Преимущества и недостатки методов ядерной медицины, используемых при диагностике у пациентов с нейробластомой (обзор литературы)

Кайлаш, Ю.Н. Ликарь

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Юрий Николаевич Ликарь Yury.Likar@fccho-moscow.ru

На момент постановки диагноза приблизительно у 50 % пациентов с нейробластомой (НБ) определяется распространенная форма заболевания. Поэтому правильное стадирование с использованием методов лучевой диагностики и ядерной медицины имеет важнейшее значение у таких больных. Метайодбензилгуанидин (МЙБГ) является аналогом норадреналина и это идеальный туморотропный препарат для визуализации опухолевых клеток, экспрессирующих переносчики норадреналина. К основным недостаткам сцинтиграфии с МЙБГ следует отнести ограниченное пространственное разрешение, низкую чувствительность при диагностике опухолей малых размеров, существование НБ, клетки которых не накапливают МЙБГ, длительность исследования и необходимость выполнения нескольких протоколов сканирования. Позитронно-эмиссионная томография с соответствующим радиофармпрепаратом может стать хорошей альтернативой сцинтиграфии с МЙБГ и помочь при сомнительных и противоречивых результатах.

Ключевые слова: нейробластома, сцинтиграфия, метайодбензилгуанидин, позитронно-эмиссионная томография

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-50-56

Advantages and disadvantages of nuclear medicine techniques used in the diagnosis of patients with neuroblastoma (a review)

Kailash, Yu.N. Likar

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

About the 50 % of patients with neuroblastoma (NB) suffered from generalized form of disease at the moment of diagnosis establishing. So, the correct staging with the usage of methods of radiation diagnosis and nuclear medicine is very important in this setting. Meta-iodobenzyl guanidine (MIBG) is an analogue of noradrenalin so this is the ideal tumortropic drug for visualization of cells expresses carriers of noradrenalin. Main problems of method of MIBG scintigraphy are the limited spatial resolution, low sensitivity during the diagnosis of small-sized tumours, presence of NB without MIBG accumulation, duration of scanning and necessity of several scanning protocols. Positron-emission tomography with consequent radiopharmaceuticals can be good alternative way in comparison with routine scintigraphy with MIBG to help in case of doubtful and contradictory results.

Key words: neuroblastoma, scintigraphy, metaiodobenzylguanidine, positron emission tomography

Нейробластома (НБ) является одной из наиболее частых экстракраниальных солидных опухолей у детей (8 % всех злокачественных образований) и занимает 1-е место у детей первого года жизни среди всех злокачественных новообразований в данной возрастной группе [1, 2]. На момент постановки диагноза приблизительно у 50 % пациентов с НБ определяется распространенная форма заболевания [3]. Высокая частота метастатического поражения и уникальное биологическое поведение опухоли — способность к спонтанной регрессии и дифференцировке в доброкачественные опухоли или стремительный агрессивный рост с метастазированием — диктуют необходимость широкого

использования различных лабораторных и инструментальных методов исследования для диагностики заболевания, стадирования, оценки ответа на терапию и диагностики рецидива.

Неинвазивная визуализация у пациентов с НБ базируется на использовании ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и методов ядерной медицины, таких как сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), связанным с ^{123}I или ^{131}I (^{123}I -МЙБГ/ ^{131}I -МЙБГ), и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с различными радиофармпрепаратами (РФП) [4, 5]. КТ и МРТ обладают высокой

чувствительностью в определении первичной опухоли, позволяют достаточно точно визуализировать ее расположение относительно анатомически важных структур и оценить распространенность процесса (распространение опухоли в спинномозговой канал, метастатическое поражение печени и др.), но данные методы не обладают специфичностью [6, 7]. Методы ядерной медицины и в первую очередь сцинтиграфия с МЙБГ играют большую роль как для подтверждения нейрогенного генеза опухоли, так и при оценке распространения процесса [8, 9]. Кроме того, они позволяют оценить жизнеспособность опухолевых клеток, что помогает в понимании поведения опухоли и способствует созданию новых терапевтических подходов. В настоящем обзоре мы остановимся на основных преимуществах и недостатках давно и широко используемых методов ядерной медицины (сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ) у пациентов с НБ, а также представим относительно новые (ПЭТ с различными РФП).

В конце 70-х годов XX века в медицинском центре Мичиганского университета был создан МЙБГ, меченый радиоактивным йодом для визуализации мозгового вещества надпочечников и его заболеваний [10, 11]. МЙБГ как аналог норадреналина является субстратом для мембранных переносчиков норадреналина (NET), благодаря чему он и попадает в клетку. Далее с помощью везикулярного моноаминного переносчика (VMAT) РФП накапливается в нейросекреторных пузырьках внутри терминальных отделов симпатических ганглиев и в опухолях, растущих из клеток нейрогенной природы (таблица) [12–14]. Диагностические и клинические протоколы использования ^{123}I -МЙБГ и/или ^{131}I -МЙБГ достаточно хорошо изучены и показали свою значимость в клинической практике для диагностики, стадирования, планирования и проведения радиотерапии у пациентов с НБ [15–18]. Существующие различия в физических и дозиметрических свойствах между ^{123}I и ^{131}I привели к преимущественному использованию ^{123}I -МЙБГ в диагностических протоколах, а ^{131}I -МЙБГ — в протоколах радиотерапии. Так, меньшая лучевая нагрузка, получаемая пациентом за исследование при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, позволяет вводить препарат в дозах, достаточных для выполнения протокола ОФЭКТ. Получаемые томографические изображения области интереса с помощью этого протокола в некоторых случаях существенно повышают диагностическую значимость исследования. По данным различных авторов, чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ варьируют, но превышает 92 % и 94 % соответственно [15–18].

К сожалению, высокая чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ не исключают наличие ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Основные причины, приводящие к появлению ложноотрицательных результатов, — это фарма-

кологическое влияние различных препаратов, уникальное биологическое поведение опухоли (способность к дифференцировке в доброкачественные опухоли), выполнение исследования после начала полихимиотерапии, костные метастазы [19–22]. Дополнительно, согласно данным литературы, приблизительно у 10 % пациентов клетки НБ не накапливают МЙБГ, что также приводит к ложноотрицательным результатам [23]. В настоящее время нет полного понимания механизма отсутствия накопления РФП на молекулярном уровне. Существует предположение, что, подвергаясь дедифференцировке, клетки НБ могут терять NET или VMAT, что и влияет на накопление препарата в клетке [14]. Основные причины, приводящие к появлению ложноположительных результатов, — это физиологическое накопление в слюнных железах и сердце по причине их симпатической иннервации, печени из-за метаболизма препарата и неспецифическое накопление РФП в органах мочевыделительной системы и желудочно-кишечной системы [24, 25].

Знание и понимание этих причин, правильная подготовка пациента, соблюдение протокола исследования и включение в протокол ОФЭКТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ), позволяет свести ложноотрицательные и ложноположительные результаты к минимуму. Методика выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ подробно изложена в рекомендациях Европейского и Американского обществ ядерной медицины [26, 27] и коротко представлена далее: а) подготовка пациента к исследованию включает отмену ряда лекарственных препаратов, влияющих на накопление ^{123}I -МЙБГ (блокаторы β -адренорецепторов, кальциевых каналов, симпатомиметики и симпатолитики, нейролептики, антидепрессанты); блокада (насыщение) щитовидной железы препаратом йода; б) ^{123}I -МЙБГ вводят внутривенно в дозе 5 МБк/кг, приблизительно через 24 ч выполняется исследование в режиме «все тело» при скорости движения стола 5 см/мин, статическое исследование головы в боковых проекциях — 5 мин; в) протокол ОФЭКТ рекомендуется выполнять в режиме 3° — 30 с на матрицу 128×128 .

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ позволяет достаточно хорошо визуализировать патологическую опухолевую ткань там, где нет выраженного физиологического накопления препарата (в норме МЙБГ не накапливается в костях и мягких тканях). Поэтому данный метод превосходит большинство других в диагностике распространения процесса, особенно в определении костномозгового поражения. Так, чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в диагностике костномозгового поражения превосходит таковую при КТ или МРТ [28]. Выполнение протокола ОФЭКТ/КТ позволяет не только определить анатомическую локализацию патологического очага накопления ^{123}I -МЙБГ, но и дает возможность дифференцировать

Используемые РФП и методы ядерной медицины для функциональной визуализации НБ

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

Примечание. ¹¹C-HED — гидроксиэфедрин, меченный ¹¹C; ¹⁸F-FDOPA — дигидроксифенилаланин, меченный ¹⁸F; ⁶⁸Ga — галлий; ¹⁸F-ФДГ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная КТ.

патологический очаг накопления в образовании от физиологического накопления препарата (например, в чашечно-лоханочной системе, неизменном надпочечнике, кишечнике или очаге контаминации), что и снижает частоту ложноположительных результатов [29]. Еще одним преимуществом использования протокола ОФЭКТ/КТ является лучшая контрастность получаемых совмещенных изображений по сравнению с плоскостным изображением, что позволяет выявлять накопление низкой интенсивности в небольших по размеру образованиях или при накоплениях низкой интенсивности [18]. К сожалению, не всегда удастся достоверно определить наличие патологического оча-

га накопления (например, в печени — по причине физиологически выраженного, неомогенного накопления препарата) [30] или в образованиях, лежащих за пределами разрешающей способности метода (пространственное разрешение составляет около 1 см), даже по ОФЭКТ/КТ-совмещенным изображениям. По этой причине визуализация метастатического поражения лимфатических узлов, метастатического поражения печени, верификация накопления РФП в небольшой остаточной опухоли (после нерадикального удаления) и опухолях малых размеров, часто встречающихся при синдроме опсоклонус-миоклонус, вызывает большие сложности [23].

Несмотря на отсутствие возможности количественной оценки при скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, мы наблюдаем исчезновение патологических очагов накопления (всех или некоторых) при выполнении исследования в процессе лечения. Поэтому для пациентов с 4-й стадией НБ было предложено использовать полуколичественный метод оценки терапевтического ответа [31]. В. Decarolis et al. в своей работе показали, что, используя полуколичественный метод, можно определить пациентов с неблагоприятным прогнозом как на этапе инициальной диагностики, так и во время индукционной терапии [32].

Существующие недостатки скинтиграфии с МЙБГ в виде ложноположительных или ложноотрицательных результатов и наличие около 10 % пациентов с НБ, клетки которой не накапливают ^{123}I -МЙБГ, способствуют поиску других методов ядерной медицины, обладающих более высокой чувствительностью и специфичностью. Одним из таких методов может стать ПЭТ/КТ. В настоящее время широко изучается эффективность ПЭТ/КТ с различными РФП (см. таблицу) у пациентов с НБ.

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

Количество публикаций по использованию ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с НБ непрерывно растет, но показания для использования данного метода диагностики до сих пор четко не определены. В ряде исследований изучали роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с НБ для стадирования, оценки ответа на терапию (после индукции и/или консолидации), рецидива заболевания и при наблюдении [33–44]. Было показано, что по чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ превосходила скинтиграфию с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с 1-й и 2-й стадией заболевания и у больных с 3-й и 4-й стадией в тех случаях, когда клетки опухоли не накапливали ^{123}I -МЙБГ или накопление было сомнительным [34]. Однако скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ показала свое превосходство по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, в диагностике костномозгового поражения у пациентов с 4-й стадией НБ [34, 35]. Было отмечено, что диагностическая значимость скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ выше у пациентов, получающих химиотерапию (ХТ) или терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), и у больных с краниальными метастазами по причине выраженного физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в костном мозге (при терапии Г-КСФ) и в клетках головного мозга [34, 35]. Из-за этих же причин (физиологическое накопление

^{18}F -ФДГ в головном мозге и костях скелета при терапии Г-КСФ и ХТ) диагностическая значимость ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ была ниже скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в оценке ответа на терапию и диагностике рецидива у пациентов из группы высокого риска [35, 36]. Однако ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет достаточно эффективно осуществлять мониторинг ответа на терапию у пациентов с НБ, не накапливающей ^{123}I -МЙБГ [37].

Появление новых очагов при рецидиве заболевания (не были выявлены при инициальном исследовании) или отсутствие некоторых инициальных очагов поражения при диагностике рецидива — это те трудности, с которыми встречаются врачи при интерпретации исследования с ^{123}I -МЙБГ у пациентов, находящихся под наблюдением после окончания терапии по поводу НБ [38–41]. Поэтому вопросы касательно чувствительности используемого метода исследования всегда актуальны: 1) мы не визуализируем инициальные очаги — их действительно нет?; 2) это действительно новые очаги при рецидиве заболевания или чувствительность использованного метода не позволила выявить их при первичном исследовании? В 2 работах была выполнена оценка потенциального значения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у таких пациентов. В.Н. Kushner et al. показали диагностическую важность мультимодального подхода и предположили, что у пациентов с отсутствием краниальных метастазов выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и пункции костного мозга может быть достаточно в периоде наблюдения [42]. Н.И. Melzer et al. в своей работе показали, что проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в период наблюдения может быть полезно, если скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ показывает противоречивые или сомнительные результаты. Так, чувствительность скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составила 50 % и 78 %, а специфичность — 75 % и 92 % соответственно [43]. Кроме эффективной диагностики основного заболевания и его распространения было показано, что результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ могут иметь прогностическое значение у пациентов группы высокого риска, которым показано проведение терапии с ^{131}I -МЙБГ. Так, высокая метаболическая активность первичного образования или оставшихся метастатических очагов была идентифицирована как плохой прогностический фактор и ассоциирована со снижением выживаемости [36].

Несмотря на основные ограничения, связанные с выраженным физиологическим накоплением ^{18}F -ФДГ в головном мозге и неспецифическим накоплением в костном мозге при проведении ХТ и терапии Г-КСФ (влияние последних может быть нивелировано при правильном планировании сроков исследования), ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть эффективно использована у пациентов с НБ, клетки которой не накапливают МЙБГ, или когда скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ показывает противоречивые или сомнительные

результаты (включая корреляцию с КТ и МРТ). Для определения взаимосвязи между интенсивностью накопления ^{18}F -ФДГ и выживаемостью необходимо проведение большого проспективного исследования.

Высокая экспрессия соматостатиновых рецепторов на клетках нейроэндокринных опухолей, включая и клетки НБ, дает возможность применять методы ядерной медицины с использованием радионуклидов (как для скintiграфии, так и для ПЭТ), связанных с молекулой аналога соматостатина [45, 46]. Аналоги соматостатина связываются с соматостатиновыми рецепторами, как и сам гормон, и после связывания с рецептором путем эндоцитоза попадают в эндосомы/лизосомы клетки (см. таблицу).

Созданные ранее РФП на основе аналогов соматостатиновых рецепторов, связанных с индием (^{111}In), не показали своего диагностического преимущества при сравнении со скintiграфией с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ [47]. Синтез и использование РФП аналогов соматостатиновых рецепторов, меченных ^{68}Ga , для ПЭТ/КТ привело к улучшению чувствительности и специфичности при визуализации нейроэндокринных опухолей. А. Kroiss et al. показали, что скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС имели равную чувствительность в диагностике нейрогенных опухолей, но была получена более высокая чувствительность в диагностике отдельных очагов поражения при использовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС [46]. Р. Joshi и V. Lele описали 2 успешных клинических случая диагностики НБ у пациентов с синдромом опсokлонус-миоклонус при использовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС [48]. Эти данные актуальны еще и потому, что созданные молекулы аналоги соматостатина с различными радионуклидными метками могут быть использованы как в диагностических, так и терапевтических протоколах. В определенных клинических случаях пациенты, у которых отмечено накопление ^{68}Ga -DOTA-ТОС при ПЭТ/КТ-исследовании, могут рассматриваться как кандидаты на проведение радионуклидной терапии с использованием лютеция — ^{177}Lu -DOTA-TATE [46, 49].

Несмотря на то, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ или ПЭТ с аналогами соматостатиновых рецепторов, меченных ^{68}Ga , имеет ряд преимуществ перед скintiграфией с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с НБ, ни один из них не может считаться реальной заменой ^{123}I -МЙБГ. Основное ограничение связано с механизмом накопления данных РФП в клетках НБ (не отражают метаболизм катехоламинов при НБ). Поэтому ПЭТ с РФП, механизм накопления которых сходен с метаболизмом катехоламинов, выглядит более перспективным.

^{11}C -НED, являясь аналогом катехоламинов, обладает схожим механизмом транспорта (см. таблицу) и может быть использован для ПЭТ-визуализации нейроэндокринных опухолей, симпатической нервной

системы и оценки иннервации миокарда [50, 51]. С. Franzius et al. сравнили эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C -НED и скintiграфию с ^{123}I -МЙБГ у пациентов с нейрогенными опухолями и показали, что оба метода обладают высокой чувствительностью — 96 % и 100 % соответственно. Однако у 1 больного при исследовании ПЭТ/КТ с ^{11}C -НED не был обнаружен рецидив опухоли в брюшной полости, и интенсивность накопления в некоторых очагах поражения уступала таковой при скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ [52].

Несмотря на высокое пространственное разрешение, возможность выполнения исследования в день введения препарата, низкую лучевую нагрузку на критический орган (щитовидная железа), ПЭТ с ^{11}C -НED имеет некоторые недостатки и ограничения по сравнению с ^{123}I -МЙБГ-скintiграфией. Так, из-за высокого физиологического накопления ^{11}C -НED в органах мочеотделения при исследовании невозможна достоверная оценка опухолей, расположенных в непосредственной близости. Кроме этого, выраженное физиологическое накопление РФП в печени не позволяет визуализировать небольшие метастазы в этом органе [52]. Еще одно важное ограничение связано с коротким периодом полураспада ^{11}C , что требует наличия циклотрона и лаборатории синтеза на территории клиники.

МЙБГ, меченный ^{124}I (^{124}I -МЙБГ), по механизму накопления аналогичен накоплению ^{123}I -МЙБГ (см. таблицу), но отличается периодом полураспада ^{124}I ($T_{1/2} = 4,2$ сут). К преимуществам ПЭТ с ^{124}I -МЙБГ над скintiграфией с ^{123}I -МЙБГ следует отнести возможность количественной оценки и проведения предварительной дозиметрии перед терапией ^{131}I -МЙБГ [53, 54]. Однако длительный период полураспада ^{124}I приводит к большей лучевой нагрузке на пациента и требует введения низких доз, что не улучшает качества исследований [54].

^{18}F -FDOPA, являясь прямым предшественником дофамина, по механизму своего накопления сходен с метаболизмом катехоламинов (см. таблицу), поэтому ПЭТ с ^{18}F -FDOPA может стать лучшей альтернативой скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ для пациентов с НБ и другими нейроэндокринными опухолями [55–58]. Во многих опубликованных работах было показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA имеет большую диагностическую ценность, чем скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ и другие традиционные методы визуализации, такие как КТ и МРТ [58–61]. S. Kauhanen et al. оценили диагностическую ценность различных методов у пациентов с нейроэндокринными опухолями и показали, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA составила 90 % и существенно превышала таковую при скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ и КТ/МРТ — 65 % и 67 % соответственно [61].

А. Piccardo et al. выполнили сравнительную оценку диагностической значимости ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA и скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ (выступала в качестве

«золотого стандарта») у пациентов с НБ группы высокого риска [62]. Было показано, что все патологические очаги накопления, включая первичную опухоль, остаточную опухолевую ткань или метастазы, визуализируемые при исследовании с ^{123}I -МИБГ, определялись и при ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA, что подтверждает общий для этих РФП механизм накопления. Однако в определении метастазов мягких тканей (размером $< 1,5$ см) более высокая чувствительность была получена при ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA. Достоверное накопление ^{18}F -FDOPA было отмечено и при диагностике костномозгового поражения. Не было получено ни одного ложноположительного или ложноотрицательного результата при ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA у пациентов после ХТ или при локализации очагов поражения в своде черепа, что бывает при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [62]. Выявлены дополнительные очаги поражения при ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA, которые не определялись при скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, но были подтверждены при скинтиграфии с ^{131}I -МИБГ, выполненной после введения РФП в лечебной дозе (считается наиболее чувствительным методом оценки распространения при НБ) [63].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA показала высокую диагностическую ценность и при сравнении с КТ/МРТ-исследованиями у пациентов с НБ. Так, преимущество ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA было отмечено в определении костномозгового поражения, поражения лимфатических узлов и мягких тканей, но КТ/МРТ показали свою значимость в диагностике метастазов печени [64].

В настоящее время скинтиграфия с ^{123}I -МИБГ остается «золотым стандартом» диагностики распространения заболевания у пациентов с НБ. Однако наличие ложноположительных или ложноотрицательных результатов при скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, вызванных объективными причинами, не позволяет получить 100 % результат. Велика вероятность, что в ближайшем будущем ПЭТ/КТ с РФП, обладающим высокой специфичностью к клеткам НБ, сможет стать лучшей альтернативой скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ или, по крайней мере, достойной заменой в случаях, когда клетки НБ не накапливают МИБГ, и при получении сомнительных результатов с ^{123}I -МИБГ. Проведение дальнейших исследований поможет ответить на вопрос, когда и с каким РФП необходимо назначать ПЭТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spix C., Aareleid T., Stiller C. et al. Survival of children with neuroblastoma time trends and regional differences in Europe, 1978–1992. *Eur J Cancer* 2001;37:722–9.
2. Heck J.E., Ritz B., Hung R.J. et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:125–43.
3. DuBois S., Kalika Y., Lukens J. et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:181–9.
4. Brisse H.J., McCarville M.B., Granata S. et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261:243–57.
5. Mueller W.P., Coppenrath E., Pfluger T. Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma. *Pediatr Radiol* 2013;43:418–27.
6. Mehta K., Haller J.O., Legasto A.C. Imaging neuroblastoma in children. *Crit Rev Comput Tomogr* 2003;44(1):47–61.
7. Pfluger T., Schmied C., Porn U. et al. Integrated imaging using MRI and ^{123}I metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma. *Am J Roentgenol* 2003;181:1115–24.
8. Shulkin B.L., Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med* 1998;39:679–88.
9. Dumba M., Jawad N., McHugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. *Cancer Imaging* 2015;15:5.
10. Wieland D.M., Wu J.L., Brown L.E. et al. Radiolabeled adrenergic neuron blocking agents: adrenomedullary imaging with ^{131}I -iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980;21:349–53.
11. Wieland D.M., Brown L.E., Tobes M.C. et al. Imaging the primate adrenal medulla with ^{123}I and ^{131}I meta-iodobenzylguanidine: concise communication. *J Nucl Med* 1981;22:358–64.
12. Guilloteau D., Chalon S., Beulieu J.L. et al. Comparison of MIBG and monoamines uptake mechanism: pharmacological animal and blood platelets studies. *Eur J Nucl Med* 1988;14:341–4.
13. Smets L.A., Loesberg C., Janssen M. et al. Active uptake and extravesicular storage of m-iodobenzylguanidine in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Cancer Res* 1989;49:2941–4.
14. Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. *Pharmacol Ther* 2001;91:35–62.
15. Vik T.A., Pfluger T., Kadota R. et al. (123)I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:784–90.
16. Sharp S.E., Gelfand M.J., Shulkin B.L. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011;41:345–53.
17. Jacobson A.F., Deng H., Lombard J. et al. ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2596–606.
18. Shapr S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016;36(1):258–78.
19. Solanki K.K., Bomanji J., Moyes J. et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled metaiodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992;13:513–21.
20. Hadj-Djilani N.L., Lebtahi N.E., Delaloye A.B. et al. Diagnosis and follow-up of neuroblastoma by means of iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and bone scan, and the influence of histology. *Eur J Nuc Med* 1995;22:322–9.
21. Fendler W.P., Melzer H.I., Walz C. et al. High ^{123}I -MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(11):1701–10.
22. Maurea S., Lastoria S., Caracò C. et al. Iodine-131-MIBG imaging to monitor chemotherapy response in advanced neuroblastoma: comparison with laboratory analysis. *J Nucl Med* 1994;35(9):1429–35.
23. Biasotti S., Garaventa A., Villavecchia G.P. et al. False-negative metaiodobenzylguanidine scintigraphy at diagnosis of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(2):153–5.

24. Bonnin F., Lumbroso J., Tenenbaum F. et al. Refining interpretation of MIBG scans in children. *J Nucl Med* 1994;35:803–10.
25. McGarvey C.K., Applegate K., Lee N.D. et al. False-positive metaiodobenzylguanidine scan for neuroblastoma in a child with opsoclonus-myoclonus syndrome treated with adrenocorticotrophic hormone. *J Child Neurol* 2006;21:606–10.
26. http://eanm.org/publications/guidelines/gl_paed_mibg.pdf.
27. http://eanm.org/publications/guidelines/gl_onco_mibg_1.pdf.
28. Lebtahi N., Gudinchet F., Nenadov-Beck M. et al. Evaluating bone marrow metastasis of neuroblastoma with iodine-123-MIBG scintigraphy and MRI. *J Nucl Med* 1997;38:1389–92.
29. Rozovsky K., Koplewitz B.Z., Krausz Y. et al. Added value of SPECT/CT for correlation of MIBG scintigraphy and diagnostic CT in neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Roentgenol* 2008;190(4):1085–90.
30. Dessner D.A., DiPietro M.A., Shulkin B.L. et al. MIBG detection of hepatic neuroblastoma: correlation with CT, US and surgical findings. *Pediatr Radiol* 1993;23(4):276–80.
31. Matthay K.K., Shulkin B., Ladenstein R. et al. Criteria for evaluation of disease extent by ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer* 2010;102(9):1319–26.
32. Decarolis B., Schneider C., Hero B. et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol* 2013;31(7):944–51.
33. Shulkin B.L., Hutchinson R.J., Castle V.P. et al. Neuroblastoma: Positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Radiology* 1996;199:743–50.
34. Sharp S.E., Shulkin B.L., Gelfand M.J. et al. ^{123}I -MIBG scintigraphy and ^{18}F -FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med* 2009;50:1237–43.
35. Taggart D.R., Han M.M., Quach A. et al. Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan and ^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine-131 MIBG therapy for relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5343–9.
36. Papathanasiou N.D., Gaze M.N., Sullivan K. et al. ^{18}F -FDG PET/CT and ^{123}I -metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med* 2011;52:519–25.
37. Kushner B.H. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004;45:1172–88.
38. Colavolpe C., Guedj E., Cammilleri S. et al. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:828–31.
39. McDowell H., Losty P., Barnes N., Kokai G. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG negative. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:552.
40. Kushner B.H., Kramer K., Modak S. et al. Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1041–6.
41. Schwarz K.B., Driver I., Lewis I.J. et al. Positive MIBG scanning at the time of relapse in neuroblastoma which was MIBG negative at diagnosis. *Br J Radiol* 1997;70:90–2.
42. Kushner B.H., Yeung H.W., Larson S.M. et al. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol* 2001;19:3397–405.
43. Melzer H.J., Coppenrath E., Schmid I. et al. (^{123}I) -MIBG scintigraphy/SPECT versus (^{18}F) -FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1648–58.
44. Bleeker G., Tytgat G.A., Adam J.A. et al. ^{123}I -MIBG scintigraphy and ^{18}F -FDG-PET imaging for diagnosing neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;29(9):CD009263.
45. Reubi J.C. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003;24:389–427.
46. Kroiss A., Putzer D., Uprimny C. et al. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide positron emission tomography and ^{123}I -metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:865–73.
47. Schilling F.H., Bihl H., Jacobsson H. et al. Combined (^{111}In) -pentetreotide scintigraphy and (^{123}I) -mIBG scintigraphy in neuroblastoma provides prognostic information. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:688–91.
48. Joshi P., Lele V. Somatostatin receptor positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the evaluation of opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome. *Indian J Nucl Med* 2013;28(2):108–11.
49. Gains J.E., Bomanji J.B., Fersht N.L. et al. ^{177}Lu -DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med* 2011;52:1041–7.
50. Rosenspire K.C., Haka M.S., Van Dort M.E. et al. Synthesis and preliminary evaluation of ^{11}C metahydroxyephedrine: a false neurotransmitter agent for heart neuronal imaging. *J Nucl Med* 1990;31:1328–34.
51. Shulkin B.L., Wieland D.M., Baro M.E. et al. PET Hydroxyephedrine Imaging of Neuroblastoma. *J Nucl Med* 1996;37:16–21.
52. Franzius C., Hermann K., Weckesser M. et al. Whole-body PET/CT with ^{11}C metahydroxy-ephedrine in tumors of the sympathetic nervous system: feasibility study and comparison with ^{123}I -MIBG SPECT/CT. *J Nucl Med* 2006;47:1635–42.
53. Lopci E., Chiti A., Castellani M.R. et al. Matched pairs dosimetry: $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ metaiodobenzylguanidine and $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ and $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ antibodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:S28–40.
54. Lee C.L., Wahnische H., Sayre G.A. et al. Radiation dose estimation using preclinical imaging with ^{124}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) PET. *Med Phys* 2010;37:4861–6.
55. LaBrosse E.H., Comoy E., Bohuon C. et al. Catecholamine metabolism in neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1976;57:633–8.
56. Koopmans K.P., de Vries E.G., Kema I.P. et al. Staging of carcinoid tumours with ^{18}F -DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006;7:728–34.
57. Jager P.L., Chirakal R., Marriott C.J. et al. 6-L- ^{18}F -fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications. *J Nucl Med* 2008;49:573–86.
58. Minn H., Kauhanen S., Seppänen M. et al. ^{18}F -FDOPA: a multiple-target molecule. *J Nucl Med* 2009;50:1915–8.
59. Timmers H.J., Chen C.C., Carrasquillo J.A. et al. Comparison of ^{18}F -fluoro-LDOPA, ^{18}F -fluorodeoxy glucose, and ^{18}F -fluorodopamine PET and ^{123}I -MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4757–67.
60. Fiebrich H.B., Brouwers A.H., Kerstens M.N. et al. 6-[^{18}F]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;94:3922–30.
61. Kauhanen S., Seppänen M., Ovaska J. et al. The clinical value of ^{18}F fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:255–65.
62. Piccardo A., Lopci E., Conte M. et al. Comparison of (^{18}F) -dopa PET/CT and (^{123}I) -MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:57–61.
63. Piccardo A., Lopci E., Conte M. et al. Bone and lymph-node metastases from Neuroblastoma detected by ^{18}F -DOPA-PET/CT and confirmed by post-therapy ^{131}I -MIBG, but negative on diagnostic ^{123}I -MIBG scan. *Clin Nucl Med* 2014;39(1):e80–3.
64. Lopci E., Piccardo A., Nanni C. et al. ^{18}F -DOPA PET/CT in neuroblastoma: comparison with conventional imaging with CT/MR. *Clin Nucl Med* 2012;37:e73–8.