ling, B. Havekes, G. Eisenhofer, L. Martiniova, K. T. Adams, K. Pacak // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – T. 94 – № 12 – P. 4757–4767.
167. Tonini G.P. Growth, progression and chromosome instability of Neuroblastoma: a new scenario of tumorigenesis? / G. P. Tonini // *BMC Cancer* – 2017. – T. 17 – № 1 – P. 1–20.
168. Turba E. Evaluation of stage 4 neuroblastoma patients by means of MIBG and 99mTc-MDP scintigraphy. / E. Turba, G. Fagioli, A. F. Mancini, P. Rosito, A. Galli, P. Alvisi // *J. Nucl. Biol. Med. (Turin, Italy 1991)* – 1993. – T. 37 – № 3 – P. 107–114.
169. Uhl M. MRI-diffusion imaging of neuroblastomas: first results and correlation to histology / M. Uhl, C. Altehoefer, U. Kontny, K. Il'yasov, M. Büchert, M. Langer // *Eur. Radiol.* – 2002. – T. 12 – № 9 – P. 2335–2338.
170. Utnes P. Clinically relevant biomarker discovery in high-risk recurrent neuroblastoma / P. Utnes, C. Løkke, T. Flægstad, C. Einvik // *Cancer Inform.* – 2019. – T. 18 – P. 1176935119832910.
171. Verly I.R.N. Catecholamine excretion profiles identify clinical subgroups of neuroblastoma patients / I. R. N. Verly, R. Leen, J. R. Meinsma, G. K. J. Hooijer, C. D. Savci-Heijink, J. van Nes, M. Broekmans, R. J. A. Wanders, A. B. P. van Kuilenburg, G. A. M. Tytgat // *Eur. J. Cancer* – 2019. – T. 111 – P. 21–29.
172. Vik T.A. 123I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial / T. A. Vik, T. Pfluger, R. Kadota, V. Castel, M. Tulchinsky, J. C. A. Farto, S. Heiba, A. Serafini, S. Tumei, N. Khutoryansky // *Pediatr. Blood Cancer* – 2009. – T. 52 – № 7 – P. 784–790.
173. Vo K.T. Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project / K. T. Vo, K. K. Matthay, J. Neuhaus, W. B. London, B. Hero, P. F. Ambros, A. Nakagawara, D. Miniati, K. Wheeler, A. D. J. Pearson // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – T. 32 – № 28 – P. 3169.
174. Ward E. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014 / E. Ward, C. DeSantis,

- A. Robbins, B. Kohler, A. Jemal // CA. Cancer J. Clin. – 2014. – Т. 64 – № 2 – P. 83–103.
175. Wieland D.M. Imaging the primate adrenal medulla with [123I] and [131I] meta-iodobenzylguanidine: concise communication / D. M. Wieland, L. E. Brown, M. C. Tobes, W. L. Rogers, D. D. Marsh, T. J. Mangner, D. P. Swanson, W. H. Beierwaltes // J. Nucl. Med. – 1981. – Т. 22 – № 4 – P. 358–364.
176. Wieland D.M. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I] iodobenzylguanidine / D. M. Wieland, J. Wu, L. E. Brown, T. J. Mangner, D. P. Swanson, W. H. Beierwaltes // J. Nucl. Med. – 1980. – Т. 21 – № 4 – P. 349–353.
177. Woods W.G. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma / W. G. Woods, R.-N. Gao, J. J. Shuster, L. L. Robison, M. Bernstein, S. Weitzman, G. Bunin, I. Levy, J. Brossard, G. Dougherty // N. Engl. J. Med. – 2002. – Т. 346 – № 14 – P. 1041–1046.
178. Wright J.H. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized / J. H. Wright // J. Exp. Med. – 1910. – Т. 12 – № 4 – P. 556–61.
179. Xu Y. CT characteristics of primary retroperitoneal neoplasms in children / Y. Xu, J. Wang, Y. Peng, J. Zeng // Eur. J. Radiol. – 2010. – Т. 75 – № 3 – P. 321–328.
180. Yue Z.-X. Chromosome band 11q23 deletion predicts poor prognosis in bone marrow metastatic neuroblastoma patients without MYCN amplification / Z.-X. Yue, T.-Y. Xing, C. Gao, S.-G. Liu, W. Zhao, Q. Zhao, X.-S. Wang, M. Jin, X.-L. Ma // Cancer Commun. – 2019. – Т. 39 – № 1 – P. 1–9.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность за неоценимый вклад в представленную работу

Т.В. Шаманской

Д.Ю. Качанову