

Показания для сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I (^{123}I -МИБГ), и сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами широко используются для оценки распространенности процесса у пациентов с нейробластомой (НБ). Применение обоих методов приводит к повышению общей лучевой нагрузки на пациента, увеличению занятости оборудования, нагрузки на медперсонал отделения и увеличению расходов, в том числе связанных с проведением анестезиологического пособия для большей части пациентов. Целью работы было определение показаний для сцинтиграфии с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами после сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у пациентов с НБ. В ретроспективный анализ были включены 129 пациентов с диагнозом НБ, которым на диагностическом этапе выполняли сцинтиграфию с ^{123}I -МИБГ и сцинтиграфию костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами. Только у 48 из 83 МИБГ-позитивных пациентов результаты сцинтиграфии костей скелета были положительными и не имели дополнительного диагностического значения. Однако у 3 из 14 МИБГ-негативных пациентов с НБ сцинтиграфия костей скелета позволила выявить метастатическое поражение костной ткани. Показания для сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами: только для оценки костной ткани у пациентов с первично МИБГ-негативной НБ, а также те случаи, когда статус накопления МИБГ невозможно определить (группа пациентов, у которых сцинтиграфию с МИБГ выполняют после операции/начала химиотерапии).

Ключевые слова: нейробластома, сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I (^{123}I -МИБГ), сцинтиграфия с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами

Кайлаш и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (4): 27–34.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-27-34

Indication of ^{99m}Tc -MDP bone scan after ^{123}I -MIBG scintigraphy in patients with neuroblastoma

Kailash, E.D. Kireeva, I.S. Vdovina, T.V. Shamanskaya, D.Y. Kachanov, S.R. Varfolomeeva, Y.N. Likar

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

^{123}I -MIBG (metaiodobenzylguanidine) scintigraphy and ^{99m}Tc -MDP bone scintigraphy (bone scan) are widely used in diagnosis and staging of NB. Consecutively using both methods lead to overall radiation exposure. As most of the patients need additional anesthesia to perform these diagnostic procedures, which accordingly increase the side effect, workload and expenditure. To minimize the exposure, side effect, workload and expenditure, we set the tasks to optimize the diagnostic algorithm. Determine the indications of bone scan after ^{123}I -MIBG scintigraphy. Materials and Methods: 129 patients with NB were included in retrospective study who underwent both diagnostic procedures at interval of less than 30 days at the stage of initial diagnosis procedure using standard protocols. Out of 83 MIBG positive patients bone scan was able to detect metastatic lesions only in 48 patients. However, bone scan had revealed metastatic lesions in 3 out of 14 MIBG-negative patients. Bone scan is indicated only in MIBG-negative neuroblastoma patients; and in cases where the MIBG uptake cannot be determined for example after operative treatment or after starting of chemotherapy.

Key words: Neuroblastoma (NB), ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) scintigraphy, ^{99m}Tc -MDP bone scintigraphy

Kailash, et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2018; 17 (4): 27–34.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-27-34

Нейробластома (НБ) – наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей, берущая свое начало из клеток симпатической нервной системы. Несмотря на то что доля НБ составляет 8–10% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей, данная патология ответственна

за 12–15% смертей от ЗНО в детском возрасте [1–3]. Средний возраст детей на момент постановки диагноза НБ – около 15 мес. Более чем в 50% случаев отмечают наличие отдаленных метастазов; чаще они поражают костный мозг (70%), кости (55%), лимфатические узлы (30%), печень (30%), реже – мягкие

Контактная информация:

Кайлаш, врач-радиолог, отделение ПЭТ и радионуклидной диагностики НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1

E-mail: kailash@fccho-moscow.ru

© 2018 by NMRC PHOI

Correspondence:

Kailash, MD, Radiologist, at Nuclear Medicine Department, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: 117997, Russia, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: kailash@fccho-moscow.ru

ткани, центральную нервную систему, легкие [4, 5].

Высокая частота метастатического поражения и уникальное биологическое поведение опухоли диктуют необходимость широкого использования различных лабораторных и инструментальных методов исследования как на этапе постановки диагноза, так и при динамическом наблюдении в процессе терапии и после окончания специфического лечения. Для диагностики, стадирования, определения хирургических факторов риска при визуализации, оценки ответа на терапию и выявления рецидива заболевания используют все современные методы неинвазивной визуализации, включая ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином, меченым ^{123}I (^{123}I -МИБГ), сцинтиграфию костей скелета с фосфатными комплексами, мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с различными радиофармпрепаратами [6–10]. Методы структурной визуализации (КТ и МРТ) обладают высокой чувствительностью в определении первичной опухоли, позволяют достаточно точно визуализировать ее расположение относительно анатомически важных структур и оценить распространенность процесса (поражение лимфатических узлов, распространение опухоли в спинномозговой канал, метастатическое поражение печени и др.). Однако данные методы не обладают достаточной специфичностью [11, 12] и более затратны при поиске отдаленных метастазов в случае выполнения режима сканирования в объеме всего тела. Для оценки распространенности процесса используют методы ядерной медицины, а именно сцинтиграфию с ^{123}I -МИБГ и сцинтиграфию костей скелета с фосфатными комплексами и ПЭТ [8, 9].

Благодаря высокой чувствительности (83–92%) и специфичности (88–95%) сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ является основным методом ядерной медицины, который широко используется для оценки распространенности процесса у пациентов с НБ [13–17]. Сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами занимает второе место среди методов ядерной медицины по частоте применения для оценки метастатического поражения костной ткани.

На наш взгляд, последовательное выполнение сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами после сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ имеет малую диагностическую/клиническую значимость, но повышает общую лучевую нагрузку на пациента, приводит к увеличению расходов на дополнительные исследования и манипуляции (большинство пациентов нуждается в анестезиологическом пособии при проведении исследования), увеличивает загруженность оборудования и нагрузку на персонал отделения радиоизотопной диагностики.

С целью оптимизации диагностического алгоритма у пациентов с НБ, снижения лучевой нагрузки, временных затрат работы оборудования и персонала при выполнении двух вышеуказанных исследований в настоящей работе мы поставили следующие задачи: 1) определить показания для выполнения сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами после проведения сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у больных с НБ; 2) оценить чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ и сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами у больных с НБ 4-й стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективный анализ включили 129 пациентов с диагнозом НБ, у которых на этапе постановки диагноза для оценки распространенности процесса применяли радиоизотопные методы исследования: сцинтиграфию с ^{123}I -МИБГ и сцинтиграфию костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами в период с ноября 2012 по март 2017 года (53 мес.) на базе НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Данное исследование утверждено Ученым советом и одобрено Независимым этическим комитетом Центра.

Критерии включения пациентов в ретроспективный анализ:

- установленный диагноз «нейробластома»;
- соблюдение интервала в проведении сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ и сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами не более 30 дней;
- доступность результатов двух исследований для анализа.

Были сформированы три группы: 1) пациенты с МИБГ-положительной первичной опухолью и/или метастазами; 2) пациенты с МИБГ-негативной первичной опухолью; 3) пациенты, которым была выполнена сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами после проведения только оперативного вмешательства в объеме удаления первичной опухоли или оперативного вмешательства и нескольких курсов полихимиотерапии.

Протоколы исследований: сцинтиграфию с ^{123}I -МИБГ и сцинтиграфию костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами выполняли на двухдетекторной гамма-камере *Discovery 670* ОФЭКТ/КТ (*GE Healthcare*, США) с использованием стандартных протоколов. Всем пациентам проводили исследование в режиме всего тела в передней и задней проекциях и головы в боковых проекциях как при сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, так и при выполнении сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными

комплексами. После просмотра планарных изображений врач-радиолог определял наличие показаний для выполнения протокола однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ).

Описание протоколов исследования: сцинтиграфию с ^{123}I -МЙБГ выполняли через 24 ч после внутривенного введения радиофармпрепарата через центральный или периферический катетер в дозе 5 МБк/кг (минимальная доза – 40 МБк, максимальная – не более 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 256×256 . Протокол ОФЭКТ: угол вращения детекторов – 3° ; время сбора – 30 сек на матрицу 128×128 . Для получения совмещенных ОФЭКТ/КТ изображений выполняли низкодозовую КТ (для анатомической локализации и коррекции на аттенуацию) с учетом массы тела пациента.

Сцинтиграфию костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами выполняли через 2,5–3 ч после внутривенного введения радиофармпрепарата через центральный или периферический катетер в дозе ≈ 7 МБк/кг. При расчете дозы использовали калькулятор доз на сайте Европейского общества ядерной медицины (www.eanm.org/publications/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 256×256 . Протокол ОФЭКТ выполняли только по указанию врача-радиолога после просмотра планарных изображений: угол вращения детекторов – 6° ; время сбора – 20 сек на матрицу 128×128 . Для получения совмещенных ОФЭКТ/КТ изображений выполняли низкодозовую КТ (для анатомической локализации и коррекции на аттенуацию) с учетом массы тела пациента. 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, США) и *HERMES Medical Imaging suite* (Hermes Medical Solutions, Стокгольм, Швеция).

Подготовка пациента к исследованиям. Перед выполнением сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ проводили стандартную подготовку, которая включала блокаду щитовидной железы препаратами йода и отмену определенных лекарственных препаратов (более подробно правила подготовки представлены на сайте Европейского общества ядерной медицины). Перед проведением сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами специальная подготовка пациента не требуется.

Все пациенты, которым выполняли исследование с использованием анестезиологического пособия, дополнительно соблюдали рекомендации врача-анестезиолога, включая голод за 6 ч до начала исследования.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета программ *Microsoft Excel 2011* для *Mac*. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 129 пациентов, включенных в ретроспективный анализ, соотношение мальчиков и девочек составило 1:1 (65 мальчиков и 64 девочки); медиана возраста на момент проведения исследования – 29,2 мес. (от 4,3 мес. до 14,4 года). У 82 (63,6%) пациентов радиоизотопные исследования выполнили до проведения хирургического лечения (за исключением пациентов, которым была выполнена только биопсия) и/или химиотерапевтического лечения; у 39 (30%) – после радикального удаления опухоли; у 5 (3,9%) – 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 с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами составил 13 дней (от 3 до 30 дней). Распределение пациентов по стадиям заболевания: у 68 (52,7%) – 4-я стадия; у 9 (7%) – 4s стадия; у 4 (3,1%) – 3-я стадия; у 17 (13,2%) – 2-я стадия и у 31 (24%) пациента – 1-я стадия заболевания.

Патологическое накопление ^{123}I -МЙБГ было визуализировано у 83 (64,3%) из 129 пациентов; у 46 (35,7%) каких-либо очагов патологического накопления не выявлено. В зависимости от наличия или отсутствия патологического накопления ^{123}I -МЙБГ всех пациентов можно распределить на группы (рисунки 1): а) пациенты, у которых выявлено накопление как в первичном очаге, так и метастатическое распространение ($n = 59$); б) пациенты, у которых накопление определялось только в первичном очаге ($n = 14$); в) пациенты, у которых первичная опухоль была удалена до выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ ($n = 42$), у 32 из них визуализировалось

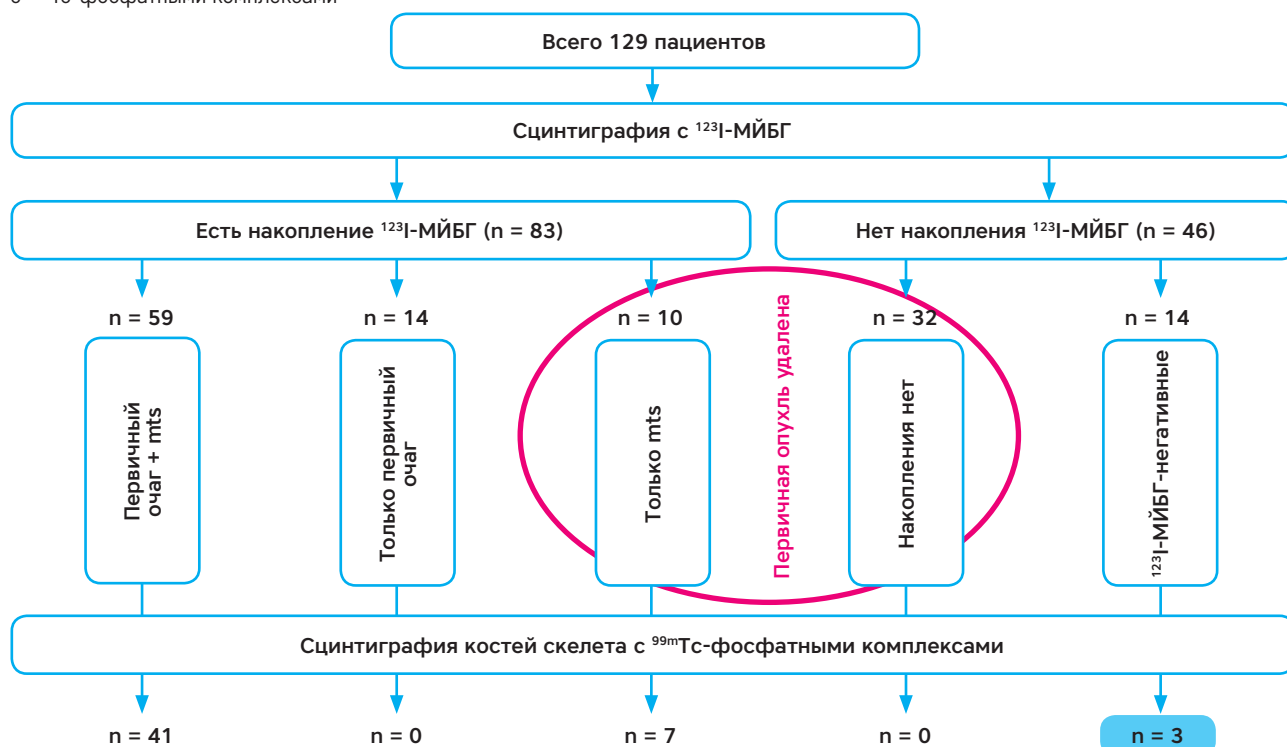
физиологическое распределение радиофармпрепарата, у 10 человек получены данные за метастатическое распространение; г) пациенты с наличием первичного образования и гистологически доказанной нейрогенной опухолью без признаков накопления радиофармпрепарата (МЙБГ-негативные опухоли, $n = 14$), в том числе у 7 человек была 1-я стадия; у 3 – 2-я стадия, у одного – 4s и у 3 – 4-я стадия заболевания.

У 59 (45,7%) из 129 пациентов скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ позволила выявить патологическое накопление как в первичном образовании, так и в метастатических очагах, при этом скintiграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами дала возможность определить метастатическое поражение костей скелета только у 41 из 59 пациентов (рисунки 1).

У 42 (32,6%) из 129 пациентов после тотального удаления первичного образования при выполнении скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ и скintiграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами были получены следующие результаты: у 32 пациентов, у которых не было выявлено патологического накопления ^{123}I -МЙБГ, при скintiграфии костей скелета также не выявили патологических очагов; у 7 (7,7%) из 10 пациентов, у которых определялись метастатические очаги при скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ, скintiграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами позволила заподозрить метастатическое поражение костной ткани (рисунки 1).

Рисунок 1

Распределение пациентов с нейробластомой на этапе стадирования: с наличием или после хирургического удаления первичного образования; по наличию патологического накопления или отсутствию такового при скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ и скintiграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами



У 14 (10,9 %) из 129 пациентов, у которых накопление ^{123}I -МЙБГ было отмечено только в первичном образовании, при анализе результатов скintiграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами данных за наличие метастатического поражения костей скелета также не получено (рисунки 1). У этой группы пациентов скintiграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами предшествовала скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ из-за временного (сезонного) отсутствия поставок радиофармпрепарата в Россию.

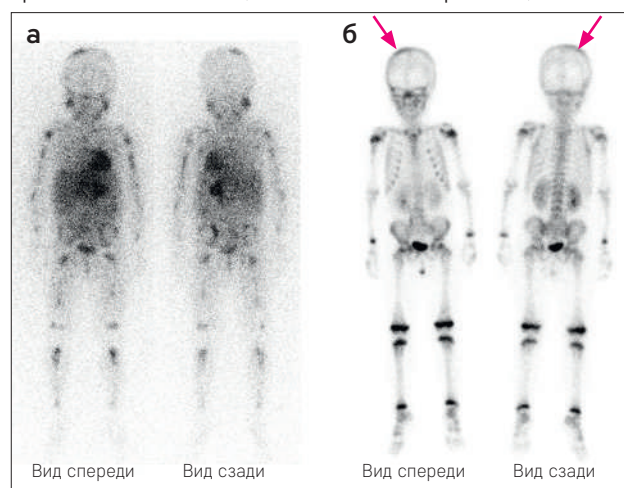
Следует отметить, что только у пациентов с МЙБГ-негативной НБ скintiграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами продемонстрировала свою значимость в диагностике распространенности процесса. Так, среди 14 МЙБГ-негативных пациентов с НБ скintiграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами позволила выявить метастатическое поражение костной ткани у 3 (2,3%) человек (рисунки 1).

При анализе данных пациентов с нейробластомой 4-й стадии ($n = 68$) скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ помогла выявить метастатическое поражение у 65 (95,6%) человек, тогда как с помощью скintiграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами оно было диагностировано у 51 (75%) пациента ($p < 0,05$). Чувствительность скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ и скintiграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами у пациентов с НБ 4-й стадии составила около 95 и 75% соответствен-

но. Достоверная разница была получена и по количеству выявленных патологических очагов. Так, при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ был определен 951 очаг (при тотальном костномозговом поражении, по данным МЙБГ, количество очагов накопления условно считали равным 30), а при сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами – только 270 очагов ($p < 0,05$) (рисунк 2).

Рисунок 2

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



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа была проведена с целью оценки диагностической значимости и определения показаний к проведению сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами у детей с НБ после выполненной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ. Разработка четких показаний для различных методов обследования позволит оптимизировать диагностический алгоритм, а именно обоснованно выбирать методы ядерной медицины, что повысит значимость используемых методов, приведет к снижению лучевой нагрузки на пациента, позволит исключить повторное анестезиологическое пособие у пациентов раннего возраста, уменьшить временные затраты по работе оборудования, персонала (включая врачей-анестезиологов) и снизить затраты на расходные материалы.

На наш взгляд, широкое использование двух методов – 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 [5]; 2) наличием пациентов с НБ, клетки которой не накапливают МЙБГ ($\approx 10\%$ пациентов с НБ) [18]; 3) рекомендациями протокола NB-2004, согласно которому для дифференциальной диагностики между костным и костно-мозговым поражением необходимо выполнять сцинтиграфию костей скелета; 4) исторически так сложилось, что в диагностике метастатического поражения костей скелета результатам сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами отдавали предпочтение по сравнению с рентгенологическими методами исследования; авторы некоторых публикаций показывали, что сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами не уступала сцинтиграфии с МЙБГ [19, 20]; 5) низкая доступность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в большинстве регионов РФ.

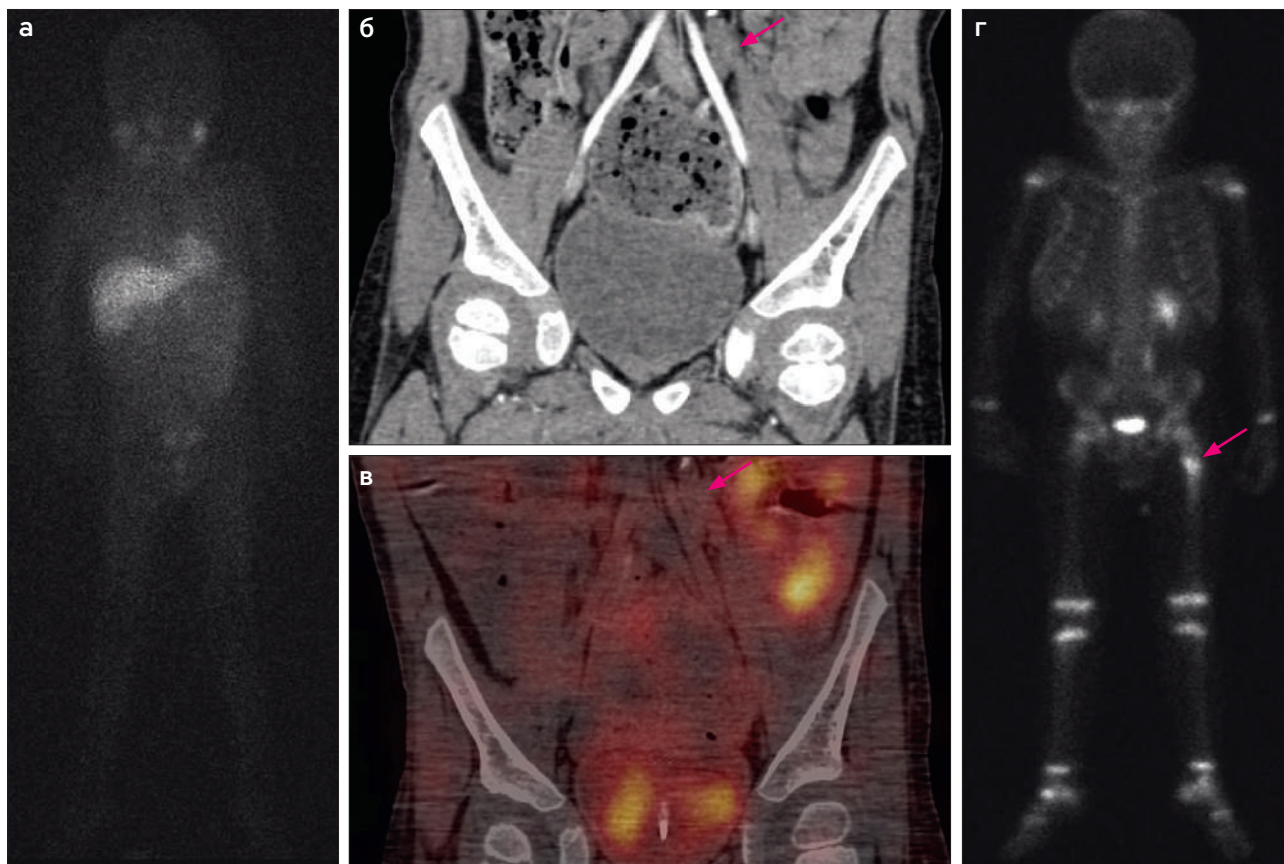
Полученные нами результаты наглядно демонстрируют, что сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами не только не имеет каких-либо преимуществ, но уступает сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ как в диагностике метастатического костно-мозгового поражения у конкретного пациента, так и в количестве визуализируемых очагов поражения. Так, из 68 пациентов с распространенностью процесса, по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами позволила выявить распространенность процесса только у 51 человека. При этом чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и сцинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами у пациентов с 4-й стадией НБ составила 95,6 и 75% соответственно и была статистически значимой ($p < 0,05$). Полученные нами данные не противоречат результатам ранее опубликованных работ [12, 13].

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

Единственная группа пациентов ($n = 14$), в которой сцинтиграфия костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами продемонстрировала свою значимость, включала пациентов с НБ, клетки которой не накапливали ^{123}I -МЙБГ (рисунк 3). Так, результаты сцинтиграфии костей скелета позволили заподозрить наличие метастатического распространения у 3 из 14 МЙБГ-негативных пациентов (рисунк 1). Полученные нами результаты подтверждают утверждения авторов ряда международных публикаций о том, что сцинтиграфия костей скелета с

Рисунок 3

Диагностическая значимость скинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами у пациента с МИБГ-негативной нейробластомой: **а** – скинтиграфия с ^{123}I -МИБГ (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 МИБГ); **г** – скинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами (передняя проекция; стрелкой указан очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в верхней трети левой бедренной кости – метастатическое поражение)



^{99m}Tc -фосфатными комплексами имеет диагностическое значение и может быть выполнена у пациентов с НБ, клетки которой не накапливают МИБГ [9, 17, 21]. Однако, принимая во внимание тот факт, что при НБ очень часто встречается костно-мозговое поражение, а зоны роста – излюбленное место локализации метастатических очагов, становится понятным, что скинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами не будет иметь высокой диагностической значимости у таких пациентов из-за выраженного физиологического накопления радиофармпрепарата в зонах роста и низкой чувствительности метода в оценке костно-мозгового поражения (рисунок 2). На наш взгляд, для оценки распространенности процесса у этой группы пациентов целесообразно изучение роли других методов исследования. Кроме того, необходима экспертная оценка результатов скинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами для исключения как ложноотрицательных, так и ложноположительных изображений.

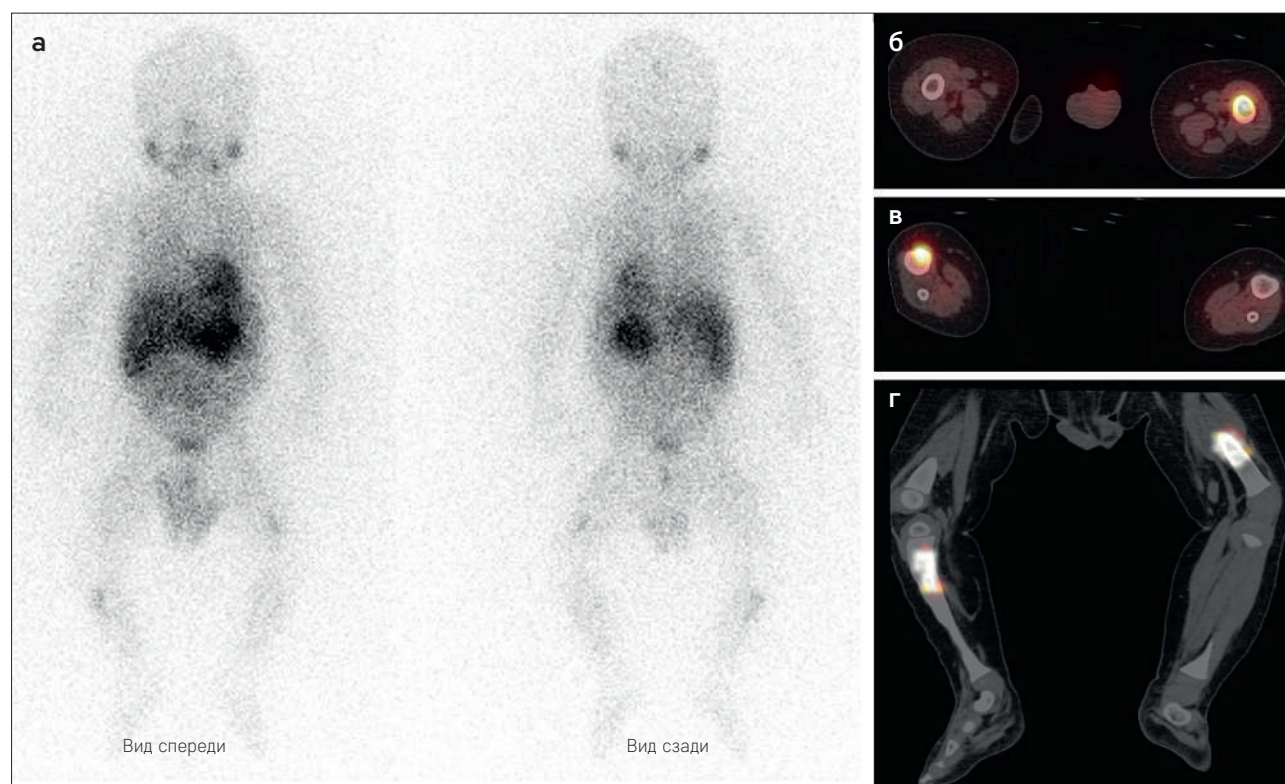
Утверждение, что для дифференциальной диагностики между поражением костной ткани и поражением мягких тканей у пациентов с НБ следует выполнять скинтиграфию костей скелета, все еще

дискутабельно. Далеко не всегда результаты скинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами позволяют определить костно-мозговое поражение или выявить метастазы, локализованные в зонах роста, что диктует необходимость использовать дополнительные методики и/или другие методы неинвазивной визуализации. Например, для дифференциальной диагностики между поражением костной ткани и мягких тканей выполнение протокола ОФЭКТ/КТ зоны интереса может иметь большую диагностическую значимость по сравнению со скинтиграфией костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами, так как позволяет ответить на вопрос о локализации очага поражения, что особенно важно для выявления пациентов с 4-й и 4s стадиями заболевания (рисунок 4).

Однако, согласно международным рекомендациям, указанным в *International Neuroblastoma Risk Group* (INRG), выполнение скинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -фосфатными комплексами остается крайне важно у пациентов с неизвестным статусом по накоплению МИБГ (когда скинтиграфию с МИБГ выполняют после оперативного вмешательства) [6].

Рисунок 4

Преимущества использования протокола ОФЭКТ/КТ для определения локализации патологических очагов (поражение костей или мягких тканей): **а** – скintiграфия с ^{123}I -МИБГ в передней и задней проекциях: накопление ^{123}I -МИБГ 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 голени: визуализируются очаги патологического накопления ^{123}I -МИБГ в левой бедренной кости (**б**) и правой большеберцовой кости (**в**); **г** – корональные срезы ОФЭКТ/КТ совмещенных изображений: очаги патологического накопления МИБГ в левой бедренной и правой большеберцовой костях



Последовательное использование двух методов будет продолжаться еще некоторое время, но количество таких исследований существенно снизится из-за отсутствия преимуществ у скintiграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами по сравнению со скintiграфией с ^{123}I -МИБГ у пациентов с НБ, что было показано *J.M. Gauguier* и соавт. (2017) [22] и подтверждено результатами нашей работы. Безусловно, ключевым фактором в снижении количества исследований скintiграфии костей скелета, как, возможно, и других дополнительных методов исследования, станет доступность/возможность выполнения скintiграфии с ^{123}I -МИБГ у пациента с НБ в максимально короткие сроки на этапе инициальной диагностики (до проведения хирургического лечения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных нами результатов могут быть определены следующие показания для проведения скintiграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами:

- у пациентов с НБ после скintiграфии с ^{123}I -МИБГ – только для оценки костной ткани у пациентов с первично МИБГ-негативной НБ;
- в тех случаях, когда статус накопления МИБГ

не может быть определен (группа пациентов, у которых скintiграфию с МИБГ выполняют после операции/начала химиотерапии), – это крайне важная проблема на территории РФ.

Оптимизация диагностического алгоритма, а именно целесообразное использование методов ядерной медицины в оценке распространенности процесса, позволит снизить лучевую нагрузку на пациента, загруженность оборудования, сотрудников отделения и других специалистов (врача-анестезиолога, медсестры-анестезистки), а также приведет к сокращению затрат на расходные материалы без потери качества диагностики.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kailash ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7427-4560>

Kireeva E.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3990-8879>

Vdovina I.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9176-2347>

Shamanskaya T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Likar Y.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Литература

1. Louis C.U., Shohet J.M. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2015; 66: 49–63.
2. Lonergan G.J., Schwab C.M., Suarez E.S., Carlson C.L. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22 (4): 911–34.
3. Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24 (1): 65–86.
4. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (4): 277–85.
5. DuBois S.G., Kalika Y., Lukens J.N., Brodeur G.M., Seeger R.C., Atkinson J.B., et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21 (3): 181–9.
6. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 298–303.
7. Simon T., Hero B., Benz-Bohm G., von Schweinitz D., Berthold F. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (5): 965–9.
8. Sharp S.E., Shulkin B.L., Gelfand M.J., Salisbury S., Furman W.L. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med* 2009; 50 (8): 1237–43.
9. Brisse H.J., McCarville M.B., Granata C., Krug K.B., Wootton-Gorges S.L., Kanegawa K., et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011; 261 (1): 243–57.
10. Mueller W.P., Coppenrath E., Pfluger T. Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma. *Pediatr Radiol* 2013; 43 (4): 418–27.
11. Mehta K., Haller J.O., Legasto A.C. Imaging neuroblastoma in children. *Crit Rev Comput Tomogr* 2003; 44 (1): 47–61.
12. Pfluger T., Schmied C., Porn U., Leinsinger G., Vollmar C., Dresel S., et al. Integrated imaging using MRI and 123I metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181 (4): 1115–24.
13. Shulkin B.L., Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med* 1998; 39 (4): 679–88.
14. Dumba M., Jawad N., McHugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. *Cancer Imaging* 2015; 15 (1): 5.
15. Sharp S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016; 36 (1): 258–78.
16. Jacobson A.F., Deng H., Lombard J., Lessig H.J., Black R.R. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (6): 2596–606.
17. Vik T.A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Farto J.C., et al. 123I-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (7): 784–90.
18. Biasotti S., Garaventa A., Villavecchia G.P., Cabria M., Nantron M., De Bernardi B. False-negative metaiodobenzylguanidine scintigraphy at diagnosis of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35 (2): 153–5.
19. Gordon I., Peters A.M., Gutman A., Morony S., Dicks-Mireaux C., Pritchard J. Skeletal assessment in neuroblastoma—the pitfalls of iodine-123-MIBG scans. *J Nucl Med* 1990; 31 (2): 129–34.
20. Turba E., Fagioli G., Mancini A.F., Rosito P., Galli A., Alvisi P. Evaluation of stage 4 neuroblastoma patients by means of MIBG and 99mTc-MDP scintigraphy. *J Nucl Biol Med* 1993; 37 (3): 107–14.
21. Ladenstein R., Pötschger U., Pearson A.D.J., Brock P., Luksch R., Castel V., et al. 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. *Lancet Oncol* 2017; 18 (4): 500–14.
22. Gauguet J.M., Pace-Emerson T., Grant F.D., Shusterman S., DuBois S.G., Frazier A.L., et al. Evaluation of the utility of 99mTc-MDP bone scintigraphy versus MIBG scintigraphy and cross-sectional imaging for staging patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 864 (11): 1–7.