

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 23.06.2023
Принята к печати 21.07.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-158-169

Диагностическая роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и сцинтиграфии костей скелета у детей и молодых взрослых с костными саркомами: систематический обзор и метаанализ

М.Я. Ядгаров, Е.Д. Киреева, Кайлаш, М.М. Дунайкин, Ю.Н. Ликарь

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

Контактная информация:
Ядгаров Михаил Яковлевич,
канд. мед наук, врач-кибернетик отделения
позитронно-эмиссионной томографии
и радионуклидной диагностики ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

Остеосаркома и саркома Юинга являются наиболее часто встречающимися первичными злокачественными заболеваниями костной ткани у детей. Точная диагностика и стадирование этих опухолей играют решающую роль в выборе оптимального лечения и прогнозировании исходов. В последние годы позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) все чаще используется в диагностике костных сарком для определения распространенности процесса совместно со сцинтиграфией костей скелета (СК) или вместо нее, но вопросы о диагностической значимости этих методов и выборе лучшего метода для ведения детей с костными саркомами остаются открытыми. Мы провели систематический обзор и метаанализ, чтобы сравнить диагностическую роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК у детей и молодых взрослых с костными саркомами при стадировании и рестадировании. Данное исследование было выполнено в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Двумя независимыми исследователями проведен поиск проспективных и ретроспективных исследований, оценивающих чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК в стадировании и рестадировании детей и молодых взрослых с костными саркомами, опубликованных за последние 15 лет. Качество включенных исследований было оценено с использованием инструмента QUADAS2. С применением программных пакетов STATA 17 и инструмента RevMan 5.3 рассчитывались сводные ROC-кривые для оценки общей диагностической ценности ПЭТ/КТ и СК. Оценка убедительности доказательств проводилась по системе GRADE. В данный систематический обзор и метаанализ были включены 8 исследований (530 пациентов с костными саркомами). Включенные исследования представляли 11 когорт пациентов (остеосаркома – 5 когорт, 305 пациентов; саркома Юинга – 6 когорт, 225 пациентов). Наши результаты показали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает высокой чувствительностью в стадировании и рестадировании костных сарком – 94% (95% доверительный интервал (ДИ) 89–97). С другой стороны, СК показала меньшую чувствительность – 69% (95% ДИ 58–79), разница средних – 25% (95% ДИ 18,89–31,00), $p < 0,001$. Кроме того, наши результаты показали, что специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК была сопоставима – 96% (95% ДИ 83–99) и 92% (95% ДИ 82–97) соответственно, $p = 0,15$. Все результаты были подтверждены в анализе подгрупп пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга. На основании результатов нашего систематического обзора и метаанализа можно сделать вывод, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является более чувствительным методом для стадирования и рестадирования костных сарком у детей и молодых взрослых по сравнению с СК. Однако оба метода обладают высокой специфичностью. Учитывая полученные результаты метаанализа, будущие клинические исследования у детей с костными саркомами должны быть направлены на дальнейший набор данных по определению диагностической роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК как для детей с остеосаркомой, так и детей с саркомой Юинга для определения четких показаний и выбора наилучшего метода визуализации метастатического поражения костей скелета в целях разработки оптимального диагностического протокола.

Ключевые слова: остеосаркома, саркома Юинга, дети, подростки, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, сцинтиграфия костей

Ядгаров М.Я. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 158–69. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-158-169

The diagnostic roles of fused ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and bone scintigraphy in children and young adults with bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis

M.Ya. Yadgarov, E.D. Kireeva, Kailash, M.M. Dunaikin, Yu.N. Likar

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

Osteosarcoma and Ewing sarcoma are the most common primary malignant bone diseases in children. An accurate diagnosis and staging of these tumors play a pivotal role in choosing the optimal treatment and predicting outcomes. In recent years, fused ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has been increasingly used in the diagnosis of bone sarcomas. It is frequently applied in conjunction with, or as a replacement for bone scintigraphy (BS), in order to determine the extent of the disease. However, the questions on the diagnostic significance of these methods and the choice of the most effective approach to the management of children with bone sarcomas still remain unanswered. We conducted a systematic review and meta-analysis to compare the diagnostic roles of ^{18}F -FDG PET/CT and BS in staging and restaging of bone sarcomas in children and young adults. The study was carried out in accordance with the Cochrane PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. Two independent researchers looked for prospective and retrospective studies evaluating the sensitivity and specificity of ^{18}F -FDG PET/CT and BS in staging and restaging of bone sarcomas in children and young adults, published over the last 15 years. The quality of the included studies was assessed using the QUADAS-2 tool. Summary Receiver Operating Characteristic curves were calculated using STATA 17 software packages and the RevMan 5.3 tool to evaluate the overall diagnostic value of PET/CT and BS. The certainty of evidence was evaluated using the GRADE system. This systematic review and meta-analysis included 8 studies (530 patients with bone sarcomas). These studies used 11 patient cohorts (osteosarcoma: 5 cohorts, 305 patients; Ewing sarcoma: 6 cohorts, 225 patients). We discovered that ^{18}F -FDG PET/CT had high sensitivity in staging and restaging of bone sarcomas (94% [95% confidence interval (CI) 89–97]). On the other hand, BS demonstrated lower sensitivity (69% [95% CI 58–79]), the mean difference being 25% [95% CI 18.89–31.00], $p < 0.001$. At the same time, the specificity of ^{18}F -FDG PET/CT and the specificity of BS were found to be comparable (96% [95% CI 83–99] and 92% [95% CI 82–97] respectively, $p = 0.15$). All the results were confirmed in a subgroup analysis of patients with osteosarcoma and Ewing sarcoma. The results of our systematic review and meta-analysis lead us to conclude that ^{18}F -FDG PET/CT is a more sensitive method for staging and restaging of bone sarcomas in children and young adults, compared to BS. However, both methods have high specificity. Considering our findings, future clinical research in children with bone sarcomas should be aimed at further data collection to clarify the diagnostic roles of ^{18}F -FDG PET/CT and BS both in children with osteosarcoma and in children with Ewing sarcoma, in order to identify clear indications and choose the best imaging method for detecting metastatic bone lesions, with the aim of developing an optimal diagnostic strategy.

Key words: osteosarcoma, Ewing sarcoma, children, adolescents, fused positron emission tomography/computed tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, bone scintigraphy

Yadgarov M.Ya., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 158–69.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-158-169

Остеосаркома и саркома Юинга – наиболее распространенные первичные злокачественные заболевания костной ткани у детей [1, 2]. Согласно данным программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов Национального института рака (США), заболеваемость этими первичными злокачественными опухолями костей за последние 4 десятилетия возросла с 0,82 случая на 1 млн в 1975 г. до 0,91 на 1 млн в 2011 г. [3]. Однако показатель 5-летней выживаемости у пациентов с первичными злокачественными опухолями костей вырос драматически за последние десятилетия с 10–20% в 1970-х гг., до 70% в 2011 г. [3, 4].

Остеосаркома – одна из наиболее частых опухолей костей у детей и подростков [1]. Для остеосаркомы характерны 2 пика заболеваемости: первый пик приходится на детский и подростковый возраст, а второй – на возраст старше 60 лет.

Саркома Юинга является вторым по распространенности первичным злокачественным новообразованием костей у детей, но может также возникать и в мягких тканях [1]. Саркома Юинга наиболее часто выявляется у более старших детей и подростков, чем у детей младшего возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 10–15 лет [2].

Около 20% пациентов с остеосаркомой [5] и 25% – с саркомой Юинга [6] имеют метастазы при

инициальной диагностике. Наиболее часто метастазы встречаются в легких, в кости с первичной опухолью (обычно обозначаемые как скуп-метастазы) и в других костях скелета, возможно метастазирование в костный мозг и мягкие ткани при саркоме Юинга [7].

Лечение пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга требует мультимодального подхода, включающего системную полихимиотерапию, хирургическую резекцию и при необходимости лучевую терапию для достижения лучших результатов. Остеосаркома в отличие от саркомы Юинга не считается радиочувствительной опухолью, поэтому лучевая терапия не используется в первой линии терапии. Пациенты с локальной стадией остеосаркомы, которым были проведены химиотерапия и агрессивная хирургическая резекция, имеют бессобытийную выживаемость (БСВ) около 70% [8–10]. Пациенты с распространенным метастатическим процессом при остеосаркоме и/или рецидивом заболевания имеют плохой прогноз с общей выживаемостью 10–40% [11, 12]. Пациенты с локальной стадией саркомы Юинга имеют БСВ около 75%, в то время как у пациентов с инициальным метастатическим распространением опухоли БСВ менее 30% [13, 14].

Инициальная диагностика обычно включает визуализацию первичной опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 23.06.2023

Accepted 21.07.2023

Correspondence:

Mikhail Ya. Yadgarov, MD, Cand. Med. Sci., a cyberneticist at the PET and Radionuclide Diagnosis Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia E-mail: mikhael.yadgarov@mail.ru

томографии (МРТ), бесконтрастную КТ грудной клетки для выявления метастазов в легких и сцинтиграфию костей (СК) с бисфосфонатами, мечеными ^{99m}Tc , для оценки метастатического поражения костной ткани. В современных протоколах и схемах лечения сарком у детей все чаще используется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), с фтордезоксиглюкозой, связанной с ^{18}F (^{18}F -ФДГ), для определения стадии, прогноза и оценки ответа на лечение.

Целью настоящего систематического обзора и метаанализа было сравнение диагностической роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК у детей, подростков и молодых взрослых с остеосаркомой и саркомой Юинга при стадировании и рестадировании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было выполнено в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [15].

Критерии включения

В исследование были включены проспективные и ретроспективные исследования, оценивающие чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК в стадировании и рестадировании остеосаркомы и саркомы Юинга у детей, подростков и молодых взрослых.

Исключались исследования, в которых использовался только один из методов визуализации (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ или СК), сравнивались диагностические качества ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ или СК с методами структурной визуализации (КТ, МРТ и др.), использующие технологию моно-ПЭТ, оценивающие пациентов с мягкотканными саркомами, а также работы, в которых отсутствовали данные по чувствительности и/или специфичности методов визуализации.

Стратегия поиска и отбора исследований

Двумя независимыми исследователями выполнен систематический поиск исследований, опубликованных за последние 15 лет в базах данных PubMed, Medline, Cochrane Library и Google Scholar.

Поиск проводился в форме запросов по следующим ключевым фразам: “sarcoma” или “sarcomas”, или “bone sarcoma”, или “bone sarcomas”, или “osseous sarcoma”, или “osteosarcoma”, или “chondrosarcoma”, или “Ewing sarcoma”, или “Ewing tumor”; “positron emission tomography”, или “PET”, или “positron emission tomography-computed tomography”, или “PET-CT”, или “positron emission tomography computed tomography”, или “PET CT”, или “PET/CT”, или “fluorodeoxyglucose”, или “FDG”,

или “ ^{18}F FDG”, или “ ^{18}F -FDG”, или “ ^{18}F -FDG-PET”, или “[^{18}F]FDG-PET, или “F- 18 ”, или “ ^{18}F ” и “bone scan”, или “bone scintigraphy”, или “Skeletal Scintigraphy”, или “ ^{99m}Tc ”, или “conventional imaging”, не включал фразы “Case Reports”[pt] или “meta-analysis”[pt], или “systematic review”[pt], или “case report”[ti].

Кроме того, для поиска использовался метод backward snowballing (анализ списка литературы включенных исследований). Были применены термины медицинских предметных рубрик (MeSH). После удаления дубликатов 2 исследователя независимо друг от друга проверили заголовки/аннотации статей. Полный текст потенциально подходящих исследований оценивался с применением критериев включения и исключения. Окончательное решение о включении в настоящее исследование принималось на основании анализа полнотекстовых статей 2 экспертами на условиях консенсуса или главным исследователем при возникновении конфликта мнений.

Извлечение данных

Извлечение данных было выполнено 2 независимыми исследователями. Из каждого исследования извлекалась следующая информация: первый автор, год публикации, дизайн, период включения пациентов, размер выборки, тип опухоли, средний возраст, пол, число истинно положительных результатов, ложноположительных результатов, истинно отрицательных и ложноотрицательных результатов, чувствительность, специфичность (для ПЭТ/КТ и СК). Главной конечной точкой этого исследования было сравнение чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК.

Оценка риска систематической ошибки и качества доказательств

Внутренняя валидность и риск систематической ошибки работ, включенных в метаанализ, оценивались 2 экспертами с использованием инструмента QUADAS2, разработанного специально для исследований диагностической точности [16]. Разногласия разрешались на основе консенсуса. Систематическая ошибка публикации (publication bias) и феномен “small study effects” оценивались с использованием статистического теста Эггера (MedCalc Statistical Software, version 19.5.6) [17], а также путем визуального изучения воронкообразных графиков “funnel plot”. Для оценки уровня (силы) доказательств использовалась система GRADE [18]. Исходный уровень доказательств был высоким, как для исследований диагностической/прогностической значимости [19].

Статистический анализ

Для проведения метаанализа использовались продукты STATA 17 (StataCorp LLC, Техас, США,

модули “metandi”, “metadata”) и инструмент Cochrane Review Manager (RevMan, version 5.3). Результаты представлялись в виде диаграмм “forest plot”. Для анализа и расчета площади под ROC-кривыми (AUC) оценивали сводные ROC-кривые (SROC) для оценки общей диагностической ценности ПЭТ/КТ и СК. Статистическая гетерогенность между исследованиями оценивалась с использованием параметра I^2 и Кокрановского теста Q. При значении $I^2 \geq 50\%$ и/или $p < 0,05$ гетерогенность считалась высокой и использовалась модель случайных эффектов. Величина различий для чувствительности и специфичности представлялась в виде разности средних (MD) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ДИ для чувствительности и специфичности являются точными ДИ Клоппера–Пирсона. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05 (двусторонний) для проверки гипотез.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика включенных исследований

В ходе первоначального поиска после удаления дубликатов было найдено 625 статей, 42 из них прошли полнотекстовую проверку на соответствие критериям включения. В этот систематический обзор

и метаанализ были включены в общей сложности 530 пациентов с костными опухолями из 8 исследований (рисунки 1) [20–27]. Включенные исследования представляли 11 когорт пациентов (остеосаркома – 5 когорт, 305 пациентов; саркома Юинга – 6 когорт, 225 пациентов). Все пациенты проходили последовательные исследования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК для стадирования и/или рестадирования.

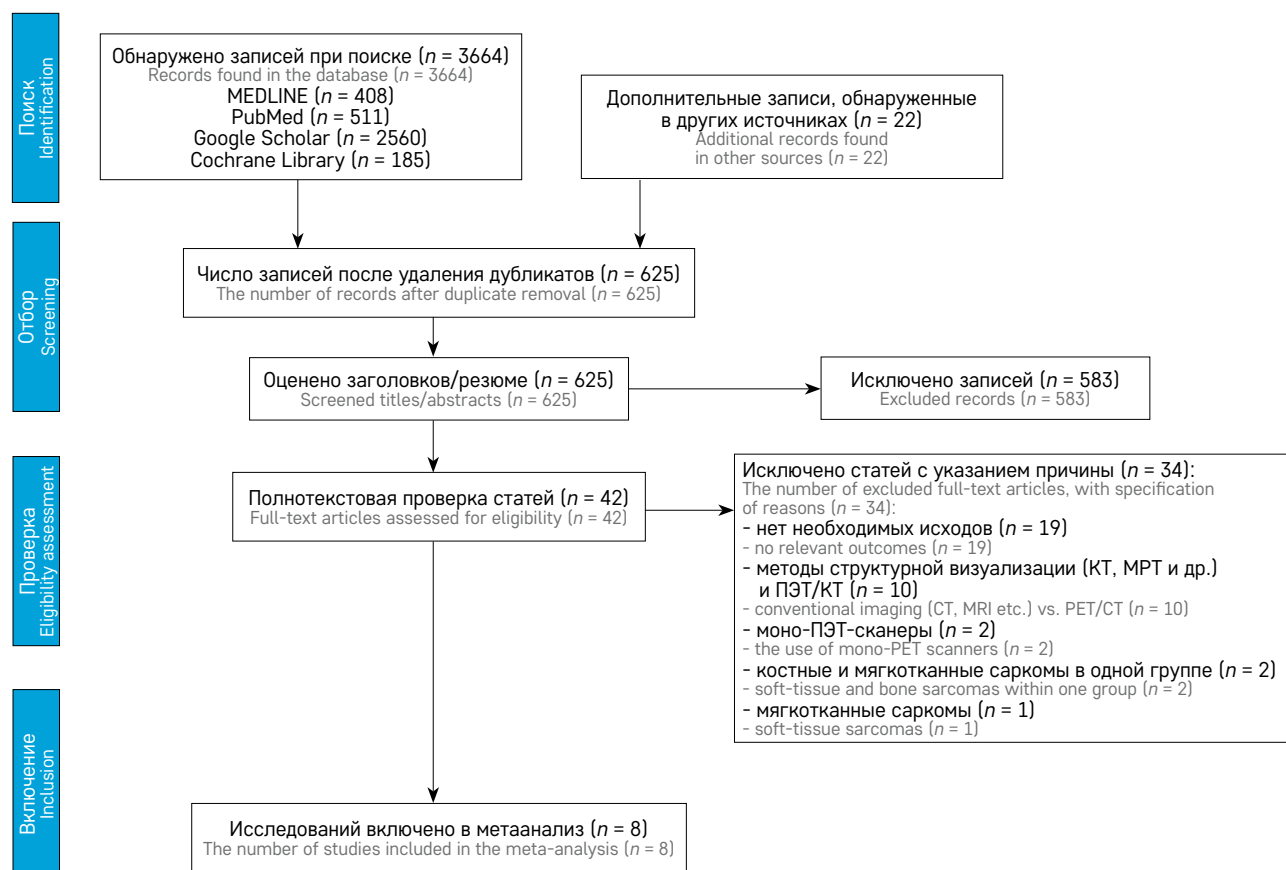
Из 8 включенных исследований 1 было проспективным наблюдением [27], остальные являлись ретроспективными когортными (таблица 1). Средний возраст пациентов варьировал от 14 до 20 лет.

Общая диагностическая характеристика позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

Анализ общей когорты (530 пациентов, 8 когорт) показал, что чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при стадировании и рестадировании костных сарком составляют 94% (95% ДИ 89–97) и 96% (95% ДИ 86–99) соответственно (рисунки 2, 3). При отдельном рассмотрении когорт пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга показатели чувствительности и специфичности составили 94% (95% ДИ 86–98) и 96% (95% ДИ 83–99) соответ-

Рисунок 1
Блок-схема (PRISMA) поиска и отбора статей

Figure 1
A flowchart (PRISMA) showing an algorithm for the search and selection of articles



ственно для остеосаркомы и 93% (95% ДИ 85–97) и 97% (95% ДИ 71–99) соответственно для саркомы Юинга (рисунок 3).

Общая диагностическая характеристика сцинтиграфии костей скелета

Анализ общей когорты (530 пациентов, 8 когорт) показал, что чувствительность и специфичность СК при стадировании и рестадировании костных сарком составляют 69% (95% ДИ 58–79) и 92% (95% ДИ 82–97) соответственно (рисунки 2, 3). При отдельном рассмотрении когорт пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга показатели чувствительности и специфичности составили 74% (95% ДИ 61–84) и 91% (95% ДИ 61–98) соответственно для остеосаркомы и 70% (95% ДИ 50–84) и 93% (95% ДИ 78–98) соответственно для саркомы Юинга (рисунок 3).

Сравнение чувствительности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и сцинтиграфии костей скелета

Общий анализ показал, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в стадировании и реста-

дировании пациентов с костными саркомами превышала чувствительность СК на 25% (MD 24,94% (от 18,89 до 31,00), p -value для эффекта $< 0,001$, p -value для гетерогенности = 0,12; $I^2 = 35\%$, рисунок 4). Аналогичные результаты получены в когортах пациентов с остеосаркомой (разница 20,9% в пользу ПЭТ/КТ, $p < 0,001$) и саркомой Юинга (разница 30,6% в пользу ПЭТ/КТ, $p < 0,001$) (рисунок 4).

Сравнение специфичности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и сцинтиграфии костей скелета

Результаты анализа свидетельствуют о том, что специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами эквивалентна специфичности СК (MD 0,91% (95% ДИ -0,32–2,13), p -value для эффекта 0,15, p -value для гетерогенности = 0,07, $I^2 = 42\%$, рисунок 5). Аналогичные результаты получены в когортах пациентов с остеосаркомой ($p = 0,31$) и саркомой Юинга ($p = 0,82$) (рисунок 5).

Таблица 1
Характеристика включенных в метаанализ исследований

Table 1
Characteristics of the studies included in the meta-analysis

№	Статья Source	Год Year	Дизайн Design	Период Time frame	Число пациентов Number of patients	Число исследований/ очагов Number of examinations/lesions	Тип опухоли Tumor type	Возраст, годы (медиана/среднее) Age, years (median/ mean)	Пол (М), % Gender (M), %
1	Newman [24]	2012	P R	2001–2011	63	63	Саркома Юинга Ewing sarcoma	14,9 (диапазон 3–56) 14,9 (range 3–56)	62
2	Byun [26]	2013	P R	2006–2011	206	833	Остеосаркома Osteosarcoma	15 (диапазон 4–71), 70,3% < 20 лет 15 (range 4–71), 70,3% < 20 years	61,7
3	Ulaner [20]	2014	P R	2004–2012	60	12	Саркома Юинга Ewing sarcoma	20 (диапазон 6–38) 20 (range 6–38)	Нет данных No data available
4	Quartuccio [23]	2015	P R	2002–2012	20	91 (10 для остеосаркомы) 91 (10 for osteosarcoma)	Остеосаркома Osteosarcoma	15,5	50
4	Quartuccio [23]	2015	P R	2002–2012	44	311 (91 для саркомы Юинга) 311 (91 for Ewing sarcoma)	Саркома Юинга Ewing sarcoma	14,7	45,5
5	Hurley [25]	2016	P R	2003–2012	39	40	Остеосаркома Osteosarcoma	12 (диапазон 5–19) 12 (range 5–19)	49
6	Ruggiero [22]	2018	P R	2010–2014	13	200	Саркома Юинга Ewing sarcoma	14 (диапазон 6–22) 14 (range 6–22)	61,5
7	Aryal [27]	2021	П Р	2018–2019	24	24	Остеосаркома Osteosarcoma	17 ± 7	18
7	Aryal [27]	2021	П Р	2018–2019	30	30	Саркома Юинга Ewing sarcoma	15 ± 8	20
8	Tal [21]	2021	P R	2008–2019	16	16	Остеосаркома Osteosarcoma	20,6 (диапазон 5–53) 20,6 (range 5–53)	63,6
8	Tal [21]	2021	P R	2008–2019	15	15	Саркома Юинга Ewing sarcoma	20,6 (диапазон 5–53) 20,6 (range 5–53)	63,6

Примечание. П – проспективное исследование; Р – ретроспективное исследование.
Notes. P – prospective study; R – retrospective study.

Рисунок 2

Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ (А) и СК (Б) в стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами

График отображает исследование, число истинно положительных (TP), ложноположительных (FP), ложноотрицательных (FN) и истинно отрицательных (TN) результатов, чувствительность и специфичность с ДИ. Синий квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой чувствительность или специфичность для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95%. Красный квадрат – это объединенный показатель чувствительности или специфичности для всех исследований, соответствующая горизонтальная линия – 95% ДИ

Figure 2

A forest plot and data from the meta-analysis of sensitivity and specificity of PET/CT (A) and bone scintigraphy (Б) in staging and restaging of patients with bone sarcomas

The graph shows each of the studies, the number of true positives (TP), false positives (FP), false negatives (FN) and true negatives (TN), sensitivity and specificity with confidence intervals (CI). The blue square depicts sensitivity and specificity for each study, and the horizontal line represents the corresponding 95% CI. The red square is the combined sensitivity or specificity for all the studies, the horizontal line is the corresponding 95% CI

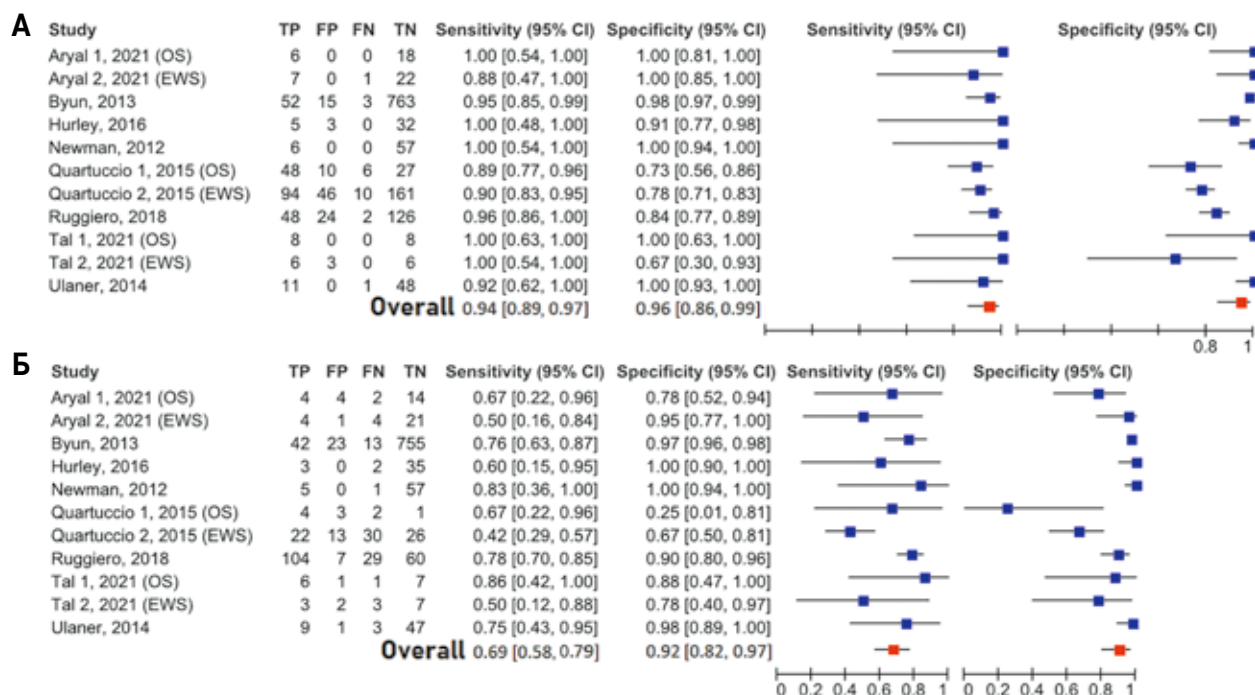


Рисунок 3

Сводные кривые SROC для ПЭТ/КТ (А) и СК (Б) в стадировании и рестадировании пациентов с различными типами костных сарком. График отображает исследование (круги, размер зависит от веса исследования – объема выборки), обобщенную SROC-кривую, оптимальную точку отсечения, а также 95% доверительную область и 95% область предсказания. Se – чувствительность, Sp – специфичность. Указан 95% ДИ для Se и Sp

Figure 3

Summary receiver operating characteristic (SROC) curves for PET/CT (A) and bone scintigraphy (Б) used for staging and restaging of patients with various types of bone sarcomas

The graph shows the studies (as circles, the size depends on the weight of the study (sample size)), the SROC curves, the optimal cut-off points, as well as the 95% confidence region and the 95% prediction region. Se is short for sensitivity, Sp – for specificity. The 95% CIs for Se and Sp are specified

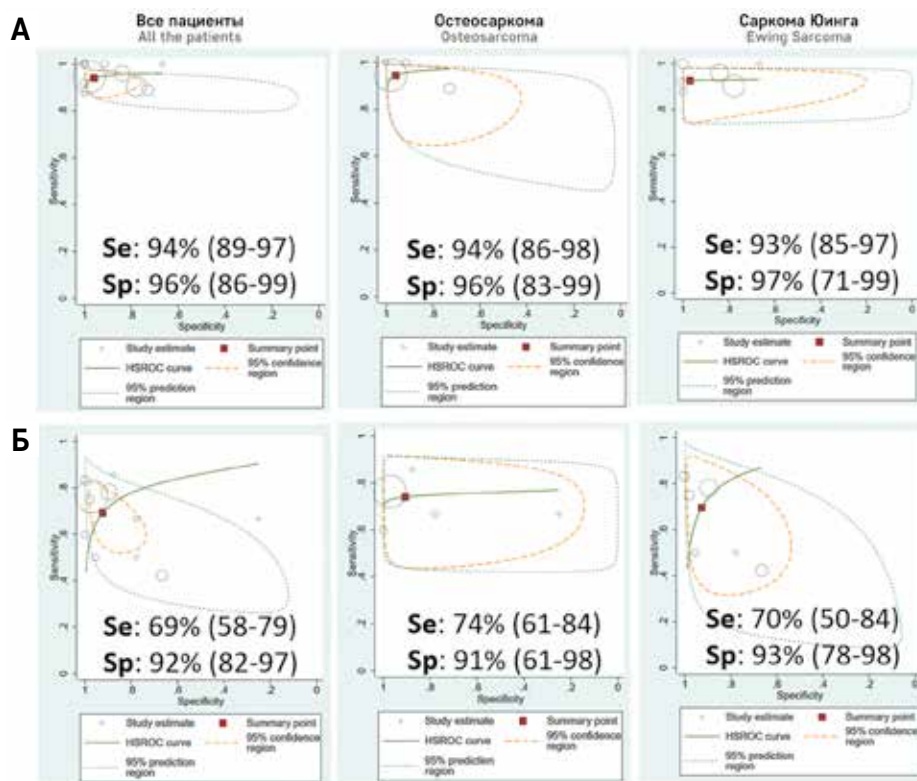


Рисунок 4

Диаграмма “forest plot” и данные метаанализа: сравнение чувствительности ПЭТ/КТ и СК в стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами

График отображает исследование, значение его чувствительности и стандартное отклонение (SD), размер выборки, вес исследования, разность средних и ее ДИ, *p*-значения. Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой разницу между чувствительностью 2 методов для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – ее 95% ДИ. Ромб – это объединенный показатель разности средних для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки, цвет квадратов и ромбов определяется группой пациентов (по типу опухоли). BS (bone scan) – СК

Figure 4

A forest plot and meta-analysis data: a comparison of sensitivity of PET/CT and BS in staging and restaging of patients with bone sarcomas

For each study, the graph shows its sensitivity value and standard deviation (SD), sample size, study weight, mean difference and its CI, *p*-values. Each square represents a difference in the sensitivity of the two methods in each study, and the horizontal line represents the corresponding 95% CI. Each diamond is the pooled mean difference for all the studies, and the horizontal line is the CI. The squares of different size reflect the weight of each study in the analysis based on sample size; the color of the squares and diamonds is determined by the patient group (by tumor type). BS – bone scan

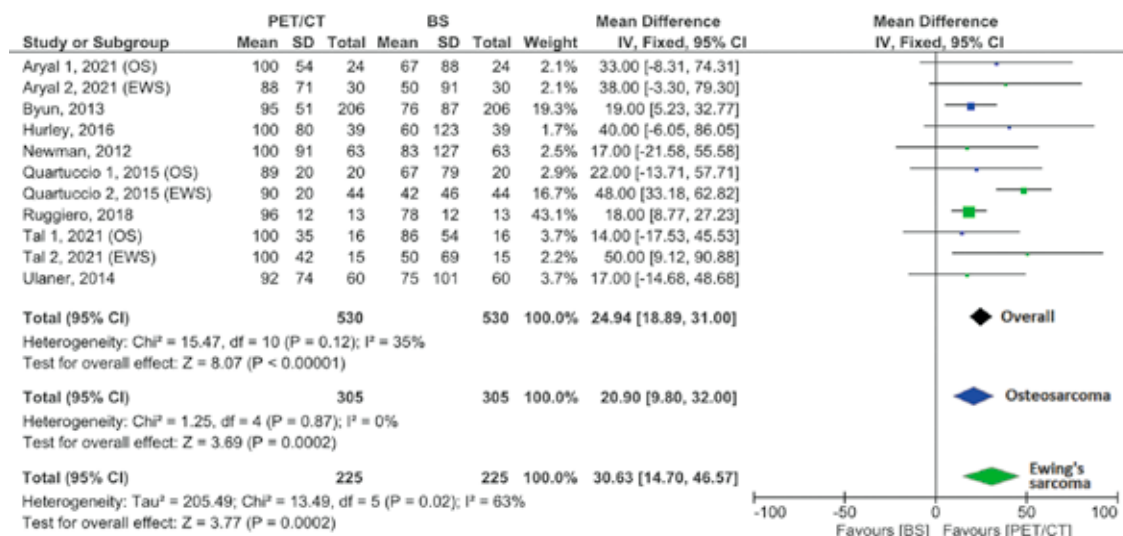


Рисунок 5

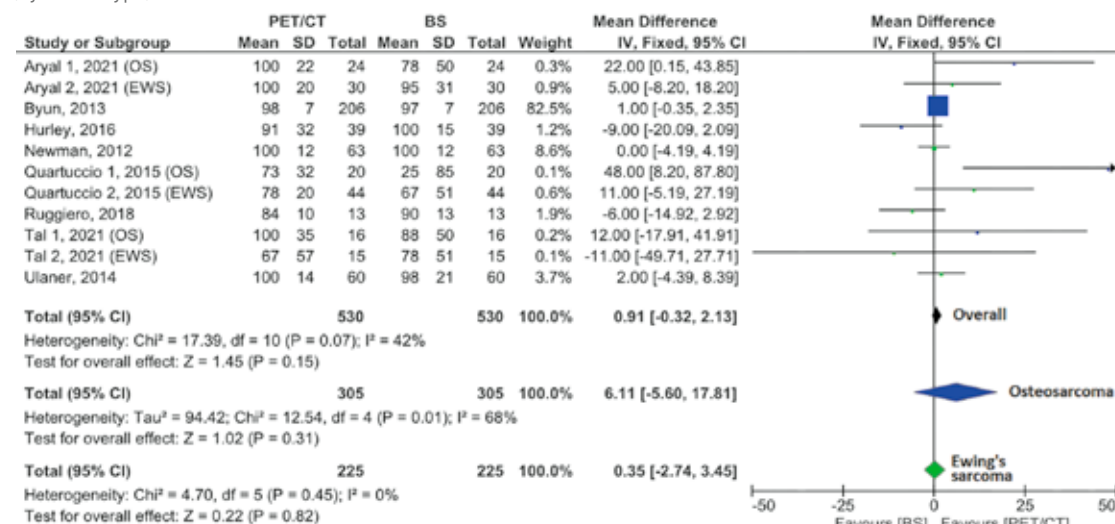
Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа: сравнение специфичности ПЭТ/КТ и СК в стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами

График отображает исследование, значение его специфичности и стандартное отклонение (SD), размер выборки, вес исследования, разность средних и ее ДИ, *p*-значения. Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой разницу между специфичностью 2 методов для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – ее 95% ДИ. Ромб – это объединенный показатель разности средних для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки, цвет квадратов и ромбов определяется группой пациентов (по типу опухоли)

Figure 5

A forest plot and meta-analysis data: a comparison of the specificity of PET/CT and BS in staging and restaging of patients with bone sarcomas

For each study, the graph shows its specificity value and standard deviation (SD), sample size, study weight, mean difference and its CI, *p*-values. Each square represents a difference in the specificity of the two methods in each study, and the horizontal line represents the corresponding 95% CI. Each diamond is the pooled mean difference for all the studies, and the horizontal line is the CI. The squares of different size reflect the weight of each study in the analysis based on sample size; the color of the squares and diamonds is determined by the patient group (by tumor type)



Оценка риска систематической ошибки и уровня доказательств

Три из 8 исследований были классифицированы как «имеющие серьезный риск» систематической ошибки [22–24] (таблица 2). Основные опасения вызывали следующие факторы: 1) отсутствие информации о числе врачей-радиологов, оценивающих исследование, об их ослеплении; 2) отсутствие данных о времени между ПЭТ/КТ и СК; 3) отсутствие данных о том, что являлось референтным стандартом.

Высокий уровень доказательств был получен только для утверждения о большей чувствительности ПЭТ/КТ при стадировании и рестадировании детей, подростков и молодых взрослых с остеосаркомами, уровни доказательств для остальных утверждений и причины снижения качества доказательств представлены в таблице 3.

Использование подхода GRADE для оценки качества доказательств является обязательным для всех новых систематических обзоров. Система GRADE оценивает качество доказательств для каждого выносимого положения в 4 градациях от высокого до очень низкого. Базовый уровень доказательств устанавливается на высоком или низком уровне в соответствии с рекомендациями. Этот базовый уровень может быть скорректирован (понижен или реже повышен) после рассмотрения 8 критериев оценки и вынесения суждения о качестве на их основе.

Домены, по которым уровень доказательств может быть снижен (на 1 или 2 уровня):

1) общая оценка риска систематической ошибки включенных исследований;

2) неоднородность (клинически разнородная группа пациентов, различные тактики ведения и т. д.; статистическая неоднородность);

3) несоответствие выборки заявленному положению (англ. indirectness). Этот параметр показывает, насколько хорошо исследования, включенные в обзор, отвечают на его вопрос;

4) неточность (оцениваются границы 95% ДИ и объемы выборок);

5) систематическая ошибка публикации.

Причины для повышения качества доказательств:

6) большая величина эффекта;

7) наличие зависимости доза–ответ;

8) влияние всех вероятных искажающих факторов будет заключаться в уменьшении эффекта (когда эффект наблюдается).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные систематический обзор и мета-анализ доступной литературы показали, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами (обобщенный показатель чувствительности 94%) на 25% превышает чувствительность СК (обобщенный показатель чувствительности 69%), разница составляет 20,9% для остеосарком (высокий уровень доказательств) и 30,6% для сарком Юинга (очень низкий уровень доказательств), $p < 0,001$. Также было обнаружено, что оба метода визуализации обладают сходными показателями специфичности (96% для ПЭТ/КТ и 92% для СК) (средний уровень доказательств), все $p > 0,05$.

Таблица 2

Анализ качества включенных в метаанализ исследований – оценка риска систематической ошибки (bias) по доменам с использованием инструмента QUADAS 2

Table 2

A quality analysis of the studies included in the meta-analysis – a risk of bias assessment across domains using the QUADAS-2 tool

Исследование Study	Risk of bias (QUADAS-2)					Общая оценка bias Overall risk of bias assessment	Applicability concerns (QUADAS-2)			
	P	I		R	FT		P	I		R
		CK BS	ПЭТ/КТ PET/CT					CK BS	ПЭТ/КТ PET/CT	
Aryal 2021	✓	✓	✓	✓	✓	Низкий Low	✓	✓	✓	✓
Byun 2013	✓	✓	✓	✓	?	Средний Average	✗	✓	✓	✓
Hurley 2016	✓	✓	✓	✓	✓	Низкий Low	✓	✓	✓	✓
Newman 2012	✓	✗	✗	✗	?	Высокий High	✗	✓	✓	✓
Quartuccio 2015	✓	?	?	✗	?	Высокий High	✓	✓	✓	✓
Ruggiero 2018	✓	✗	✗	✗	?	Высокий High	✓	✓	✓	✓
Tal 2021	✓	✓	✓	✓	✓	Низкий Low	✗	✓	✓	✓
Ulaner 2014	✓	✓	✓	✓	?	Средний Average	✗	✓	✓	✓

Примечание. P – отбор пациентов; I – метод исследования; R – референтный стандарт; FT – поток и сроки. ✓ – низкий риск; ✗ – высокий риск; ? – неясный риск.

Notes. P – patient selection; I – index test; R – reference standard; FT – flow & timing; ✓ – low risk; ✗ – high risk; ? – unclear risk.

Таблица 3
Оценка уровня доказательств (GRADE; пояснение в тексте)

Table 3
Evidence quality assessment (GRADE; explained in the text of the article)

Положение Statement	N	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Итог Certainty of evidence
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПЭТ/КТ обладает более высокой чувствительностью в сравнении с СК при костных саркомах у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 24,94 (95% ДИ 18,89–31,00) PET/CT has higher sensitivity than BS when applied in children, adolescents and young adults with bone sarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 24.94 (95% CI 18.89–31.00)	530 пациентов, 11 когорт 530 patients, 11 cohorts	Выражена (–1) Serious (–1)	Не выражена (0) Not serious (0)	Выражена (–1), так как проблемы с референсом (например, референт: ПЭТ + СК) Serious (–1) because of problems with the reference standard (e.g. reference standard: PET + BS)	Не выражена (0) Not serious (0)	Не выражена (0) Not serious (0)	Большая величина эффекта > 20% (+1) Large effect > 20% (+1)	⊕⊕⊕⊕ Средний Moderate
ПЭТ/КТ обладает более высокой чувствительностью в сравнении с СК при остеосаркомах у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 20,90 (95% ДИ 9,8–32,0) PET/CT has higher sensitivity than BS when applied in children, adolescents and young adults with osteosarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 20.90 (95% CI 9.8–32.0)	305 пациентов, 5 когорт 305 patients, 5 cohorts	Не выражена (0) Not serious (0)	Не выражена (0) Not serious (0)	Не выражена (0) Not serious (0)	Выражена (–1) – малое число пациентов (< 400) Serious (–1) – a small number of patients (< 400)	Не выражена (0) Not serious (0)	Большая величина эффекта > 20% (+1) Large effect > 20% (+1)	⊕⊕⊕⊕ Высокий High
ПЭТ/КТ обладает более высокой чувствительностью в сравнении с СК при саркомах Юинга у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 30,63 (95% ДИ 14,7–46,57) PET/CT has higher sensitivity than BS when applied in children, adolescents and young adults with Ewing sarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 30.63 (95% CI 14.7–46.57)	225 пациентов, 6 когорт 225 patients, 6 cohorts	Выражена (–1) Serious (–1)	Выражена (–1) – статистическая неоднородность Serious (–1) – statistical heterogeneity	Выражена (–1), так как проблемы с референсом (напр. референт: ПЭТ + СК) Serious (–1) because of problems with the reference standard (e.g. reference standard: PET + BS)	Выражена (–1) – малое число пациентов (< 400) Serious (–1) – a small number of patients (< 400)	Не выражена (0) Not serious (0)	Большая величина эффекта > 20% (+1) Large effect > 20% (+1)	⊕⊕⊕⊕ Очень низкий Very low
ПЭТ/КТ обладает равной специфичностью с СК при костных саркомах у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 0,91 (95% ДИ –0,32–2,13) PET/CT has the same specificity as BS when applied in children, adolescents and young adults with bone sarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 0.91 (95% CI: –0.32–2.13)	530 пациентов, 11 когорт 530 patients, 11 cohorts	Выражена (–1) Serious (–1)	Не выражена (0) Not serious (0)	Выражена (–1), так как проблемы с референсом (напр. референт: ПЭТ + СК) Serious (–1) because of problems with the reference standard (e.g. reference standard: PET + BS)	Не выражена (0) Not serious (0)	Не выражена (0) Not serious (0)	Нет No	⊕⊕⊕⊕ Средний Moderate
ПЭТ/КТ обладает равной специфичностью с СК при остеосаркомах у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 6,11 (95% ДИ –5,6–17,81) PET/CT has the same specificity as BS when applied in children, adolescents and young adults with osteosarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 6.11 (95% CI –5.6–17.81)	305 пациентов, 5 когорт 305 patients, 5 cohorts	Не выражена (0) Not serious (0)	Выражена (–1) – статистическая неоднородность Serious (–1) – statistical heterogeneity	Не выражена (0) Not serious (0)	Очень выражена (–2) – малое число пациентов (< 400) + верхняя граница 95% ДИ больше клинически значимого уровня в 5% Very serious (–2) – a small number of patients (< 400) + the upper limit of the 95% CI exceeds the clinical significance level of 5%	Не выражена (0) Not serious (0)	Нет No	⊕⊕⊕⊕ Очень низкий Very low

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПЭТ/КТ обладает равной специфичностью с СК при саркомах Юинга у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 0,35 (95% ДИ –2,74–3,45) PET/CT has the same specificity as BS when applied in children, adolescents and young adults with Ewing sarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 0.35 (95% CI –2.74–3.45)	225 пациентов, 6 когорт 225 patients, 6 cohorts	Выражена (–1) Serious (–1)	Не выражена (0) Not serious (0)	Выражена (–1), так как проблемы с референсом (напр. референт: ПЭТ + СК) Serious (–1) because of problems with the reference standard (e.g. reference standard: PET + BS)	Выражена (–1) – малое число пациентов (< 400) Serious (–1) – a small number of patients (< 400)	Не выражена (0) Not serious (0)	Нет No	⊕○○○ Очень низкий Very low

Примечание. Домены: D1 – общий риск систематической ошибки; D2 – клиническая и статистическая неоднородность (несогласованность); D3 – несоответствие выборки заявленному положению; D4 – неточность; D5 – систематическая ошибка публикации; D6 – повышение уровня доказательств. 0 – нет снижения уровня доказательств; –1 – снижение на 1 уровень; –2 – снижение на 2 уровня. Базовый уровень доказательств: высокий.
Notes. Domains: D1 – the overall risk of bias; D2 – clinical and statistical heterogeneity (inconsistency); D3 – indirectness; D4 – imprecision; D5 – publication bias; D6 – an upgrade of the certainty of evidence. 0 – no downgrading; –1 – a downgrade by 1 level; –2 – a downgrade by 2 levels. The baseline quality of evidence: high.

Обобщенные показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по данным мета-анализа Younis и соавт. (2020), для костных сарком (7 исследований, 486 пациентов) составили 87,2% (95% ДИ 78,1–94,8) и 71,4% (95% ДИ 58,3–82,6) соответственно [28]. В метаанализе Seth и соавт. (2022) (31 исследование, 759 пациентов) чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при саркомах Юинга составили 92,6% (95% ДИ 83,6–96,9) и 74,1% (95% ДИ 43,7–91,4) соответственно [29]. Показатели специфичности ПЭТ/КТ в нашем исследовании оказались выше, что может являться следствием выбора критериев включения (в нашей работе рассматривались только исследования с последовательным проведением ПЭТ/КТ и СК).

Попытки сравнения диагностических качеств ПЭТ/КТ, СК и методов структурной визуализации в выявлении костных метастазов предпринимались неоднократно. В своем метаанализе Yang и соавт. (2011) впервые обобщили результаты исследований, в которых сравнивались различные методы визуализации [30]. Было обнаружено, что ПЭТ/КТ (7 исследований) обладала большей диагностической точностью в сравнении с СК (48 исследований) в диагностике костных метастазов (чувствительность 93,7% против 86,0%; специфичность 97,4% против 81,4%). Показатели специфичности СК были хуже, чем у ПЭТ/КТ, однако следует отметить, что авторы провели обобщение данных исследований, в которых пациентам выполнялся только один из методов визуализации, в то же время в настоящей работе были отобраны только исследования, в которых в рамках одного дизайна одним и тем же пациентам выполнялись ПЭТ/КТ и СК, что позволило снизить влияние систематических ошибок.

Учитывая существенную разницу между показателями БСВ у пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга при локальной стадии и распространенном процессе (наличие метастатического поражения), правильное стадирование имеет огромное значение для правильного ведения таких паци-

ентов. Инициальная диагностика включает визуализацию первичной опухоли с помощью КТ или МРТ, бесконтрастную КТ грудной клетки для выявления метастазов в легких и планарную СК с бисфосфонатами, меченными $^{99\text{m}}\text{Tc}$, для оценки метастатического поражения костной ткани. В литературе все чаще показывают важную роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при стадировании и рестадировании, а именно преимущество ПЭТ/КТ перед другими методами исследования в диагностике метастатического поражения, включая поражение костей скелета. Безусловно, диагностическая чувствительность ПЭТ/КТ-исследований превосходит чувствительность СК, что является закономерным с точки зрения технических особенностей данных методов. Однако из-за небольшого количества исследований, малого числа детей, включенных в исследования обобщенного анализа пациентов детского возраста и взрослых, сравнения различных методов визуализации публикуемые результаты с оценкой роли ПЭТ/КТ и СК у пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга ограничены, а иногда и несколько противоречивы. Так, до сих пор существует значительная неопределенность в отношении выбора наилучшего метода визуализации для обнаружения метастатического поражения костей скелета.

В нашем исследовании мы проанализировали большое число пациентов, которым последовательно проводились ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК. Полученные результаты демонстрируют, что чувствительность ПЭТ/КТ при стадировании и рестадировании у пациентов с костными саркомами превышала чувствительность СК на 20,9% при остеосаркоме и на 30,6% при саркоме Юинга. Неоднозначными же представляются высокие значения специфичности планарной сцинтиграфии, сравнимые с ПЭТ/КТ, с учетом множества неметастатических причин появления очагового накопления радиофармацевтического лекарственного препарата при СК, таких как травмы, воспаление (как асептическое, так и инфекционное), доброкачественные новообразования, физиологические особенности детского возраста, такие как

синдром Ван Нека–Одельберга, и отсутствия возможности достоверной анатомической визуализации при планарной сцинтиграфии (без однофотонной эмиссионной КТ/КТ), что в ряде случаев приводит к невозможности дифференцировать неметастатическое и метастатическое поражение при сцинтиграфии.

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, несколько работ, включенных в метаанализ, имели высокий риск систематической ошибки, тем не менее качество доказательств относительно более высокой чувствительности ПЭТ/КТ при остеосаркомах было высоким. Во-вторых, в некоторых исследованиях данные были представлены только в формате “lesion-based” или “examination-based analysis”. В-третьих, пациенты в исследованиях, включенных в анализ, были неоднородны – средний возраст варьировал от 12 до 20 лет, и мы не смогли провести подгрупповой анализ в различных возрастных группах по причине ограниченного числа педиатрических пациентов и смешанного характера групп. Еще одним ограничением исследования является включение работ с различным дизайном.

Основным преимуществом этого исследования является большое число включенных пациентов ($n = 530$), которым последовательно проводились ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК. Последнее означает, что в большинстве работ врачи-радиологи независимо оценивали результаты исследований или были ослеплены относительно результатов других исследований у данного пациента, использовались одни и те же ПЭТ-сканеры и гамма-камеры, а в качестве референтного стандарта применялись методы структурной визуализации и результаты гистологического исследования.

Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы получить доказательства более высокого уровня относительно сравнительной диагностической эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК при стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами различных возрастных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературы с метаанализом показал, что чувствительность ПЭТ/КТ превышает таковую при СК на 25%. Учитывая полученные результаты метаанализа, будущие клинические исследования у детей с костными саркомами должны быть направлены на дальнейший набор данных по определению диагностической роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК как для детей с остеосаркомой, так и детей с саркомой Юинга для определения четких показаний и выбора наилучшего метода визуализации метастатического поражения костей скелета в целях разработки оптимального диагностического протокола.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Yadgarov M.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

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

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

Dunaikin M.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9830-5686>

Likar Yu.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73 (1): 17–48.
2. Шалыга И.Ф., Ачинович С.Л., Козловская Т.В., Мартемьянова Л.А., Турченко С.Ю., Авижец Ю.Н. Саркома Юинга. Проблемы здоровья и экологии 2018; 1 (55): 101–5.
3. [Electronic resource] Soft Tissue Cancer – Cancer Stat Facts. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/soft.html> (accessed June 14, 2023).
4. Anninga J.K., Gelderblom H., Fiocco M., Kroep J.R., Taminiau A.H.M., Hogendoorn P.C.W., Egeler M.R. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: Where do we stand? *Eur J Cancer* 2011; 47 (16): 2431–45.
5. Kaste S.C., Pratt C.B., Cain A.M., Jones-Wallace D.J., Rao B.N. Metastases detected at the time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis: Imaging features. *Cancer* 1999; 86 (8): 160–8.
6. Esiashvili N., Goodman M., Marcus R.B. Changes in incidence and survival of ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance epidemiology and end results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30 (6): 425–30.
7. Luetke A., Meyers P.A., Lewis I., Juergens H. Osteosarcoma treatment—where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (4): 523–32.
8. Ferrari S., Mercuri M., Bacci G., Bielack S.S., Jürgens H. Comment on “prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols”. *J Clin Oncol* 2002; 20 (12): 2910–1.

9. Meyers P.A., Heller G., Healey J., Huvos A., Lane J., Marcove R., et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The memorial sloan-kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10 (1): 5–15.
10. Ferrari S., Bacci G., Picci P., Mercuri M., Briccoli A., Pinto D., et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8 (8): 765–71.
11. Kempf-Bielack B., Bielack S.S., Jürgens H., Branschke D., Berdel W.E., Exner G.U., et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: An analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005; 23 (3): 559–68.
12. Goorin A.M., Harris M.B., Bernstein M., Ferguson W., Devidas M., Siegal G.P., et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002; 20 (2): 426–33.
13. Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J.H., Pritchard D.J., et al. Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. *N Engl J Med* 2003; 348 (8): 694–701.
14. Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S., Pawel B.R., Grier H.E., et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized ewing sarcoma: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012; 30 (33): 4148–54.
15. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006–12.
16. Whiting P.F., Rutjes A.W.S., Westwood M.E., Mallett S., Deeks J.J., Reitsma J.B., et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155 (8): 529–36.
17. Egger M., Smith G.D., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315 (7109): 629–34.
18. Brozek J.L., Akl E.A., Jaeschke R., Lang D.M., Bossuyt P., Glasziou P., et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. the GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009; 64 (8): 1109–16.
19. Foroutan F., Guyatt G., Zuk V., Vandvik P.O., Alba A.C., Mustafa R., et al. GRADE Guidelines 28: Use of GRADE for the assessment of evidence about prognostic factors: rating certainty in identification of groups of patients with different absolute risks. *J Clin Epidemiol* 2020; 121: 62–70.
20. Ulaner G.A., Magnan H., Healey J.H., Weber W.A., Meyers P.A. Is methylene diphosphonate bone scan necessary for initial staging of Ewing sarcoma if 18F-FDG PET/CT is performed? *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202 (4): 859–67.
21. Tal A.L., Doshi H., Parkar F., Abraham T., Love C., Ye K., et al. The Utility of 18FDG PET/CT Versus Bone Scan for Identification of Bone Metastases in a Pediatric Sarcoma Population and a Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021; 43 (2): 52–8.
22. Ruggiero A., Lanni V., Librizzi A., Maurizi P., Attinà G., Mastrangelo S., et al. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in the Staging and Assessment of Response to Chemotherapy in Children With Ewing Sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40 (4): 277–84.
23. Quartuccio N., Fox J., Kuk D., Wexler L.H., Baldari S., Cistaro A., Schöder H., et al. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204 (1): 153–60.
24. Newman E.N., Jones R.L., Hawkins D.S. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (7): 1113–7.
25. Hurley C., McCarville M.B., Shulkin B.L., Mao S., Wu J., Navid F., et al. Comparison of (18)F-FDG-PET-CT and Bone Scintigraphy for Evaluation of Osseous Metastases in Newly Diagnosed and Recurrent Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (8): 1381–6.
26. Byun B.H., Kong C.B., Lim I., Kim B. I., Woon Choi C., Seok Song W., et al. Comparison of (18) F-FDG PET/CT and (99 m)Tc-MDP bone scintigraphy for detection of bone metastasis in osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 2013; 42 (12): 1673–81.
27. Aryal A., Kumar V.S., Shamim S.A., Gamanagatti S., Khan S.A. What Is the Comparative Ability of 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MDP Skeletal Scintigraphy, and Whole-body MRI as a Staging Investigation to Detect Skeletal Metastases in Patients with Osteosarcoma and Ewing Sarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2021; 479 (8): 1768–79.
28. Younis M.H., Abu-Hijleh H.A., Aldahamsheh O.O., Abualruz A., Thalib L. Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Primary Bone and Soft Tissue Sarcomas by 18F-FDG-PET. *Med Princ Pract* 2020; 29 (5): 465–72.
29. Seth N., Seth I., Bulloch G., Hang Yue Siu A., Guo A., Chatterjee R., et al. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT as a diagnostic method for Ewing sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69 (3): e29415.
30. Yang H.L., Liu T., Wang X.M., Xu Y., Deng S.M. Diagnosis of bone metastases: A meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 2011; 21 (12): 2604–17.