

Сравнение сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом у пациентов с опухолями нейрогенной природы

Е.А. Николаева¹, А.С. Крылов¹, С.М. Каспшик¹, М.О. Гончаров¹, С.Н. Прохоров¹, А.Д. Рыжков^{1,2},
А.И. Пронин¹, А.П. Казанцев¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Александр Сергеевич Крылов krilovas@rambler.ru

Введение. Нейробластома (НБ) — наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей, она занимает 3-е место в структуре детской онкопатологии, а в структуре младенческого рака занимает 1-е место. У детей старше 1 года более чем в 50 % случаев выявляются 3-я или 4-я стадии заболевания. В 60 % наблюдений у пациентов с 4-й стадией диагностируется поражение костного мозга и/или костей. Данная группа пациентов отличается одним из самых низких показателей выживаемости в онкопедиатрии. Для осуществления первичного стадирования, оценки эффективности проводимой терапии, мониторинга и с тераностической целью чаще всего используют сцинтиграфию с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (МЙБГ). Также существуют исследования, демонстрирующие диагностическую эффективность радионуклидных исследований НБ с аналогами соматостатина, к которым относится $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 2 диагностических радиофармацевтических лекарственных препарата (РФЛП) — наиболее часто используемый для диагностики НБ «эталонный» ^{123}I -МЙБГ и потенциально пригодный, но не применяемый $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид.

Цель исследования — определение возможности применения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротида в качестве диагностического РФЛП при нейрогенных опухолях у детей и сравнение диагностических возможностей сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с морфологически верифицированным диагнозом до начала лечения — 7 пациентов с диагнозом НБ и 1 — с диагнозом параганглиома. Всем больным последовательно были выполнены 2 сцинтиграфических исследования с ^{123}I -МЙБГ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом с минимально возможным промежутком времени между ними (2–6 дней), последовательность не имела значения. Проводилась количественная оценка уровней накопления обоих РФЛП с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с рентгеновской спиральной компьютерной томографией.

Результаты. По сравнению с ^{123}I -МЙБГ сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом позволила визуализировать первичную опухоль у 7 из 8 пациентов, в то время как все метастазы лишь у 1 из 3 больных.

Заключение. В нашем исследовании впервые сравнивались между собой ^{123}I -МЙБГ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид в диагностике детских нейрогенных опухолей до начала лечения. Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом оказалась применима для диагностики нейрогенных опухолей, однако малая выборка пациентов не позволяет определить диагностическую эффективность метода и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: нейробластома, сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с рентгеновской спиральной компьютерной томографией, метайодбензилгуанидин, тектротид, аналоги соматостатина

Для цитирования: Николаева Е.А., Крылов А.С., Каспшик С.М., Гончаров М.О., Прохоров С.Н., Рыжков А.Д., Пронин А.И., Казанцев А.П., Варфоломеева С.Р. Сравнение сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом у пациентов с опухолями нейрогенной природы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(1):36–43.

Информация об авторах

Е.А. Николаева: аспирант, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nikola1901@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>

А.С. Крылов: к.м.н., доцент, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683, ScopusID: 57192816516

С.М. Каспшик: врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.kaspshik@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

М.О. Гончаров: врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: m.goncharov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1861-7813>

С.Н. Прохоров: врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; <https://orcid.org/0000-0002-8668-0945>

А.Д. Рыжков: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: adryzhkov60@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>

А.И. Пронин: к.м.н., доцент, руководитель отдела радионуклидной диагностики и терапии, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 2 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.pronin@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий хирургическим отделением с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Е.А. Николаева, А.С. Крылов, С.М. Каспшик, С.Н. Прохоров: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

М.О. Гончаров, А.Д. Рыжков, А.И. Пронин, А.П. Казанцев, С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Comparison of scintigraphy with ^{123}I -MIBG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde in patients with tumors of a neurogenic nature

E.A. Nikolaeva¹, A.S. Krylov¹, S.M. Kasprshyk¹, M.O. Goncharov¹, S.N. Prokhorov¹, A.D. Ryzhkov^{1,2}, A.I. Pronin¹,
A.P. Kazantsev¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Introduction. Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor in children; it ranks third in the structure of childhood oncopathology, and in the structure of infant cancer up to 1 year of age, it ranks first. In children over 1 year of age, stages 3–4 are detected in more than 50 % of cases. In 60 % of cases, patients with stage 4 are diagnosed with bone marrow and/or bone involvement. This group of patients has one of the lowest survival rates in oncopediatrics. To carry out primary staging, assess the effectiveness of therapy, monitoring and for theranostic purposes, scintigraphy with ^{123}I -MIBG is most often used. There are also studies demonstrating the diagnostic effectiveness of radionuclide studies of NB with somatostatin analogues, which include $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde. Currently, two diagnostic radiopharmaceuticals are registered in the Russian Federation: the “reference” ^{123}I -MIBG, the most commonly used for diagnosing NB, and the potentially useful, but not used $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde.

Purpose of the study – to determine the possibility of using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde as a diagnostic radiopharmaceutical for neurogenic tumors in children and compare the diagnostic capabilities of scintigraphy with ^{123}I -MIBG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde.

Materials and methods. The study included patients with a morphologically verified diagnosis before treatment: 7 patients diagnosed with NB and 1 with a diagnosis of paraganglioma. All patients underwent two consecutive scintigraphic studies: with ^{123}I -MIBG and with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde with the minimum possible time interval between them (2–6 days), the sequence did not matter. A quantitative assessment of the accumulation levels of both radiopharmaceuticals was carried out using the SPECT/CT method.

Results. Compared with ^{123}I -MIBG, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde scintigraphy allowed visualization of the primary tumor in 7 out of 8 patients, while all metastases were visible in only 1 out of 3 patients.

Conclusion. Our study was the first to compare ^{123}I -MIBG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde in the diagnosis of childhood neurogenic tumors before treatment. Scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde turned out to be applicable for the diagnosis of neurogenic tumors, however, a small sample of patients does not allow us to determine the diagnostic effectiveness and requires further study.

Key words: neuroblastoma, scintigraphy, single photon emission computed tomography, metaiodobenzylguanidine, tetrotyde, somatostatin analogues

For citation: Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Kasprshyk S.M., Goncharov M.O., Prokhorov S.N., Ryzhkov A.D., Pronin A.I., Kazantsev A.P., Varfolomeeva S.R. Comparison of scintigraphy with ^{123}I -MIBG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde in patients with tumors of a neurogenic nature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(1):36–43.

Information about the authors

E.A. Nikolaeva: Graduate Student, Radiologist Department of Radionuclide Diagnostics No. 1 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikola1901@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>

A.S. Krylov: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Radionuclide Diagnostics No. 1 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-code: 4254-3930, AuthorID: 723683, ScopusID: 57192816516

S.M. Kasprshyk: Radiologist Department of Radionuclide Diagnostics No. 1 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.kasprshyk@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

M.O. Goncharov: Radiologist Department of Radionuclide Diagnostics No. 1 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: m.goncharov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1861-7813>

S.N. Prokhorov: Radiologist Department of Radionuclide Diagnostics No. 1 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8668-0945>

A.D. Ryzhkov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Radiologist Department of Radionuclide Diagnostics No. 1 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: adryzhkov60@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>

A.I. Pronin: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy, Head of the Department of Radionuclide Diagnostics No. 2 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.pronin@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department with Chemotherapy (Young Children) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contributions

E.A. Nikolaeva, A.S. Krylov, S.M. Kasprshyk, S.N. Prokhorov: article design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

M.O. Goncharov, A.D. Ryzhkov, A.I. Pronin, A.P. Kazantsev, S.R. Varfolomeeva: article design development, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Согласие пациентов на публикацию. От всех пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение. / **Patient's consent for publication.** Written consent was received from all patients for the processing of personal data, diagnostic examination and treatment.

Введение

Нейрогенные опухоли представляют собой различные по структуре новообразования, возникающие из элементов нервной ткани. Детские нейрогенные опухоли включают нейробластомы (НБ), ганглио-нейробластомы, ганглионевромы, каждая из которых имеет различный прогноз [1]. НБ — самая частая детская экстракраниальная солидная опухоль, которая занимает 3-е место в структуре детской онкопатологии: средний возраст на момент постановки диагноза составляет 2–3 года, а в структуре младенческого рака НБ занимает 1-е место (28 %), опережая лейкозы (17 %) [2]. У детей старше 1 года более чем в 50 % случаев диагностируются 3–4-я стадии заболевания. В 60 % наблюдений у пациентов с 4-й стадией определяется поражение костного мозга и/или костей [3].

Современная диагностика нейрогенных опухолей базируется на инструментальных методах (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ядерная медицина), лабораторных анализах (NSE — нейронспецифическая енолаза), морфологической верификации и генетических исследованиях (определение экспрессии онкогена *N-тус*, генов семейства *TRK*, делеции 1-й хромосомы, плоидности ДНК в клетках опухоли и т. д.) [4]. Среди инструментальных методов диагностики важная роль отводится ядерной медицине, при этом с момента открытия и по настоящее время используется сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) [5]. Это исследование не потеряло своей актуальности, позволяя осуществлять первичное стадирование, оценку эффективности проводимой терапии, применяется для мониторинга и в тераностических целях при планировании радионуклидной терапии (РНТ) с ^{131}I -МЙБГ.

МЙБГ имеет сходную структуру с норадреналином. Препарат не оказывает фармакологического действия на активность симпатической нервной системы и не вызывает гемодинамического эффекта. После внутривенного введения через 24 ч его максимальная концентрация наблюдается в печени, сердце, слюнных железах, легких. Выводится почками преимущественно в неизмененном виде [6, 7].

Биологические свойства этой молекулы обуславливают высокую диагностическую эффективность в выявлении первичного очага и опухолевых метастазов.

МЙБГ метят радионуклидами йода, чаще всего ^{123}I , а сканирование проводят с помощью гамма-камер. Мечение молекулы МЙБГ возможно и ^{131}I , что ранее широко использовалось для диагностики, а сейчас этот радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) применяют для системной РНТ. В настоящее время сообщается о новых позитрон-излучающих РФЛП для диагностики НБ, таких как ^{124}I -МЙБГ, ^{18}F -метафторбензилгуанидин, ^{18}F -фторпропилбензилгуанидин, которые обладают преимуществами перед ^{123}I -МЙБГ, но являются в большей степени экспериментальными препаратами [8–10].

В 10 % наблюдений встречаются так называемые МЙБГ-негативные НБ, не накапливающие РФЛП. В этих случаях для визуализации НБ рекомендовано проведение позитронно-эмиссионной томографии и рентгеновской спиральной компьютерной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ). Также может выполняться ПЭТ/КТ с ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga -DOTA-TATE [11, 12]. Клетки НБ в большинстве случаев экспрессируют на своей поверхности рецепторы соматостатина (SSTR) 2-го подтипа, что открывает новые возможности для диагностики и терапии. Мечение аналогов соматостатина возможно различными радионуклидами (^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga).

Было установлено, что антиген GD2 экспрессируется на клеточной поверхности опухолевых клеток НБ, и на основании этого была введена в практику иммунотерапия моноклональными антителами (МАТ) против GD2 [13, 14]. Проводятся эксперименты с РФЛП на основе МАТ, нацеленных на GD2-рецепторы, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{68}Ga с диагностической целью и ^{188}Re , ^{225}Ac , ^{177}Lu — с терапевтической.

Таким образом, все РФЛП для диагностики нейрогенных опухолей можно условно разделить на 2 группы — метаболические и рецепторные. Разнообразие РФЛП с различными механизмами их накопления опухолью дает основу для многочисленных исследований, сравнивающих их диагностическую эффективность между собой и в первую очередь с «эталонным» ^{123}I -МЙБГ [8–13, 15].

В 2005 г. в Европейском Союзе был зарегистрирован препарат $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotide (Тектротид, Polatom), который показал хорошие результаты в диагностике нейроэндокринных опухолей [16]. Он используется для диагностики опухолей с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов преимущественно 2-го и в меньшей степени 3-го и 5-го подтипов. Рецепторы соматостатина экспрессируются в 77–89 % случаев клетками НБ, как показывают иммуногистохимические исследования (ИГХ) [17]. Тектротид, разработанный в качестве доступного альтернативного метода молекулярной визуализации рецепторов соматостатина, был зарегистрирован в нашей стране только в 2019 г. В настоящий момент в России присутствуют 2 коммерчески доступных диагностических РФЛП: наиболее часто используемый «эталонный» ^{123}I -МЙБГ и потенциально пригодный для диагностики НБ — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид.

В действующих европейских клинических рекомендациях по ядерной медицине для диагностики НБ рекомендовано сканирование с МЙБГ-содержащими РФЛП [11]. При МЙБГ-негативных НБ, а также для комплексной оценки — ПЭТ/КТ с ФДГ и аналогами соматостатина. В российских клинических рекомендациях в части ядерной медицины предписано проведение сканирования с ^{123}I -МЙБГ и только в случае МЙБГ-негативной НБ — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [18]. Исследования с другими диагностическими РФЛП, в том числе с аналогами соматостатина, при НБ не рассматриваются.

Несмотря на то, что возможности обоих РФЛП были изучены по отдельности, в зарубежной литературе мало информации об их сравнении в диагностике детской НБ. В отечественной практике исследования с ^{99m}Tc -тектротидом для диагностики НБ не проводились, также отсутствует информация о сравнении диагностических возможностей этих двух РФЛП.

Цель исследования — определение возможности применения ^{99m}Tc -тектротида в качестве диагностического РФЛП при нейрогенных опухолях у детей и сравнение диагностических возможностей сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и ^{99m}Tc -тектротидом.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с морфологически верифицированным диагнозом до начала лечения. В исследуемую группу вошли 8 детей, которым последовательно были выполнены 2 сцинтиграфические исследования с ^{123}I -МЙБГ и с ^{99m}Tc -тектротидом с минимально возможным интервалом между ними (2–6 дней), последовательность не имела значения. Из общего числа пациентов 1 был включен в исследование до получения морфологической верификации, так как клинико-рентгенологическая картина заболевания имитировала НБ. Уже после обследования были получены результаты гистологического исследования — злокачественная парагангиома. Таким образом, в исследование были включены 7 пациентов с диагнозом НБ и 1 — с диагнозом парагангиома. План исследования был полностью разъяснен законным представителям больных, от всех было получено письменное информированное согласие. Был заполнен опросный лист, включающий демографические характеристики пациента, состояние здоровья, течение заболевания, получаемые лекарственные препараты, результаты визуализирующих исследований и биохимические показатели крови.

Исследования с обоими РФЛП проводились в 2 этапа: планарное в режиме «все тело» и с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с рентгеновской спиральной компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) от макушки до проксимальных отделов бедер с использованием томографа GE Discovery 670 DR. Применялся низкодозный протокол КТ без контрастного усиления для коррекции аттенуации и анатомического картирования. Эффективная доза рассчитывалась согласно МУ 2.6.1.3151-13 и составляла 1,6–2,0 ($\text{Me} = 1,7$) мЗв.

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом

РФЛП готовили и вводили согласно инструкции. Готовый РФЛП вводили внутривенно из расчета 5 МБк/кг. Специальной подготовки перед исследованием не требовалось. Через 2 ч после введения РФЛП были получены первые планарные изображения всего тела в передней и задней проекциях. Дополнительную визуализацию выполняли методом ОФЭКТ/КТ сразу после планарного исследования (3° , 10 с/кадр, 128×128). Эффективная доза от РФЛП составляла 0,7–1,4 ($\text{Me} = 1,2$) мЗв.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ

РФЛП готовили и вводили согласно инструкции. Готовый РФЛП ^{123}I -МЙБГ вводили из расчета 5 МБк/кг. Подготовка за сутки до исследования (необходима для блокирования щитовидной железы): 1 капля 1 % раствора Люголя на 1 кг массы тела за 3 приема (не больше 40 кап/сут). Через 24 ч после введения РФЛП были получены планарные изображения всего тела в передней и задней проекциях и ОФЭКТ/КТ (3° , 20 с/кадр, 128×128). Эффективная доза от РФЛП составляла 2,7–5,8 ($\text{Me} = 5,1$) мЗв.

Обработка изображений

Построение изображений выполнялось на рабочей станции Xeleris 4.1 (GE). Планарные изображения оценивались качественно: характер распределения РФЛП, наличие и количество патологических очагов гипераккумуляции РФЛП. Совмещенные срезы ОФЭКТ/КТ использовались для оценки стандартизированного уровня накопления (SUV_{bw}) регионов интереса. Оценивались максимальные значения данного параметра в патологическом очаге. Области интереса выбирались в ткани новообразования и в паренхиме печени, которая является крупным органом физиологической гипераккумуляции обоих РФЛП, что использовалось для сравнительной оценки количественных показателей РФЛП.

Возможности статистической обработки были ограничены малым числом исследованных пациентов. Измеренные показатели SUV для разных РФЛП не могли сравниваться между собой из-за разницы их физических характеристик.

Результаты

Общее число больных — 8: 6 мальчиков и 2 девочки, возраст от 10 месяцев до 9 лет (медиана возраста — 5 лет) с гистологически подтвержденным диагнозом. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Анализ полученных результатов исследования проводился независимо двумя опытными врачами-радиологами и врачом-рентгенологом. На 1-м этапе анализировались планарные изображения с ^{123}I -МЙБГ и ^{99m}Tc -тектротидом. Очаги поглощения за исключением очагов физиологического накопления интерпретировались как патологические. После планарных сцинтиграмм оценивались результаты ОФЭКТ/КТ, что позволяло четко определить анатомические ориентиры опухолевых очагов и количественно оценивать уровень накопления РФЛП в них. Поскольку напрямую сравнивать показатели SUV для разных РФЛП не представляется возможным по техническим причинам (для разных радионуклидов чувствительность гамма-камеры отличается), SUV_{max} в новообразовании количественно сравнивался с SUV_{max} в паренхиме печени как в органе физиологической гипераккумуляции обоих препаратов (табл. 2). В случае ее метастатического поражения зона интереса выбиралась в интактной области.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

№	Пол Gender	Возраст, годы Age, years	Гистологический диагноз Histological diagnosis	Наличие метастазов MTS
1	Девочка Female	4	Смешанная ганглионейробластома заднего средостения слева Mixed ganglioneuroblastoma of the posterior mediastinum on the left	Нет No
2	Девочка Female	5	Низкодифференцированная НБ левого надпочечника Poorly differentiated NB of the left adrenal gland	Нет No
3	Мальчик Male	1	Недифференцированная НБ забрюшинного пространства слева Undifferentiated NB of the retroperitoneum on the left	Нет No
4	Мальчик Male	9	Злокачественная параганглиома Malignant paraganglioma	В костях To bones
5	Мальчик Male	3	НБ левого надпочечника NB of the left adrenal gland	В костях, печени, лимфатических узлах (ЛУ) To bones, liver, lymph nodes
6	Мальчик Male	0,9	НБ левого надпочечника NB of the left adrenal gland	Нет No
7	Мальчик Male	2	Дифференцированная НБ забрюшинного пространства слева Differentiated NB of the retroperitoneal space on the left	Нет No
8	Мальчик Male	3	Недифференцированная НБ малого таза Undifferentiated NB of the pelvis	В костях To bones

Таблица 2. Количественная оценка уровня аккумуляции РФЛП в первичной опухоли и печени

Table 2. Quantitative assessment of the level of radiopharmaceutical accumulation in the primary tumor and liver

№	Размер первичной опухоли, мм Primary tumor size, mm	^{99m} Tc-тектротид ^{99m} Tc-tectrotyde			¹²³ I-МЙБГ ¹²³ I-MIBG		
		первичная опухоль (SUVmax) primary tumor (SUVmax)	печень (SUVmax) liver (SUVmax)	отношение опухоли/печень tumor/liver ratio	первичная опухоль (SUVmax) primary tumor (SUVmax)	печень (SUVmax) liver (SUVmax)	отношение опухоли/печень tumor/liver ratio
1	50 × 41 × 54	7,5	7,7	1,0	5,5	6,4	0,9
2	75 × 98 × 98	27,5	3,3	8,3	14,7	4,6	3,2
3	61 × 48 × 66	19,9	5,7	3,5	9,9	4,6	2,2
4	45 × 30 × 86	14,1	12,4	1,1	19,1	1,5	12,7
5	72 × 41 × 57	—	4,4	—	12,7	2,8	4,5
6	40 × 30 × 34	34,9	2,6	13,4	8,9	5,0	1,8
7	67 × 36 × 29	4,0	4,2	1,0	17,2	3,2	5,4
8	53 × 34 × 49	6,8	4,4	1,5	5,1	2,5	2,0

При сравнении отношения опухоль/печень ¹²³I-МЙБГ в 6 из 8 случаев превышал уровень накопления в печени более чем в 2 раза, а ^{99m}Tc-тектротид только в 3 из 8 (рис. 1).

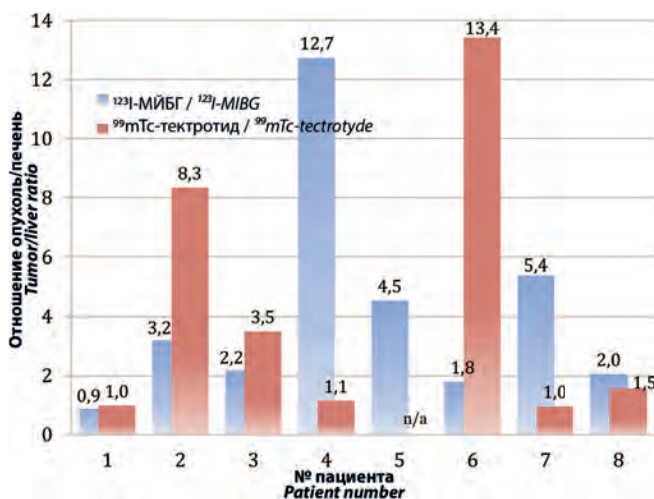


Рис. 1. Отношение уровня накопления РФЛП опухоль/печень для 8 пациентов

Fig. 1. Tumor/liver radiopharmaceutical accumulation level ratio for 8 patients

При сравнении ¹²³I-МЙБГ и ^{99m}Tc-тектротид продемонстрировали схожие результаты в выявлении первичной опухоли, при этом 7 парных исследований были идентичны друг другу. В 1 случае была выявлена соматостатин-негативная, МЙБГ-позитивная опухоль.

Из 8 пациентов у 5 была локализованная опухоль без метастазов, у 3 — метастатическая болезнь: у 2 — метастазы только в костях, у 1 — в костях, ЛУ и печени (множественное, очаговое поражение). У пациента с соматостатин-негативной первичной опухолью метастазы в печени, большая часть метастазов в костях и ЛУ также не накапливали ^{99m}Tc-тектротид. Еще у 1 пациента ^{99m}Tc-тектротид не позволил выявить метастазы в костях, но накапливался в первичной опухоли. Данные представлены в табл. 3.

Для наглядности далее продемонстрированы репрезентативные результаты парных исследований с ¹²³I-МЙБГ и ^{99m}Tc-тектротидом (рис. 2–5).

Обсуждение

Согласно обобщенному опыту, ¹²³I-МЙБГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью и является незаменимым диагностическим инстру-

Таблица 3. Количественная оценка уровня аккумуляции РФЛП опухолевыми метастазами и печенью

Table 3. Quantitative assessment of the level of accumulation of radiopharmaceuticals in tumor metastases and liver

№	^{99m} Tc-тектротил ^{99m} Tc-tectrotyde				¹²³ I-МЙБГ ¹²³ I-MIBG			
	метастазы MTS	количество выявленных очагов number of identified lesions	SUV max	отношение опухоль/печень tumor/liver ratio	метастазы MTS	количество выявленных очагов number of identified lesions	SUV max	отношение опухоль/печень tumor/liver ratio
1	ЛУ Lymph nodes	1/3	1,7	0,4	ЛУ Lymph nodes	3/3	13	4,6
	Кости, множественные Bones, multiple	Единичные In single	9,2	2,1	Кости, множественные Bones, multiple	Все All	8,8	3,1
	Печень Liver	—	—	—	Печень Liver	Все All	14	5,0
2	Кости Bones	—	—	—	Кости Bones	Все All	4,3	0,3
3	Кости Bones	Все All	7,8	1,8	Кости Bones	Все All	5,8	1,3

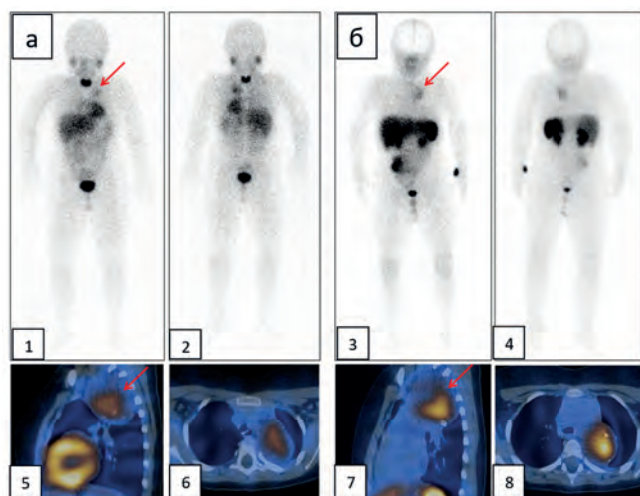


Рис. 2. Пациентка Б., 4 года. Диагноз: смешанная ганглионеиро-бластома заднего средостения слева. Здесь и далее на всех рисунках представлены: а — исследования с ¹²³I-МЙБГ; б — исследования с ^{99m}Tc-тектротидом (красные стрелки указывают на опухоль). Планарные скintiграммы в передней (1, 3) и задней (1, 4) проекциях; ОФЭКТ/КТ-срезы в сагитальных (5, 7) и аксиальных (6, 8) плоскостях. В заднем средостении слева определяется опухолевое образование солидной структуры с рентгеноконтрастными включениями, протяженностью до 57 мм. Определяется схожая скintiграфическая картина: распределение обоих диагностических РФЛП в первичной опухоли повышенное и неравномерное (SUVmax для ¹²³I-МЙБГ — 5,5; для ^{99m}Tc-тектротид — 7,5)

Fig. 2. Patient B., girl, 4 years old. Diagnosis: mixed ganglioneuroblastoma of the left posterior mediastinum. Here and below the figures show: a — studies with ¹²³I-MIBG; б — studies with ^{99m}Tc-tectrotyde (red arrows indicate a tumor). Planar scintigrams in anterior (1, 3) and posterior (1, 4) projections; SPECT/CT sections in sagittal (5, 7) and axial (6, 8) planes. In the posterior mediastinum on the left, a tumor formation of a solid structure with radiopaque inclusions, up to 57 mm in length, was detected. A similar scintigraphic picture is determined: the distribution of both diagnostic radiopharmaceuticals in the primary tumor is increased and uneven (SUVmax for ¹²³I-MIBG — 5.5; for ^{99m}Tc-tectrotyde — 7.5)

ментом для визуализации НБ [11]. Специфичность скintiграфии с ¹²³I-МЙБГ в диагностике заболевания приближается к 90–95 % [19, 20].

Существующие исследования демонстрируют высокую диагностическую ценность скintiграфии с аналогами соматостатина при выявлении нейроген-

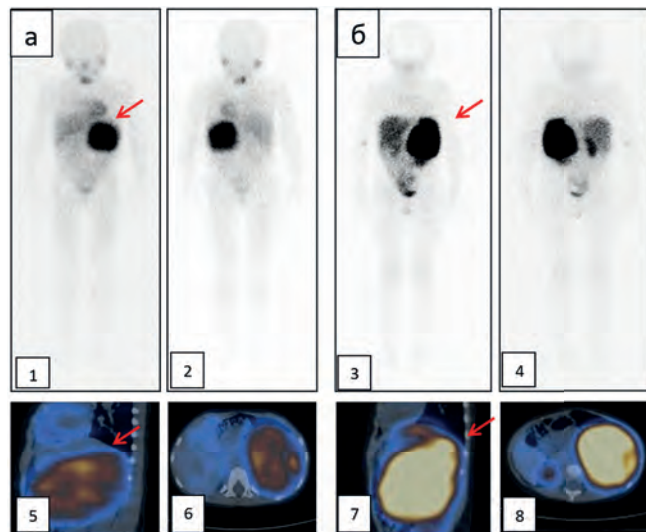


Рис. 3. Пациентка Г., 5 лет. Диагноз: низкодифференцированная НБ левого надпочечника. В забрюшинном пространстве слева определяется массивное опухолевое образование размерами до 92 × 86 мм с повышенным накоплением обоих РФЛП по всему объему (SUVmax для ¹²³I-МЙБГ — 14,6; для ^{99m}Tc-тектротид — 27,5)

Fig. 3. Patient G., girl, 5 years old. Diagnosis: low-grade NB of the left adrenal gland. In the retroperitoneal space on the left, a massive tumor formation measuring up to 92 × 86 mm is detected with increased accumulation of both radiopharmaceuticals throughout the entire volume (SUVmax for ¹²³I-MIBG — 14.6; for ^{99m}Tc-tectrotyde — 27.5)

ных опухолей. Так, при феохромоцитоме, НБ и паранганглиоме чувствительность превышает 85 % [21]. Скintiграфия с аналогами соматостатина, меченными ^{99m}Tc, обладает определенными преимуществами перед скintiграфией с ¹²³I-МЙБГ ввиду широкой доступности, меньшей дозы облучения пациента, меньшего времени, необходимого для визуализации, отсутствия специальной подготовки перед исследованием, а также более высокого качества скintiграфической картинки.

В исследовании А. Emami-Ardekani et al. [22] чувствительность скintiграфии с ¹³¹I-МЙБГ была выше, чем скintiграфия с ^{99m}Tc-HYNIC-ТОС в диагностике НБ, что косвенно подтверждает наши результаты.

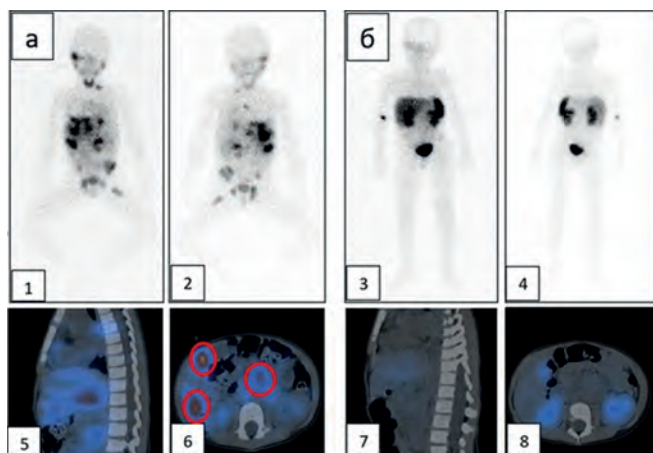


Рис. 4. Пациент Б., 3 года. Диагноз: НБ левого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение забрюшинных ЛУ, надключичных ЛУ слева, печени, правой орбиты, костного мозга, костей). В левой надключичной области слева определяется конгломерат увеличенных ЛУ до 23×11 мм; в забрюшинном пространстве слева на уровне Th11-L1 имеется образование до $72 \times 41 \times 57$ мм; на уровне Th12-L4 — до $54 \times 26 \times 74$ мм; в печени множественные гиподенсные очаги во всех отделах (контрольный в S6 до 43×39 мм); множественные бластические очаги в костях. Повышенное накопление ^{123}I -МЙБГ отмечается во всех патологических очагах (некоторые околочерчены красным), в то время как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид накапливается лишь в конгломерате пораженных ЛУ в надключичной области слева (SUV_{max} — 1,7 против SUV_{max} — 13,0 для ^{123}I -МЙБГ) и единичных очагах в костях черепа (SUV_{max} 9,2 и 8,8 соответственно)

Fig. 4. Patient B., boy, 3 years old. Diagnosis: NB of the left adrenal gland, stage 4 according to INSS (metastatic lesions of the retroperitoneal lymph nodes, supraclavicular lymph nodes on the left, liver, right orbit, bone marrow, bones). In the left supraclavicular region on the left, a conglomerate of enlarged lymph nodes up to 23×11 mm is determined; in the retroperitoneal space on the left at the Th11-L1 level, a formation up to $72 \times 41 \times 57$ mm; at the Th12-L4 level up to $54 \times 26 \times 74$ mm; in the liver there are multiple hypodense foci in all sections (control in S6 up to 43×39 mm); multiple blastic foci in the bones. Increased accumulation of ^{123}I -MIBG is observed in all pathological lesions, while $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde accumulates only in a conglomerate of affected lymph nodes in the supraclavicular region on the left (SUV_{max} — 1.7 versus SUV_{max} — 13.0 for ^{123}I -MIBG) and single foci in the bones of the skull on the right (SUV_{max} 9.2 and 8.8 respectively)

В нашем исследовании скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ позволила выявить первичную опухоль и метастатическое поражение в 100 % случаев, при этом продемонстрировала более высокие относительные уровни накопления опухоль/печень и контрастности полученных изображений.

Визуализация опухоли с помощью аналогов соматостатина зависит от величины экспрессии рецепторов к соматостатину, а также их подтипов, что может быть подтверждено только с помощью ИГХ-исследования. Известно, что тектотид обладает сродством ко 2 подтипу рецепторов, которые экспрессируются клетками НБ в 77–89 %, что и позволяет потенциально использовать его в качестве диагностического РФЛП [23, 24].

Диагностика с использованием аналогов соматостатина может применяться для выявления опухоле-

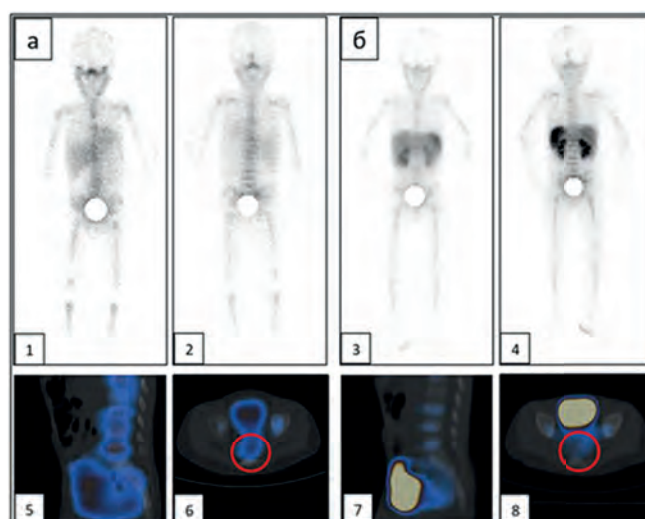


Рис. 5. Пациент Ш., 2 года. Диагноз: недифференцированная НБ малого таза. Стадия 4 по INSS (делеция 11q23, делеция 1p36, метастатическое субтотальное поражение костей скелета). В малом тазу пресакрально и преимущественно слева определяется объемное образование неоднородной солидной структуры до $53 \times 34 \times 49$ мм с повышенной аккумуляцией обоих РФЛП (SUV_{max} для ^{123}I -МЙБГ — 5,1; для $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид — 6,8). Также наблюдается диффузное повышенное накопление обоих РФЛП во всех костях скелета (SUV_{max} для ^{123}I -МЙБГ — 5,8; для $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид — 7,8)

Fig. 5. Patient Sh., boy, 2 years old. Diagnosis: undifferentiated pelvic NB. INSS stage 4 (11q23 deletion, 1p36 deletion, metastatic subtotal lesion of skeletal bones). In the small pelvis, presacral and predominantly on the left, a volumetric formation of a heterogeneous solid structure up to $53 \times 34 \times 49$ mm is detected with increased accumulation of both radiopharmaceuticals (SUV_{max} for ^{123}I -MIBG — 5.1; for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde — 6.8). Diffuse increased accumulation of both radiopharmaceuticals in all skeletal bones is also determined (SUV_{max} for ^{123}I -MIBG — 5.8; for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrotyde — 7.8)

вых поражений, если исследования с ^{123}I -МЙБГ были отрицательными, что встречается в 10 % случаев [25]. Также тектотид может использоваться для определения соматостатинового статуса опухоли в качестве потенциального предиктора для молекулярно-направленной РНТ. В настоящее время проводится клиническое исследование по применению пептид-рецепторной целевой терапии ^{67}Cu -SARTATE у детей с рецидивирующей и рефрактерной НБ высокого риска [26]. Сintiграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом также потенциально может помочь в выявлении гетерогенности опухоли и выполнять навигационную роль при определении места биопсии.

Заключение

В нашем исследовании впервые в Российской Федерации были сравнены между собой ^{123}I -МЙБГ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид в диагностике детских нейrogenных опухолей до начала лечения. Сintiграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом оказалась применима для диагностики нейrogenных опухолей, однако малая выборка пациентов не позволяет оценить критерии информативности и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wilson L.M., Draper G.J. Neuroblastoma, its natural history and prognosis: a study of 487 cases. *Br Med J.* 1974;3:301–7. doi: 10.1136/bmj.3.5926.301.
- Punia R.S., Mundi I., Kundu R., Jindal G., Dalal U., Mohan H. Spectrum of nonhematological pediatric tumors: a clinicopathologic study of 385 cases. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014;35(2):170–4. doi: 10.4103/0971-5851.138995.
- Brodeur G.M., Castleberry R.P. Neuroblastoma. In: Principles and practices of pediatric oncology. Pizzo P.A., Poplack D.G., eds. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. Pp. 933–70.
- Ren J., Fu Z., Zhao Y. Clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT to predict *MYCN* gene, chromosome 1p36 and 11q status in pediatric neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. *Front Oncol.* 2023;13:1099290. doi: 10.3389/fonc.2023.1099290.
- 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. doi: 10.2967/jnumed.108.060467.
- Nakajo M., Shapiro B., Copp J., Kalff V., Gross M.D., Sisson J.C., Beierwaltes W.H. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131]iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med.* 1983;24(8):672–82. PMID: 6135764.
- Wang Y., Xu Y., Kan Y., Wang W., Yang J. Diagnostic Value of Seven Different Imaging Modalities for Patients with Neuroblastic Tumors: A Network Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging.* 2021;2021:5333366. doi: 10.1155/2021/5333366.
- Zhang H., Huang R., Cheung N.K., Guo H., Zanzonico P.B., Thaler H.T., Lewis J.S., Blasberg R.G. Imaging the norepinephrine transporter in neuroblastoma: a comparison of [¹⁸F]-MFBG and ¹²³I-MIBG. *Clin Cancer Res.* 2014;20(8):2182–91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1153.
- Dhull V.S., Sharma P., Patel C., Kundu P., Agarwala S., Bakhshi S., Bhatnagar V., Bal C., Kumar R. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in paediatric neuroblastoma: comparison with ¹³¹I-MIBG scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2015;36(10):1007–13. doi: 10.1097/MNM.0000000000000347.
- Beijst C., de Keizer B., Lam M.G.E.H., Janssens G.O., Tytgat G.A.M., de Jong H.W.A.M. A phantom study: Should ¹²⁴I-mIBG PET/CT replace ¹²³I-mIBG SPECT/CT? *Med Phys.* 2017;44(5):1624–31. doi: 10.1002/mp.12202.
- Bar-Sever Z., Biassoni L., Shulkin B., Kong G., Hofman M.S., Lopci E., Manea I., Koziorowski J., Castellani R., Boubaker A., Lambert B., Pfluger T., Nadel H., Sharp S., Giammarile F. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(11):2009–24. doi: 10.1007/s00259-018-4070-8.
- Ambrosini V., Morigi J.J., Nanni C., Castellucci P., Fanti S. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours (¹⁸F]FDOPA, [⁶⁸Ga] tracers, [¹¹C]/[¹⁸F]-HTP). *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;59(1):58–69. PMID: 25677589.
- Sait S., Modak S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(10):889–904. doi: 10.1080/14737140.2017.1364995.
- Chan G.C., Chan C.M. Anti-GD2 Directed Immunotherapy for High-Risk and Metastatic Neuroblastoma. *Biomolecules.* 2022;12(3):358. doi: 10.3390/biom12030358.
- Kroiss A., Putzer D., Uprimny C., Decristoforo C., Gabriel M., Santner W., Kranewitter C., Warwitz B., Waitz D., Kendler D., Virgolini I.J. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr 3-octreotide positron emission tomography and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(5):865–73. doi: 10.1007/s00259-010-1720-x.
- Del Olmo-Garcia M.I., Prado-Wohlwend S., Andres A., Soriano J.M., Bello P., Merino-Torres J.F. Somatostatin and Somatostatin Receptors: From Signaling to Clinical Applications in Neuroendocrine Neoplasms. *Biomedicines.* 2021;9(12):1810. doi: 10.3390/biomedicines9121810.
- Bădan M.I., Piciu D. Immunohistochemical markers and SPECT/CT somatostatin-receptor (^{99m}Tc-tektrotyd) uptake in well and moderately differentiated neuroendocrine tumors. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022;18(4):523–30. doi: 10.4183/aeb.2022.523.
- Клинические рекомендации. Нейробластома. Национальное общество детских гематологов и онкологов, 2020. [Clinical recommendations. Neuroblastoma. National Society of Pediatric Hematology and Oncology, 2020. (In Russ.).]
- Ben-Sellem D., Ben-Rejeb N. Does the Incremental Value of ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine SPECT/CT over Planar Imaging Justify the Increase in Radiation Exposure? *Nucl Med Mol Imaging.* 2021;55(4):173–80. doi: 10.1007/s13139-021-00707-5.
- Bleeker G., Tytgat G.A., Adam J.A., Caron H.N., Kremer L.C., Hooft L., Dalen E.C. ¹²³I-MIBG scintigraphy and ¹⁸F-FDG-PET imaging for diagnosing neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD009263. doi: 10.1002/14651858.CD009263.pub2.
- Kroiss A.S. Current status of functional imaging in neuroblastoma, pheochromocytoma, and paraganglioma disease. *Wien Med Wochenschr.* 2019;169:25–32. doi: 10.1007/s10354-018-0658-7.
- Emami-Ardekani A., Mirzabeigi A., Fard-Esfahani A., Fallahi B., Beiki D., Hassanzadeh-Rad A., Geramifar P., Eftekhari M. Comparing diagnostic performance of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) and ^{99m}Tc-hydrazinonicotinyl-Tyr3-Octreotide (^{99m}Tc-HYNIC-TOC) in diagnosis and localization of pheochromocytoma and neuroblastoma. *Iran J Nucl Med.* 2018;26(2):68–75.
- Alexander N., Marrano P., Thorner P., Naranjo A., Van Ryn C., Martinez D., Batra V., Zhang L., Irwin M.S., Baruchel S. Prevalence and Clinical Correlations of Somatostatin Receptor-2 (SSTR2) Expression in Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(3):222–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000001326.
- Zhou Z., Wang G., Qian L., Liu J., Yang X., Zhang S., Zhang M., Kan Y., Wang W., Yang J. Evaluation of iodine-123-labeled metaiodobenzylguanidine single-photon emission computed tomography/computed tomography based on the International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma score in children with neuroblastoma. *Quant Imaging Med Surg.* 2023;13(6):3841–51. doi: 10.21037/qims-22-1120.
- Limouris G.S., Giannakopoulos V., Stavra A., Toubanakis N., Vlahos L. Comparison of In-111 pentetreotide, Tc-99m (V)DMSA and I-123 mIBG scintimaging in neural crest tumors. *Anticancer Res.* 1997;17(3B):1589–92. PMID: 9179199.
- <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023331> [Электронный ресурс]. Дата обращения: 22.10.2023.

Статья поступила в редакцию: 25.10.2023. Принята в печать: 06.02.2024.

Article was received by the editorial staff: 25.10.2023. Accepted for publication: 06.02.2024.