

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-4-104-113>

Аспекты радиологической диагностики нейробластомы у детей

К.М. Голубева, Ю.В. Диникина, Д.В. Рыжкова, О.В. Юдина

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина dinikina.yulia@mail.ru

Нейробластома (НБ) представляет собой самую «загадочную» опухоль в онкопедиатрии и преобладает в структуре онкологической заболеваемости у пациентов раннего возраста. Следует отметить характерную для этого типа опухоли клиническую вариабельность, обусловленную, прежде всего, ее биологическими свойствами, определяющими особенности манифестации, ответ на противоопухолевую терапию и прогноз. На сегодняшний день общепризнанным является риск-адаптированный подход к наблюдению и/или лечению НБ с применением мультимодальной стратегии, включающей хирургическое удаление опухоли, химио-/лучевую/иммунотерапию. Помимо молекулярно-генетических особенностей опухоли, возраста пациента, ключевым в определении тактики является стадирование заболевания. Несмотря на то, что алгоритмы диагностики являются унифицированными, в том числе с применением различных методов визуализации, дискуссионными остаются вопросы наибольшей специфичности, доступности и возможные радиобиологические эффекты современных радионуклидных методов исследования. В данной статье представлены литературные данные в отношении диагностической ценности методов радиоизотопной диагностики НБ, а также собственный опыт их применения в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: нейробластома, дети, скintiграфия с ^{123}I -МИБГ, позитронно-эмиссионная томография, ^{18}F -ДОФА, ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -МФБГ

Для цитирования: Голубева К.М., Диникина Ю.В., Рыжкова Д.В., Юдина О.В. Аспекты радиологической диагностики нейробластомы у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):104–13.

Информация об авторах

К.М. Голубева: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: klavagolubeva@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-7516-9482>

Ю.В. Диникина: к.м.н., врач-детский онколог, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikina.yulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

Д.В. Рыжкова: профессор РАН, д.м.н., врач-радиолог высшей категории, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики Института онкологии и гематологии, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, заведующий кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: d_ryzhkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>, AuthorID: 424778, ScopusID: 6602541507

О.В. Юдина: к.м.н., врач-радиолог высшей категории, заведующая отделением радиологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: yudina_ov@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0009-0000-1195-4887>

Вклад авторов

К.М. Голубева: разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

Ю.В. Диникина, Д.В. Рыжкова: разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

О.В. Юдина: обследование пациентов, подготовка иллюстративного материала

Aspects of radiologic imaging of neuroblastoma in pediatric patients

K.M. Golubeva, Yu.V. Dinikina, D.V. Ryzhkova, O.V. Yudina

Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia

Neuroblastoma (NB) is the most “mysterious” tumor in pediatric oncology and predominates in the structure of cancer incidence in young patients. It should be noted that the clinical variability characteristic of this type of tumor is due primarily to its biological properties, which determine the characteristics of manifestation, response to antitumor therapy and prognosis. Today, a risk-adapted approach to the observation and/or treatment of NB using a multimodal strategy, including surgical removal of the tumor, chemotherapy/radiation/immunotherapy, is generally accepted. In addition to the molecular genetic characteristics of the tumor and the patient’s age, the key role of determining the tactics is the disease staging. Despite the fact that diagnostic algorithms are unified, including the use of various imaging methods, the issues of the greatest specificity, accessibility and associated toxicity of modern radionuclide research methods remain debatable. This article presents literature data regarding the diagnostic value of functional diagnostic methods for NB, as well as our own experience of their use in routine clinical practice.

Key words: neuroblastoma, children, ^{123}I -MIBG scintigraphy, positron emission tomography, ^{18}F -DOPA, ^{18}F -FDG and ^{18}F -MFBG

For citation: Golubeva K.M., Dinikina Yu.V., Ryzhkova D.V., Yudina O.V. Aspects of radiologic imaging of neuroblastoma in pediatric patients. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):104–13.

Information about the authors

K.M. Golubeva: Pediatric Oncologist of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at Almazov National Medical Research Center, e-mail: klavagolubeva@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-7516-9482>

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikina.yulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

D.V. Ryzhkova: Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Radiologist of the Highest Category, Chief Researcher of the Research Department of Nuclear Medicine and Theranostics of the Institute of Oncology and Hematology, Head of the Scientific and Clinical Association of Nuclear Medicine, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with a Clinic of the Institute of Medical Education at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: d_ryzkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>, AuthorID: 424778, ScopusID: 6602541507

O.V. Yudina: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist of the Highest Category, Head of the Radiology Department at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: yudina_ov@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0009-0000-1195-4887>

Authors' contributions

K.M. Golubeva: development of the article design, literature data analysis, preparation of the list of references, writing the text of the article

Yu.V. Dinikina, D.V. Ryzhkova: development of the article design, literature data analysis, writing the text of the article, scientific editing of the article

O.V. Yudina: examination of patients, preparation of illustrative material

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301). / **Funding.** This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Введение

Нейробластома (НБ) представляет собой опухоль симпатической нервной системы, источником которой являются клетки примордиального нервного гребня. Этиология развития заболевания до конца не ясна, и большая часть случаев носит спорадический характер. Семейные случаи заболевания встречаются не чаще 1–2 % в популяции [1, 2]. Медиана возраста дебюта НБ соответствует 22 мес, при этом большая часть случаев (80–95 %) диагностируется у детей до 4–5 лет, а оставшиеся 5–15 % до 9-летнего возраста [3, 4]. Наиболее частой локализацией НБ являются надпочечник (40 %), параспинальные ганглии забрюшинного пространства (25 %), средостения (15 %), шеи (5 %) и малого таза (3 %), что будет определять вариабельность ассоциированных симптомов и в ряде случаев трудности верификации диагноза [4]. Особенностью биологического поведения НБ является относительно высокая частота (~ 60–70 %) метастатических стадий заболевания даже у пациентов раннего возраста без длительного анамнеза, что у определенной когорты больных будет определять неблагоприятный прогноз [3]. Метастатический процесс при НБ может протекать мультифокально с вовлечением кожи, костей, костного мозга (КМ), печени, лимфатических узлов (ЛУ), мягких тканей различной локализации, центральной нервной системы, редко — легких, что, в свою очередь, может приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений, требующих безотлагательного противоопухолевого лечения [5]. Ключевым аспектом стадирования НБ в целях определения группы риска и выбора подхода в отношении конкретного пациента (от тактики динамического наблюдения до агрессивной противоопухолевой терапии с включением всех существующих опций локального и системного лечения) являются визуализирующие исследования [3, 6].

Все существующие методы визуализации в онкологии можно разделить на 3 группы, включая анатомо-топографические (ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), функциональные (сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) изображения и гибри-

дные, сочетающие оба аспекта (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ/КТ)). Каждый из перечисленных методов может применяться в целях диагностики и стадирования НБ. Очевидно, что такие методы, как УЗИ, МРТ и КТ, способствуют выявлению опухолевых масс, часто с кальцинатами в их структуре в различных органах и тканях, паравертебральных очагов с интраспинальным распространением, вовлечения крупных сосудов и нервных стволов, дифференциальному диагнозу с другими опухолевыми заболеваниями, а также имеют принципиальное значение для принятия решения о хирургической тактике [2, 7].

Исключение/верификация метастатического распространения НБ выполняется в комбинации с радионуклидными методами, при этом сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) на сегодняшний день остается «золотым стандартом» [8]. Несмотря на преимущества сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, следует отметить ряд технических и диагностических сложностей, требующих применения альтернативных методов диагностики НБ, включая ПЭТ с ^{18}F -дигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОФА), ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) и ^{18}F -метафторбензилгуанидином (^{18}F -МФБГ). В статье подобно проанализированы существующие функциональные методы диагностики НБ, а также приведены примеры их рутинного успешного применения в клинической практике.

Сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином: преимущества и ограничения метода

Сцинтиграфия с радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) ^{123}I -МЙБГ используется с начала 1970-х годов для визуализации мозгового вещества надпочечников [9, 10]. Биологическим обоснованием его применения является сходство структуры МЙБГ с норадреналином (НА) и физиологическая тропность к нему клеток нейроэндокринного происхождения [2]. Активное поглощение ими МЙБГ, меченного радиоизотопами ^{123}I или ^{131}I , и его аккумуляция в нейросекреторных гранулах, в отличие от клеток других типов тканей, определяет возможности использования для визуализации таких ново-

образований, как НБ, параганглиома, феохромоцитомы, нейроэндокринные опухоли и медуллярный рак щитовидной железы [9]. Причиной более интенсивной аккумуляции ^{123}I -МЙБГ опухолевыми клетками по сравнению со здоровой нейроэндокринной тканью является избыточное количество в них транспортера НА (NET). Для радионуклидной визуализации более предпочтителен ^{123}I -МЙБГ, чем ^{131}I -МЙБГ, так как изотоп ^{123}I имеет более короткий период полураспада (13 ч), чем ^{131}I (8 сут) и преобладающее в спектре гамма-излучение (160 кэВ), что уменьшает радионуклидное воздействие на организм пациента и способствует снижению лучевой нагрузки. Областью применения ^{131}I -МЙБГ является радионуклидная терапия нейроэндокринных опухолей и НБ, так как механизм распада радионуклида представлен не только γ -, но и β -излучением.

На сегодняшний день метод скинтиграфии всего тела с ^{123}I -МЙБГ является международным стандартом диагностики НБ у детей, при этом главным его преимуществом служит высокая специфичность [8]. Важно отметить, что уровень накопления указанного РФЛП не зависит от воспалительных изменений в организме и сроков после проведения химиотерапии, что облегчает выбор оптимального временного периода для выполнения исследования. Кроме того, имеются данные о предикторной способности метода в отношении агрессивного течения заболевания, основанного на оценке асферичности (неравномерности) накопления РФЛП опухолью [11].

К особенностям подготовки пациентов к скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ следует отнести необходимость блокады щитовидной железы препаратами йода за 2 дня до исследования, а также исключение приема ряда лекарственных агентов (бронходилататоры, содержащие фенотерол, сальбутамол, тербуталин; назальные капли и спреи, содержащие ксилометазолин; α/β -блокаторы; блокаторы кальциевых каналов; нейролептики; трициклические антидепрессанты) [12, 13], что связано с механизмами взаимодействия данных препаратов с рецепторами нейроэндокринных клеток и их влиянием на метаболизм НА.

В организме человека ^{123}I -МЙБГ практически не подвергается катаболизму, а активный РФЛП элиминируется преимущественно с мочой в течение 96 ч после введения радионуклида, определяя необходимость изоляции пациента на указанный период времени [14, 15]. В большинстве случаев дети раннего возраста для выполнения качественной диагностики требуют использования медикаментозной седации на период скинтиграфического сканирования.

Ориентировочное количество радионуклидных исследований с ^{123}I -МЙБГ у пациентов, получающих противоопухолевую терапию по поводу НБ за период лечения и последующего наблюдения, варьирует от 3 до 5, что демонстрирует высокую частоту его применения. Доступность указанного объема диагностики ограничивается малым количеством специализированных стационаров, владеющих методикой, что тем

самым не позволяет удовлетворить потребность всех пациентов нашей страны. Также следует отметить, что ограничениями являются технологически сложное производство, высокая стоимость и ограниченная стабильность готового раствора в течение 30 ч (период полураспада ($T_{1/2}$) ^{123}I составляет 13 ч [15, 16], что требует циклотронной наработки радиоизотопа и изготовления РФЛП на его основе незадолго до введения пациенту [17].

Несмотря на ряд абсолютных преимуществ метода для пациентов с НБ, важно отметить, что 10 % случаев будут МЙБГ-негативными, что определяет неэффективность метода у данной категории больных [18]. Ложноотрицательный результат скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ обусловлен особенностью некоторых НБ к сниженной выработке NET, посредством которого осуществляется захват ^{123}I -МЙБГ и его накопление в клетках опухоли [19]. Кроме того, чувствительность метода может снижаться при опухолях малого размера [20]. Альтернативными методиками системной диагностики, обладающими высокой эффективностью и специфичностью, могут быть ПЭТ/КТ с различными РФЛП – ^{18}F -ДОФА, ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -МФБГ.

Скинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технеций-фосфатными комплексами

Остеоскинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технеций (Тс)-фосфатными комплексами, также как и скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ, может быть использована в диагностике НБ, но только для оценки метастатического поражения костей. Чувствительность метода для обнаружения костных метастазов составляет ~ 70–78 %, а специфичность ~ 51 % [21, 22]. Степень накопления данного РФЛП зависит от соотношения локальной остеобластической и остеокластической активностей в костной ткани, интенсивности кровотока в этой области. Более высокий уровень аккумуляции отмечается в остеобластических метастазах, более низкий – в литических метастазах. Физиологическое накопление РФЛП в зонах роста костей (метафизы), особенно у маленьких детей, не дает возможности достоверно идентифицировать патогенез изменений, что может способствовать ложноположительным результатам сканирования [23]. Следует помнить, что проведение скинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатными комплексами имеет высокую лучевую нагрузку, тем самым является резервным методом диагностики и может быть использован только при стадировании НБ в случае недоступности скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА/ ^{18}F -ФДГ, а также в случаях МЙБГ-негативной НБ [8].

Альтернативные технологии радионуклидной диагностики нейробластомы у детей

В настоящее время ПЭТ/КТ с различными РФЛП вошла в рутинную клиническую практику обследования при многих опухолевых заболеваниях как у взрослых, так и у детей, при этом для диагностики и стадирования НБ рекомендованы ^{18}F -ДОФА

и ^{18}F -ФДГ. Метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ широко используется в диагностике с 1970-х годов [24]. Субстратом РФЛП является синтетический аналог глюкозы с включением в его структуру радиоактивного атома ^{18}F . Интенсивное поглощение глюкозы в опухолевых клетках связано с ускорением ее метаболизма и осуществляется преимущественно за счет анаэробного гликолиза. Данный феномен известен как эффект Варбурга. Транспорт глюкозы и ^{18}F -ФДГ осуществляется при помощи глюкозотранспортных белков (GLUT), концентрация которых резко увеличена в опухолевой клетке [25]. В отличие от обычной глюкозы в цитоплазме клетки ^{18}F -ФДГ претерпевает лишь одно метаболическое превращение в ^{18}F -ФДГ-6-фосфат, и в виде этого соединения аккумулируется в опухолевой клетке, оказываясь в так называемой метаболической ловушке [26] (рис. 1). Интенсивность аккумуляции РФЛП в опухолевой клетке измеряется его относительной локальной концентрацией в опухолевом очаге, определяемой как стандартизованное значение аккумуляции РФЛП (standardized uptake value, SUV) [27].

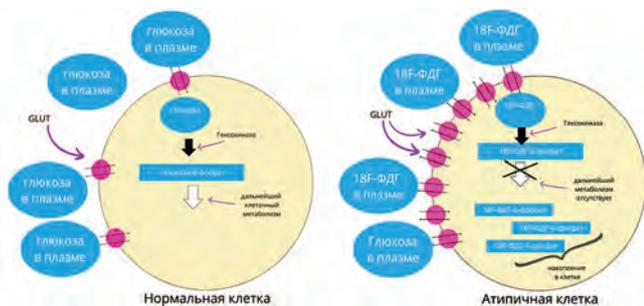


Рис. 1. Схема метаболизма глюкозы в нормальной клетке (слева) и схема аккумуляции РФЛП ^{18}F -ФДГ в атипичной клетке (справа)

Fig. 1. Scheme of glucose metabolism in a normal cell (left) and scheme of accumulation of the radiopharmaceutical drug ^{18}F -FDG in an atypical cell (right)

Следует отметить, что поглощение ^{18}F -ФДГ опухолевыми клетками зависит от концентрации инсулина в плазме крови, что требует строгого соблюдения правил подготовки пациента к исследованию, включая период голода до введения РФЛП не менее 6 ч [28, 29]. После введения РФЛП следует избегать физических упражнений, разговоров (может усилить накопление гортанными структурами), жевания, желательное пребывание в теплом помещении. Крайне важным является указание точных параметров роста и веса для расчета индивидуальной активности РФЛП и последующего расчета SUV [30, 31].

Определение анатомической локализации опухоли выполняется на основании результатов совмещения ПЭТ- и КТ-изображений, выполненных с контрастным усилением. Определенные сложности при интерпретации ПЭТ-изображений могут возникнуть у пациентов с предшествующим применением колониестимулирующих факторов, на фоне иммунотерапии, после лучевой терапии в случаях несоблюдения установленных сроков назначения ПЭТ (ранее

3 мес от последнего сеанса лучевой терапии), а также с сопутствующими воспалительными заболеваниями, что приводит к получению ложноположительных результатов [29, 32]. Важным преимуществом ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может являться предикция неблагоприятного прогноза на основании оценки максимального значения SUV, которое коррелирует с показателями выживаемости пациентов [33–35], а также наличием *MUCN*-амплификации в опухоли [36, 37].

Другим РФЛП, доступным для диагностики нейроэндокринных опухолевых заболеваний, является ^{18}F -ДОФА, который так же, как и ^{123}I -МЙБГ, представляет собой синтетический аналог предшественника НА – фенилаланина. В основе использования метода лежит способность клеток нейроэктодермального происхождения к продукции катехоламинов и их депонированию в секреторных гранулах. Подобно своему биологическому аналогу ^{18}F -ДОФА транспортируется в опухолевую клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот L-типа, а затем происходит последовательное метаболическое превращение в ^{18}F -фтордофамин под действием ароматической декарбоксилазы и его депонирование в секреторных гранулах (рис. 2) [9].



Рис. 2. Схема транспортирования и метаболизма ^{18}F -ДОФА в нейроэндокринной клетке

Fig. 2. Scheme of transport and metabolism of ^{18}F -dihydroxyphenylalanine in a neuroendocrine cell

Поскольку ^{18}F -ДОФА также является аналогом предшественника нейромедиатора НА, повышенная аккумуляция ^{18}F -ДОФА и ^{123}I -МЙБГ свойственна как первичному опухолевому очагу, так и рецидивной опухоли и метастазам НБ [38]. Стоит отметить, что в случае использования в качестве РФЛП ^{18}F -ДОФА при диагностике НБ, несмотря на схожесть с ^{123}I -МЙБГ, частота ложноотрицательных результатов гораздо ниже [39]. Это также опосредованно различием переносчиков, которые осуществляют транспорт РФЛП в клетку и более высокой разрешающей способностью ПЭТ. Как упоминалось выше, для накопления ^{123}I -МЙБГ в клетке необходима экспрессия NET опухолью, и в случае сниженного количества транспортировщика РФЛП не накапливается.

^{18}F -ДОФА транспортируется в клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот L-типа и не зависит от степени экспрессии NET, что является причиной положительного результата сканирования с ^{18}F -ДОФА даже в случаях ложноотрицательного исследования с ^{123}I -МЙБГ. Учитывая метаболические особенности ^{18}F -ДОФА, требования к подготовке и проведению диагностики сводятся к отказу от физических нагрузок (за 36 ч), а также ограничению приема пищи за 6 ч до введения РФЛП [40].

Несмотря на имеющиеся убедительные данные о преимуществах сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ для неинвазивного стадирования НБ, ПЭТ-визуализация с использованием ^{18}F -ДОФА обладает большей чувствительностью для идентификации опухолей, синтезирующих катехоламины [41, 42]. Также метод обеспечивает более быстрое получение изображений и тем самым определяет меньшую продолжительность медикаментозной седации (длительность исследования ограничивается 30 мин для 5-летнего ребенка) и возможность завершения обследования в рамках 1 дня [38, 43]. В исследовании Liu et al., также как и в случае применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, продемонстрирована корреляция между максимальным значением SUV и клиническим прогнозом [44]. Общее количество исследований по применению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА на данный момент невелико, при этом относительно крупные обзоры литературы дополняются единичными клиническими случаями, демонстрирующими ее диагностическое превосходство для диагностики НБ [45–48].

Следует отметить еще один высокоперспективный метод радионуклидной диагностики НБ – ПЭТ/КТ с ^{18}F -МФБГ, не имеющий на сегодняшний день распространения в России, но с очевидными преимуществами, по данным международных исследований [49]. К таковым относятся отсутствие необходимости блокады щитовидной железы, поскольку в качестве радионуклида используется ^{18}F , высокая чувствительность и специфичность в сравнении с другими методами, в том числе со сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ. Более короткое время, необходимое для проведения сканирования, уменьшает длительность седации и количество артефактов, связанных с движением пациента [50–52].

Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что на сегодняшний день только 2 методики ПЭТ/КТ (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ДОФА) представляют собой возможную альтернативу сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ. Результаты опубликованных международных сравнительных исследований методов радионуклидной диагностики НБ подтверждают высокую чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА (чувствительность ~ 80–95 %; специфичность – 87–98 %) и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (чувствительность ~ 78–89 %; специфичность – 71–96 %) наравне со сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ (чувствительность ~ 50–90 %; специфичность – 75–100 %) [41, 53–61]. При вероятном вовлечении костей черепа меньшую специфичность может

иметь метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, что связано с активным физиологическим накоплением данного РФЛП в сером веществе головного мозга, затрудняющим оценку метастатического поражения костей черепа, в таких случаях предпочтительным остается использование сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА [41, 59]. Также абсолютным показанием к выполнению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ДОФА, как уже было отмечено ранее, будут являться случаи МЙБГ-негативных НБ, число которых составляет около 10 % [61].

В качестве представления клинического опыта применения методов радионуклидной диагностики при НБ у детей, а также сравнительной оценки полученных данных приведено описание 3 клинических случаев.

Клинические случаи применения радионуклидной диагностики при нейробластоме у детей

Клинический случай № 1

Мальчик М., 3 месяца, от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета и хориоамнионита, первых срочных родов. Масса тела при рождении 3690 г, неонатальный период протекал без особенностей. После рождения в плановом порядке выполнено УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и выявлено образование левого надпочечника размерами 24 × 22 × 25 мм. В целях дополнительной диагностики через неделю после рождения выполнена МРТ ОБП и забрюшинного пространства с контрастным усилением, по результатам которой подтверждено наличие солидного образования левого надпочечника размерами 24 × 22 × 25 мм, интенсивно накапливающего контрастный препарат. Лабораторно отмечалось только незначительное повышение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) – 45,2 нг/мл, другие лабораторные маркеры НБ (ферритин, метаболиты катехоламинов в моче) повышены не были. Учитывая возраст ребенка, локализацию опухоли, результаты обследования, пациент был оставлен под динамическим наблюдением, в ходе которого к 3-му месяцу жизни было отмечено увеличение опухоли по данным МРТ на 78 % (42 × 36 × 39 мм). Учитывая возраст ребенка, наличие крупного образования надпочечника, подозрительного в отношении НБ, была выполнена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия с опухолью, удаление парааортального ЛУ. Верифицирована недифференцированная НБ без делеции 1р36 и амплификации MYCN, с поражением парааортальных ЛУ. По результатам трепанобиопсии подвздошных костей и аспирационной биопсии КМ метастатического поражения не выявлено. Для исключения отдаленного метастазирования была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, где выявлены метаболически активный участок уплотнения забрюшинной клетчатки и метаболически активные забрюшинные ЛУ (рис. 3а). В целях уточнения полученных данных дополнительно проведена сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ (рис. 3б), при этом гиперфиксация РФЛП в проекции забрюшинных ЛУ в полной мере соответствовала данным ПЭТ/КТ,

однако сцинтиграфических признаков ^{123}I -МЙБГ-положительной опухолевой ткани в ложе удаленного левого надпочечника не выявлено (см. рис. 3б). Можно предположить, что накопление ^{18}F -ФДГ в зоне абдоминального пространства было обусловлено послеоперационными изменениями/воспалением.

С учетом полученных результатов обследования мальчику установлен диагноз: НБ левого надпочечника, 2В стадия согласно Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS), без делеции *1p36* и амплификации *MYCN*, группа низкого риска, что соответствует группе динамического наблюдения.

Клинический случай № 2

Пациентка П., 4 месяца, от 7-й беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета, вируса иммунодефицита человека 4А стадии, третьих срочных родов, с массой тела при рождении 3320 г. В раннем постнатальном периоде диагностировано нарушение дыхания по типу «гаспинг», что потребовало перевода на искусственную вентиляцию легких. В стационаре по месту жительства наблюдалась с диагнозом внутриутробная пневмония до получения данных рентгенологического исследования легких и последующей МРТ, где выявлено образование заднего средостения на уровне С6–Тн6 размерами 20 × 16 × 23 мм с распространением в заднее эпидуральное пространство. В целях получения дальнейшего лечения в возрасте 1 месяца девочка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Лабораторно отмечалось повышение уровня НСЕ (141,4 нг/мл) и ферритина (838,2 нг/мл), в динамике выявлены МР-признаки увеличения образования заднего средостения на 94 % (52 × 48 × 53 мм), с оттеснением верхушки левого легкого, смещением трахеи и сужением ее просвета, вовлечением дуги аорты и легочных артерий, сдавлением сердца, инвазией в межпозвоночные отверстия, а также наблюдались увеличение надключичных ЛУ с интенсивным накоплением контрастного вещества и множественные

очаговые образования в печени. Диагноз низкодифференцированной НБ без делеции *1p36* и амплификации *MYCN* верифицирован на основании биопсии надключичных ЛУ слева. По результатам трепанобиопсии и аспирационной биопсии КМ опухолевого поражения выявлено не было. В связи с тяжелым состоянием ребенка необходимый объем диагностики для стадирования заболевания выполнен не был, но уже имеющиеся данные позволили установить 4-ю стадию по INSS. По жизненным показаниям иницирована системная химиотерапия для детей до года жизни [8]. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, что позволило выполнить ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в целях полноценного стадирования заболевания (сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ не проводилась в связи с недоступностью РФЛП в летний период времени). Полученные данные свидетельствовали о наличии гиперфиксации РФЛП в надключичных ЛУ справа, в верхнем средостении слева, контактное поражение 1-го ребра слева, повторяя структурные изменения по данным МРТ (рис. 4а). Противоопухолевая терапия была продолжена в прежнем объеме. Оценка ответа на проводимое лечение выполнялась на основании повторной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Тем не менее, учитывая вероятно большую специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в отношении поражения костей, была выполнена дополнительная диагностика (рис. 4б). Полученные результаты были абсолютно идентичными в отношении остаточного объема поражения.

Клинический случай № 3

Мальчик П., 4 года, от 2-й беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита, угрозы прерывания на сроке 26–27 недель, первых срочных родов, с массой тела при рождении 3460 г. Неонатальный период протекал без особенностей. В 3 года эпизод острой вирусной инфекции с болями в области тазобедренных суставов. По данным УЗИ суставов установлен диагноз реактивного артрита, получал симптоматическую терапию без эффекта. В динамике появились боли в области шеи, что послужило причиной проведения КТ

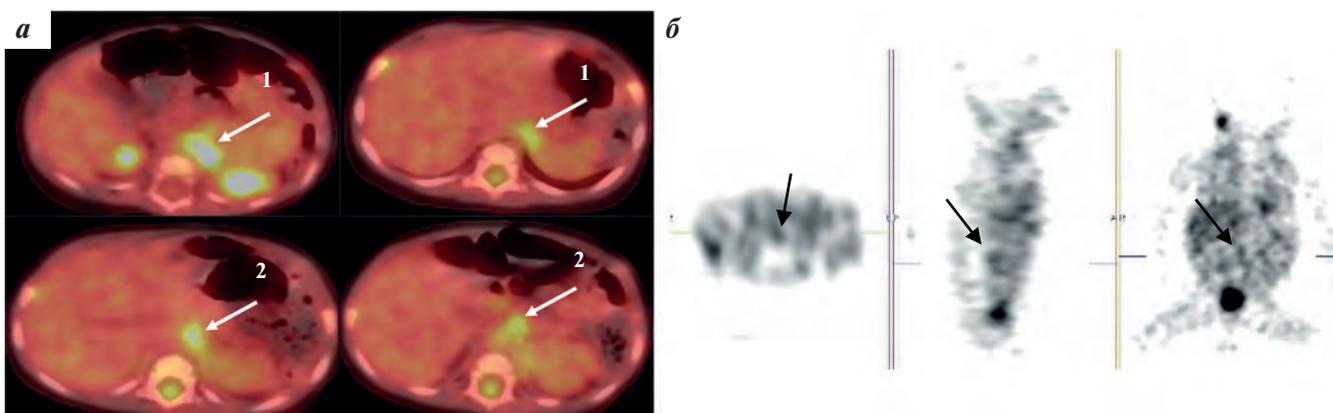


Рис. 3. Пациент М.: а – ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ, стрелками отмечены накопление РФЛП в области забрюшинной клетчатки (1) и метаболически активные забрюшинные ЛУ (2); б – сцинтиграфия всего тела с ^{123}I -МЙБГ, стрелками отмечены очаги гиперфиксации РФЛП в проекции забрюшинных ЛУ

Fig. 3. Patient M.: a – whole body PET/CT with ^{18}F -FDG, arrows indicate accumulation of the radiopharmaceutical drug in the retroperitoneal tissue (1) and metabolically active retroperitoneal lymph nodes (2); б – whole body scintigraphy with ^{123}I -MIBG, arrows indicate foci of the radiopharmaceutical drug hyperfixation in the projection of retroperitoneal lymph nodes

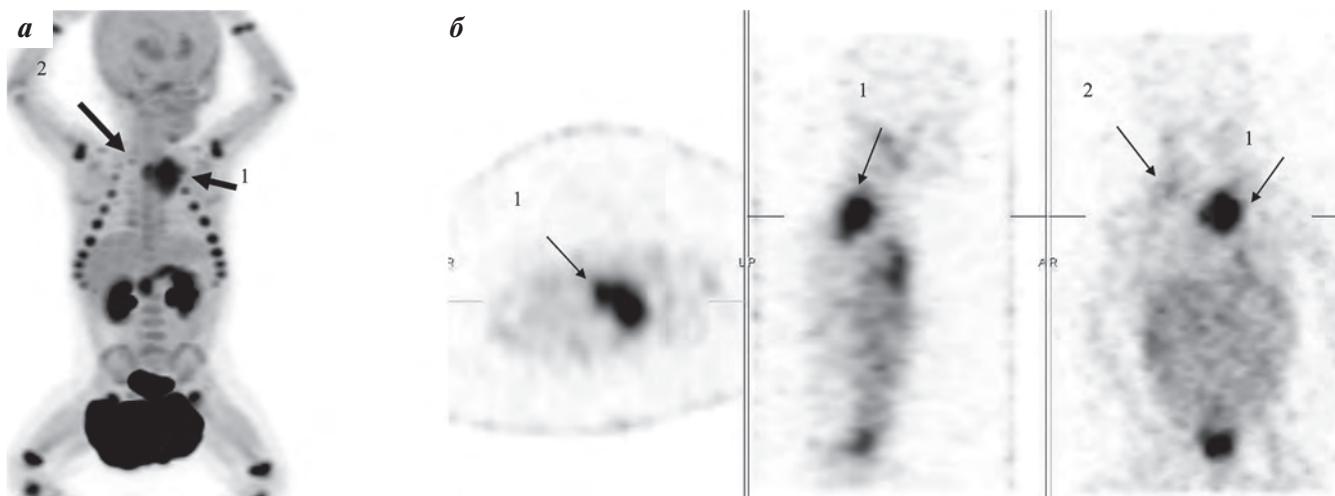


Рис. 4. Пациентка П.: а – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, стрелками отмечено накопление РФЛП в области образования заднего средостения (1), метаболически активные ЛУ шеи (2); б – сцинтиграфия всего тела с ^{123}I -МЙБГ, стрелками отмечены очаги гиперфиксации РФЛП в области образования заднего средостения (1), метаболически активные ЛУ шеи (2)

Fig. 4. Patient P.: а – PET/CT with ^{18}F -DOPA, arrows indicate accumulation of the radiopharmaceutical drug in the area of the posterior mediastinal mass (1), metabolically active lymph nodes of the neck (2); б – whole-body scintigraphy with ^{123}I -MIBG, arrows indicate foci of the radiopharmaceutical drug hyperfixation in the area of the posterior mediastinal mass (1), metabolically active lymph nodes of the neck (2)

указанной области. По результатам выявлено изменение структуры и плотности тел грудных позвонков (Th7–9), множественные литические очаги сливного характера в области костей таза и нижних конечностей. Лабораторно имели место анемия III степени, повышение ферритина (2777 нг/мл), лактатдегидрогеназы (512 Ед/л) и НСЕ (120 нг/мл). По данным МРТ диагностировано солидное образование, прилегающее к левой почке, размерами 28 × 35 × 67 мм, а также многоочаговое поражение позвонков (шейных, грудных, поясничных, крестцовых). Специфическое множественное поражение костей было установлено на основании остеосцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (гиперфиксация РФЛП в проекции крыла левой подвздошной кости, левого тазобедренного сустава, повышенный захват в области грудного отдела позвоночника Th8–11). Радионуклидное исследование с ^{123}I -МЙБГ инициально не проводилось по техническим причинам. Диагноз низкодифференцированной НБ NMYC(–), dell 1p(–), dell 11q(+) верифицирован на основании биопсии увеличенного ЛУ. С учетом установленной 4-й стадии заболевания по INSS с метастатическим поражением костей, КМ, регионарных ЛУ по месту жительства иницирована полихимиотерапия (ПХТ) для группы высокого риска. После 2 курсов по данным МРТ отмечен регресс образования на 90% с сохранением очагового поражения костей позвоночника. После 4-го курса ПХТ выполнена сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ, где патологического накопления РФЛП в образовании, КМ, костях и ЛУ обнаружено не было. В дальнейшем выполнено оперативное лечение по удалению образования забрюшинного пространства. По результатам гистологического исследования выявлен лечебный патоморфоз II степени. Для выполнения этапа диагностики пациент был направлен в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. При анализе данных анамнеза заболевания, принимая во внимание, что у ребенка, несмотря на негативный результат промежуточной сцинтигра-

фии с ^{123}I -МЙБГ, имеются основания предполагать отсутствие полной ремиссии заболевания (очаговое поражение костей по данным МРТ, II степень лечебного патоморфоза по результатам гистологического исследования), принято решение о выполнении 2 методов радионуклидной диагностики. По результатам сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ получены идентичные данные с ранее проводимым исследованием по месту жительства в виде отсутствия признаков патологического накопления РФЛП. Однако выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволило установить наличие специфического множественного поражения костей (рис. 5), что не дает возможности трактовать достигнутый ответ как полная ремиссия заболевания.

Данное наблюдение указывает на возможность успешного использования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при диагностике МЙБГ-негативных НБ.

Обсуждение

По результатам представленных клинических наблюдений, а также с учетом опубликованных данных международных исследований, можно сделать следующие выводы:

1. Методы ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ДОФА имеют высокую диагностическую ценность в случаях МЙБГ-негативных НБ.
2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА показывает высокую чувствительность и специфичность в диагностике НБ, сопоставимую (по ряду исследований – превосходящую) со сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ и может быть рекомендована в качестве основного самостоятельного вида диагностики, в том числе с учетом сложности производства ^{123}I -МЙБГ и его ограниченной доступности.
3. Учитывая высокое значение таких факторов, как стадия заболевания и ответ на проводимую терапию в определении тактики ведения пациента с НБ, строго

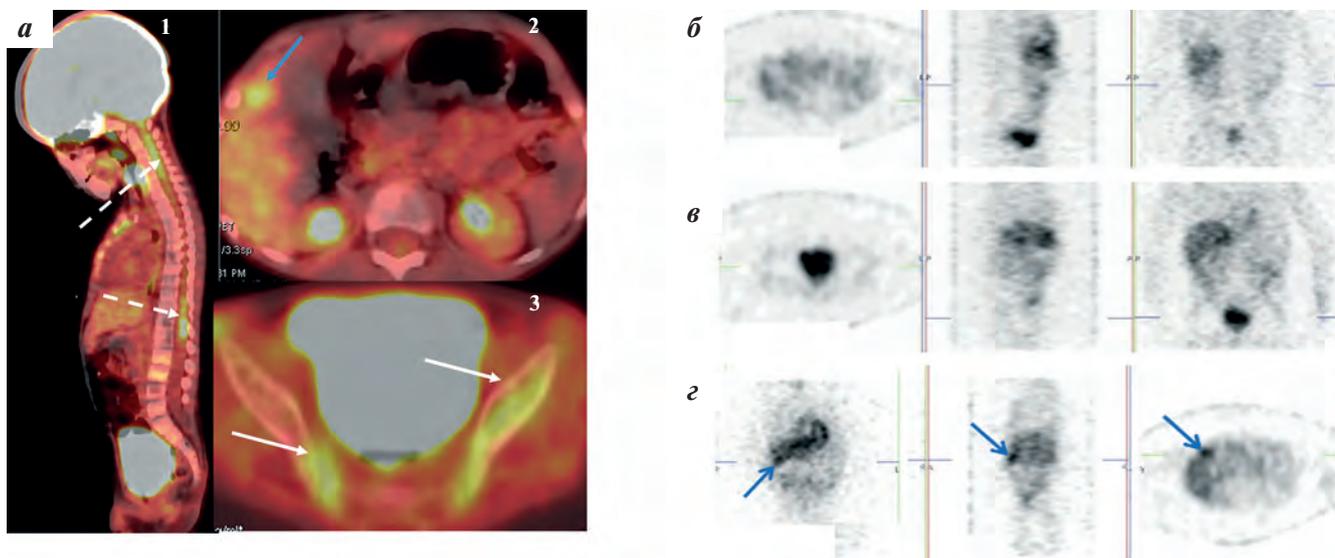


Рис. 5. Пациент П.: а – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. На изображении (1) пунктирными стрелками отмечено накопление ^{18}F -ФДГ в области позвоночного канала; на изображении (2) синяя стрелка указывает на очаг накопления в печени; на изображении (3) белыми стрелками отмечено накопление РФЛП в костях таза; б, в, г – сцинтиграфия всего тела с ^{123}I -МИБГ, отсутствие накопления РФЛП в проекции позвоночника, стрелками отмечено накопление РФЛП в печени

Fig. 5. Patient P.: а – PET/CT with ^{18}F -FDG. In image (1) the dotted arrows indicate the accumulation of ^{18}F -FDG in the spinal canal; in image (2) the blue arrow indicates the accumulation site in the liver; in image (3) the white arrows indicate the accumulation of the radiopharmaceutical drug in the pelvic bones; б, в, г – whole-body scintigraphy with ^{123}I -MIBG, absence of accumulation of the radiopharmaceutical drug in the projection of the spine, arrows indicate accumulation of the radiopharmaceutical drug in the liver

рекомендовано инициальное использование одного из наиболее доступных методов радионуклидной диагностики, доказавших свою высокую чувствительность и специфичность: сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА или ^{18}F -ФДГ. При этом важно подчеркнуть необходимость использования одного и того же метода в процессе всего периода наблюдения за пациентом для адекватного сопоставления получаемых данных.

5. В диагностически сложных клинических случаях следует рассматривать использование нескольких видов радионуклидной диагностики в сочетании с анатомо-топографическими методами исследований.

Заключение

Представленные в статье клинические случаи демонстрируют сопоставимую информативность

различных радионуклидных методов диагностики при соблюдении всех необходимых требований во время их проведения, позволяющих выполнять стадирование НБ/оценку эффективности на любом из этапов терапии или наблюдения. Очевидным преимуществом обладает методика ПЭТ/КТ в случаях МИБГ-негативных опухолей. Полученные данные, а также результаты проводимых международных исследований указывают на взаимозаменяемость представленных методов диагностики и позволяют рекомендовать к использованию любой из наиболее доступных методов для пациентов с НБ с учетом оптимальных сроков диагностики в каждом конкретном случае. Важно отметить, что инициальное исследование, а также последующий мониторинг статуса заболевания и оценка эффективности проводимой терапии должны выполняться с применением одного и того же радионуклидного метода диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weinstein J.L., Katzenstein H.M., Cohn S.L. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Oncologist*. 2003;8(3):278–92. doi: 10.1634/theoncologist.8.3-278.
- Kembhavi S.A., Shah S., Rangarajan V., Qureshi S., Popat P., Kurkure P. Imaging in neuroblastoma: An update. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(2):129–36. doi: 10.4103/0971-3026.155844.
- Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., Fuchs J., Schmidt M., Prasad V., Krug B., Timmermann B., Leuschner I., Fischer M., Langer T., Astrahantseff K., Berthold F., Lode H., Eggert A. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr*. 2017;229:147–67. doi: 10.1055/s-0043-103086.
- Papaioannou G., McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging*. 2005;5(1):116–27. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0104.
- Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., Kaneko M., London W.B., Matthay K.K., Nuchtern J.G., von Schweinitz D., Simon T., Cohn S.L., Pearson A.D.; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):298–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
- Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2027–37. doi: 10.1210/jc.2005-2639.
- Клинические рекомендации по лечению нейробластомы у детей от 14.04.2020. [Электронный ресурс]: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/78_1. [Clinical guidelines for the treatment of neuroblastoma in children from 04/14/2020. [Electronic resource]: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/78_1. (In Russ.)].
- Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей. *Сибирский онкологический журнал*. 2013;6(60):56–63. [Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva E.N. Nuclear medicine technology for diagnosis of neuroendocrine tumors. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2013;6(60):56–63. (In Russ.)].
- Ruffini V., Shulkin B. The evolution in the use of MIBG in more than 25 years of experimental and clinical applications. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;52(4):341–50. PMID: 19088689.
- Yadgarov M., Kailash C., Shamanskaya T., Kachanov D., Likar Y. Asphericity of tumor [¹²³I]mIBG uptake as a prognostic factor in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(11):e29849. doi: 10.1002/pbc.29849.
- Agrawal A., Rangarajan V., Shah S., Puranik A., Purandare N. MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies. *Br J Radiol*. 2018;91(1091):20180103. doi: 10.1259/bjr.20180103.
- Bombardieri E., Giammarile F., Aktolun C., Baum R.P., Bischof Delaloye A., Maffioli L., Moncayo R., Mortelmans L., Pepe G., Reske S.N., Castellani M.R., Chiti A.; European Association for Nuclear Medicine. ¹³¹I/¹²³I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(12):2436–46. doi: 10.1007/s00259-010-1545-7.
- Lopez Quiñones A.J., Vieira L.S., Wang J. Clinical Applications and the Roles of Transporters in Disposition, Tumor Targeting, and Tissue Toxicity of meta-Iodobenzylguanidine (mIBG). *Drug Metab Dispos*. 2022;50(9):1218–27. doi: 10.1124/dmd.121.000707.
- Taïeb D., Timmers H.J., Hindié E., Guillet B.A., Neumann H.P., Walz M.K., Opocher G., de Herder W.W., Boedeker C.C., de Krijger R.R., Chiti A., Al-Nahhas A., Pacak K., Rubello D.; European Association of Nuclear Medicine. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(12):1977–95. doi: 10.1007/s00259-012-2215-8.
- Jones J., DeSai C., Chieng R. MIBG. Reference article, *Radiopaedia.org* (Accessed on 24 Mar 2024). doi: 10.53347/rID-9024.
- Коган С.А., Серик Т.Г., Ермаева Я.А., Киргизов К.И. Информационный бюллетень. Проведение МИБГ-диагностики детскому населению на территории РФ. РОО НОДГО Институт управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. [Электронный ресурс]: URL: https://nodgo.org/sites/default/files/MIBG_512.pdf. [Kogan S.A., Serik T.G., Erdomaeva Ya.A., Kirgizov K.I. Information ballot. Conducting MIBG diagnostics of the child population in the territory of the Russian Federation. ROO NODGO Institute of Management and Translational Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology and Immunology. [Electronic resource]: URL: https://nodgo.org/sites/default/files/MIBG_512.pdf. (In Russ.)].
- Samim A., Tytgat G.A.M., Bleeker G., Wenker S.T.M., Chatalic K.L.S., Poot A.J., Tolboom N., van Noesel M.M., Lam M.G.E.H., de Keizer B. Nuclear Medicine Imaging in Neuroblastoma: Current Status and New Developments. *J Pers Med*. 2021;11(4):270. doi: 10.3390/jpm11040270.
- Vik T.A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Farto J.C., Heiba S., Serafini A., Tume S., Khutoryansky N., Jacobson A.F. (¹²³I)-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(7):784–90. doi: 10.1002/pbc.21932.
- Кайлаш А., Ликарь Ю.Н. Преимущества и недостатки методов ядерной медицины, используемых при диагностике у пациентов с нейробластомой (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016;3(2):50–6. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-50-56. [Kailash A., Likar Yu.N. Advantages and disadvantages of nuclear medicine methods used in diagnostics in patients with neuroblastoma (literature review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(2):50–6. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-50-56. (In Russ.)].
- Jacobs A., Delree M., Desprechins B., Otten J., Ferster A., Jonckheer M.H., Mertens J., Ham H.R., Piepsz A. Consolidating the role of ¹²³I-MIBG-scintigraphy in childhood neuroblastoma: five years of clinical experience. *Pediatr Radiol*. 1990;20(3):157–9. doi: 10.1007/BF02012960.
- Brisse H.J., McCarville M.B., Granata C., Krug K.B., Wootton-Gorges S.L., Kanegawa K., Giammarile F., Schmidt M., Shulkin B.L., Matthay K.K., Lewington V.J., Sarnacki S., Hero B., Kaneko M., London W.B., Pearson A.D., Cohn S.L., Monclair T.; International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011;261(1):243–57. doi: 10.1148/radiol.11101352.
- Kaufman R.A., Thrall J.H., Keyes J.W. Jr, Brown M.L., Zakem J.F. False negative bone scans in neuroblastoma metastatic to the ends of long bones. *AJR Am J Roentgenol*. 1978;130(1):131–5. doi: 10.2214/ajr.130.1.131.
- Wagner H.N. Jr. A brief history of positron emission tomography (PET). *Semin Nucl Med*. 1998;28(3):213–20. doi: 10.1016/s0001-2998(98)80027-5.
- Pauwels E.K., Ribeiro M.J., Stoot J.H., McCready V.R., Bourguignon M., Mazière B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol*. 1998;25(4):317–22. doi: 10.1016/s0969-8051(97)00226-6.
- Rahman W.T., Wale D.J., Viglianti B.L., Townsend D.M., Manganaro M.S., Gross M.D., Wong K.K., Rubello D. The impact of infection and inflammation in oncologic ¹⁸F-FDG PET/CT imaging. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109168. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109168.
- Almuhaideb A., Papatheanasiou N., Bomanji J. ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann Saudi Med*. 2011;31(1):3–13. doi: 10.4103/0256-4947.75771.
- Mbakaza O., Vangu M.-D.-T.W. ¹⁸F-FDG PET/CT Imaging: Normal Variants, Pitfalls, and Artifacts Musculoskeletal, Infection, and Inflammation. *Front Nucl Med*. 2022;2:847810. doi: 10.3389/fnume.2022.847810.
- Pijl J.P., Glaudemans A.W.J.M., Gheysens O., Slart R.H.J.A., Kwee T.C. Importance of Blood Glucose Management Before ¹⁸F-FDG PET/CT in 322 Patients with Bacteremia of Unknown Origin. *J Nucl Med*. 2023;64(8):1287–94. doi: 10.2967/jnumed.122.264839.
- Surasi D.S., Bhambhani P., Baldwin J.A., Almodovar S.E., O'Malley J.P. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT patient preparation: a review of the literature. *J Nucl Med Technol*. 2014;42(1):5–13. doi: 10.2967/jnmt.113.132621.
- Shammas A., Lim R., Charron M. Pediatric FDG PET/CT: physiologic uptake, normal variants, and benign conditions. *Radiographics*. 2009;29(5):1467–86. doi: 10.1148/rg.295085247.
- Agrawal A., Rangarajan V. Appropriateness criteria of FDG PET/CT in oncology. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(2):88–101. doi: 10.4103/0971-3026.155823.

32. Li C., Zhang J., Chen S., Huang S., Wu S., Zhang L., Zhang F., Wang H. Prognostic value of metabolic indices and bone marrow uptake pattern on preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in pediatric patients with neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):306–15. doi: 10.1007/s00259-017-3851-9.
33. Hu R., Zhang Y., Liu S., Lee P., Liu C., Liu A. Prognostic prediction by ¹⁸F-FDG-PET/CT parameters in patients with neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1208531. doi: 10.3389/fonc.2023.1208531.
34. Lee J.W., Cho A., Yun M., Lee J.D., Lyu C.J., Kang W.J. Prognostic value of pretreatment FDG PET in pediatric neuroblastoma. *Eur J Radiol*. 2015;84(12):2633–9. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.09.027.
35. 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.
36. Li S., Liu J., Wang G., Feng L., Yang X., Kan Y., Wang W., Yang J. Predictive value of 2-deoxy-2-fluorine-18-fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography parameters for *MYCN* amplification in high-risk neuroblastoma. *Eur J Radiol*. 2024;170:111243. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.111243.
37. Piccardo A., Lopci E. Potential role of ¹⁸F-DOPA PET in neuroblastoma. *Clin Transl Imaging*. 2016;4:79–86. doi: 10.1007/s40336-016-0162-2.
38. Piccardo A., Lopci E., Conte M., Garaventa A., Foppiani L., Altrinetti V., Nanni C., Bianchi P., Cistaro A., Sorrentino S., Cabria M., Pession A., Puntoni M., Villavecchia G., Fanti S. Comparison of ¹⁸F-dopa PET/CT and ¹²³I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):57–71. doi: 10.1007/s00259-011-1938-2.
39. Samim A., Tytgat G.A.M., Bleeker G., Wenker S.T.M., Chatalic K.L.S., Poot A.J., Tolboom N., van Noesel M.M., Lam M.G.E.H., de Keizer B. Nuclear Medicine Imaging in Neuroblastoma: Current Status and New Developments. *J Pers Med*. 2021;11(4):270. doi: 10.3390/jpm11040270.
40. Pfluger T., Piccardo A. Neuroblastoma: MIBG Imaging and New Tracers. *Semin Nucl Med*. 2017;47(2):143–57. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.10.007.
41. Fiebrich H.B., Brouwers A.H., Kerstens M.N., Pijl M.E., Kema I.P., de Jong J.R., Jager P.L., Elsinga P.H., Dierckx R.A., van der Wal J.E., Sluiter W.J., de Vries E.G., Links T.P. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3922–30. doi: 10.1210/jc.2009-1054.
42. Piccardo A., Treglia G., Fiz F., Bar-Sever Z., Bottoni G., Biassoni L., Borgwardt L., de Keizer B., Jehanno N., Lopci E., Kurch L., Massollo M., Nadel H., Roca Bielsa I., Shulkin B., Vali R., De Palma D., Cecchin D., Santos A.I., Zucchetta P. The evidence-based role of catecholaminergic PET tracers in Neuroblastoma. A systematic review and a head-to-head comparison with mIBG scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51(3):756–67. doi: 10.1007/s00259-023-06486-9.
43. Liu C.J., Lu M.Y., Liu Y.L., Ko C.L., Ko K.Y., Tzen K.Y., Chang H.H., Yang Y.L., Jou S.T., Hsu W.M., Yen R.F. Risk Stratification of Pediatric Patients With Neuroblastoma Using Volumetric Parameters of ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-DOPA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42(3):e142–8. doi: 10.1097/RLU.0000000000001529.
44. O'Brien S.R., States L.J., Zhuang H. Neuroblastoma Shown on ¹⁸F-DOPA PET/CT Performed to Evaluate Congenital Hyperinsulinism. *Clin Nucl Med*. 2021;46(11):927–8. doi: 10.1097/RLU.0000000000003689.
45. Bacca A., Chiacchio S., Zampa V., Carrara D., Duce V., Congregati C., Simi P., Taddei S., Materazzi G., Volterrani D., Mariani G., Bernini G. Role of ¹⁸F-DOPA PET/CT in diagnosis and follow-up of adrenal and extra-adrenal paragangliomas. *Clin Nucl Med*. 2014;39(1):14–20. doi: 10.1097/RLU.0000000000000242.
46. Piccardo A., Lopci E., Conte M., Cabria M., Cistaro A., Garaventa A., Villavecchia G. Bone and lymph node metastases from neuroblastoma detected by ¹⁸F-DOPA-PET/CT and confirmed by posttherapy ¹³¹I-MIBG but negative on diagnostic ¹²³I-MIBG scan. *Clin Nucl Med*. 2014;39(1):e80–3. doi: 10.1097/RLU.0b013e31827a0002.
47. Piccardo A., Morana G., Puntoni M., Campora S., Sorrentino S., Zucchetta P., Ugolini M., Conte M., Cistaro A., Ferrarazzo G., Pescetto M., Lattuada M., Bottoni G., Garaventa A., Giovannella L., Lopci E. Diagnosis, Treatment Response, and Prognosis: The Role of ¹⁸F-DOPA PET/CT in Children Affected by Neuroblastoma in Comparison with ¹²³I-mIBG Scan: The First Prospective Study. *J Nucl Med*. 2020;61(3):367–74. doi: 10.2967/jnumed.119.232553.
48. Modak S., Manguen A., Basu E.M., Price A., Behr G., Min R., Lyashchenko S.K., Schwartz J., Pandit-Taskar N. *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl 16): abstr. 10046). doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.10046.6.
49. Wang P., Li T., Liu Z., Jin M., Su Y., Zhang J., Jing H., Zhuang H., Li F. [¹⁸F]MFBG PET/CT outperforming [¹²³I]MIBG SPECT/CT in the evaluation of neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(10):3097–106. doi: 10.1007/s00259-023-06221-4.
50. Samim A., Blom T., Poot A.J., Windhorst A.D., Fiocco M., Tolboom N., Braat A.J.A.T., Viol S.L.M., van Rooij R., van Noesel M.M., Lam M.G.E.H., Tytgat G.A.M., de Keizer B. [¹⁸F]mFBG PET-CT for detection and localisation of neuroblastoma: a prospective pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(4):1146–57. doi: 10.1007/s00259-022-06063-6. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(5):1541.
51. Pandit-Taskar N., Zanzonico P., Staton K.D., Carrasquillo J.A., Reidy-Lagunes D., Lyashchenko S., Burnazi E., Zhang H., Lewis J.S., Blasberg R., Larson S.M., Weber W.A., Modak S. Biodistribution and Dosimetry of ¹⁸F-Meta-Fluorobenzylguanidine: A First-in-Human PET/CT Imaging Study of Patients with Neuroendocrine Malignancies. *J Nucl Med*. 2018;59(1):147–53. doi: 10.2967/jnumed.117.193169.
52. Sun L., Zhang B., Peng R. Diagnostic Performance of ¹⁸F-FDG PET(CT) in Bone-Bone Marrow Involvement in Pediatric Neuroblastoma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021;2021:8125373. doi: 10.1155/2021/8125373.
53. Ouvrard E., Kaseb A., Poterszman N., Porot C., Somme F., Imperiale A. Nuclear medicine imaging for bone metastases assessment: what else besides bone scintigraphy in the era of personalized medicine? *Front Med (Lausanne)*. 2024;10:1320574. doi: 10.3389/fmed.2023.1320574.
54. 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.
55. Melzer H.I., Coppenrath E., Schmid I., Albert M.H., von Schweinitz D., Tudball C., Bartenstein P., Pfluger T. ¹²³I-MIBG scintigraphy/SPECT versus ¹⁸F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1648–58. doi: 10.1007/s00259-011-1843-8.
56. Xia J., Zhang H., Hu Q., Liu S.Y., Zhang L.Q., Zhang A., Zhang X.L., Wang Y.Q., Liu A.G. Comparison of diagnosing and staging accuracy of PET (CT) and MIBG on patients with neuroblastoma: Systemic review and meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017;37(5):649–60. doi: 10.1007/s11596-017-1785-x.
57. Chambers G., Frood R., Patel C., Scarsbrook A. ¹⁸F-FDG PET-CT in paediatric oncology: established and emerging applications. *Br J Radiol*. 2019;92(1094):20180584. doi: 10.1259/bjr.20180584.
58. 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.
59. Sun L., Zhang B., Peng R. Diagnostic Performance of ¹⁸F-FDG PET(CT) in Bone-Bone Marrow Involvement in Pediatric Neuroblastoma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021;2021:8125373. doi: 10.1155/2021/8125373.
60. Masselli G., Casciani E., De Angelis C., Sollaku S., Gualdi G. Clinical application of ¹⁸F-DOPA PET/TC in pediatric patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;11(2):64–76. PMID: 34079636.
61. Park J.R., Bagatell R., Cohn S.L., Pearson A.D., Villablanca J.G., Berthold F., Burchill S., Boubaker A., McHugh K., Nuchtern J.G., London W.B., Seibel N.L., Lindwasser O.W., Maris J.M., Brock P., Schleiermacher G., Ladenstein R., Matthay K.K., Valteau-Couanet D. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2580–7. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0177.