

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 06.12.2019  
Принята к печати 17.02.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-68-78

# Неинвазивное определение неблагоприятного гистологического варианта у детей с нейrogenными опухолями по накоплению $^{123}\text{I}$ -МИБГ с использованием полуколичественной и количественной оценок

Кайлаш, Е.Д. Киреева, И.С. Вдовина, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская, В.Ю. Рощин, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь

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

**Контактная информация:**  
Ликарь Юрий Николаевич,  
д-р мед. наук, заведующий  
отделением ПЭТ и радионуклидной  
диагностики НМИЦ детской гема-  
тологии, онкологии и иммунологии  
им. Дмитрия Рогачева Минздрава  
России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru

Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -метайодобензилгуанидином ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) широко используется для диагностики и стадирования у пациентов с нейrogenными опухолями. Лечение пациентов с нейробластомой (НБ) зависит от группы риска и базируется на многих клинических и генетических факторах, включая гистологический вариант опухоли. Цель исследования: неинвазивное определение неблагоприятного гистологического варианта по интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в нейrogenной опухоли. Данное исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. В ретроспективное исследование включили 96 пациентов с впервые выявленной нейrogenной опухолью. На этапе инициальной диагностики всем пациентам выполнили сцинтиграфию с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ с протоколом ОФЭКТ/КТ. Полуколичественный (TLCRR) и количественный ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) методы оценки были использованы для получения количественных значений интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в первичной опухоли. Среди 96 МИБГ-позитивных пациентов 54 были с НБ, 28 – с ганглионейробластомой (ГНБ) и 14 – с ганглионейромой (ГН). Средние значения TLCRR и  $\text{SUV}_{\text{max}}$  при НБ составили 5,67 и 7,5; при ГНБ – 2,58 и 3,1; при ГН – 1,48 и 1,85 соответственно. Центильный анализ показал, с какой вероятностью значение каждого параметра для конкретного типа опухоли не превысит рассчитанное. Использование протокола ОФЭКТ/КТ и современного программного обеспечения позволяют выполнять полуколичественную и количественную оценки интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в опухоли, а полученные значения TLCRR и  $\text{SUV}_{\text{max}}$  как отдельно, так и в комбинации с нейронспецифической энolahзой могут быть использованы для неинвазивного определения неблагоприятного гистологического варианта.

**Ключевые слова:** нейробластома, ганглионейробластома, ганглионейрома, сцинтиграфия, метайодобензилгуанидин ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ),  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , TLCRR

Кайлаш и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020; 19 (1): 68–78.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-68-78

## Non-invasive prediction of an unfavorable histological variant in patients with neuroblastic tumors using the quantitative and semiquantitative assessment of $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake

Kailash, E.D. Kireeva, I.S. Vdovina, M.Ya. Yadgarov, T.V. Shamanskaya, V.Yu. Roshin, D.Yu. Kachanov, Yu.N. Likar

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

$^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) scintigraphy is widely used for the detection and staging of neuroblastoma. Risk-adapted treatment in patients with neuroblastic tumors is based on many clinical and genetic factors including histopathology. Purpose: non-invasive prediction of an unfavorable histological variant in patients with neuroblastic tumors using quantitative assessment of  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake. This study was approved by the Independent Ethical Committee and the Academic Council of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. 96 patients were included in this retrospective study.  $^{123}\text{I}$ -MIBG-scintigraphy including whole body planar images and SPECT/CT were performed for all patients before any type of treatment. Semiquantitative and quantitative assessment of  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake were calculated and analyzed. Out of 96 patients: 54 with neuroblastoma (NB), 28 with ganglioneuroblastoma (GNB) and 14 with ganglioneuroma (GN). The average values of TLCRR and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  for NB were 5.67 and 7.5, for GNB – 2.58 and 3.1 and for GN – 1.48 and 1.85, respectively. A centile analysis was carried out for all groups. SPECT/CT in combination with modern software allows semiquantitative and quantitative assessment of  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake in neuroblastic tumor. The TLCRR and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  can be used separately as well as in combination with NSE for prediction of histological variant.

**Key words:** neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, scintigraphy, metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG),  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , TLCRR

Kailash, et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2020; 19 (1): 68–78.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-68-78

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 06.12.2019  
Accepted 17.02.2020

**Correspondence:**  
Yury N. Likar, MD., PhD, Head  
of Nuclear Medicine Department  
of Dmitriy Rogachev National  
Medical Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology, Immunology  
Ministry of Healthcare of Russian  
Federation.  
Address: Russia 117997, Moscow,  
Samory Mashela st., 1  
E-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru

**Н**ейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная опухоль в детском возрасте, которая развивается из клеток-предшественников симпатической нервной системы и относится к группе нейрогенных опухолей. Существует несколько гистологических типов нейрогенных опухолей – НБ, ганглионейробластома (ГНБ), ганглионейрома (ГН), которые первоначально происходят из клеток нервного гребня и представлены нейробластами, ганглиозными и стромальными клетками в различном соотношении [1, 2], при этом ГН рассматривается как доброкачественное образование. Несмотря на то что доля НБ составляет 8–10% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей, данная патология ответственна за 12–15% смертей от ЗНО в детском возрасте [3].

Риск прогрессии и смертности от заболевания у пациентов с НБ критически зависит от следующих прогностических факторов: возраста пациента, клинической стадии, гистологического варианта и молекулярно-генетических характеристик (наличия хромосомных aberrаций). Эти факторы были включены в международную систему стратификации на группы риска *International Neuroblastoma Risk Group* (INRG) [4]. Стратификация пациентов на группы риска согласно INRG имеет огромное значение для выбора тактики лечения. Для примера, пациентам с недифференцированной НБ и наличием генетических aberrаций показано более агрессивное лечение, чем пациентам с ГН [5]. Стратификацию опухоли на группы риска обычно проводят на основании гистологического исследования образцов опухолевой ткани, полученных в результате биопсии или хирургического удаления опухоли.

Гистологический тип опухоли определяется согласно критериям Международной гистологической классификации НБ *International Neuroblastoma Pathology Classification* (INPC–*Shimada system*), в соответствии которой выделяют следующие типы по степени клеточной дифференцировки: НБ (недифференцированный подтип, низкодифференцированный подтип, дифференцирующийся подтип); смешанная ГНБ и нодулярная ГНБ; доброкачественная ГН [1, 2]. Следует отметить, что для корректного определения некоторых прогностических факторов (клинической стадии) огромную роль играют методы визуализации: магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), сцинтиграфия с метайодобензилгуанидином, меченым  $^{123}\text{I}$  ( $^{123}\text{I}$ -МЙБГ), с дополнительным использованием протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), а также некоторые лабораторные тесты, включающие определение специфических маркеров в сыворотке крови и морфологическое исследование

костного мозга. Безусловно, только комплексная оценка всех прогностических факторов риска позволяет принять правильное решение о тактике ведения пациента с НБ.

В настоящей работе мы сконцентрировали свое внимание на возможности неинвазивного определения гистологического варианта по интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в первичном образовании у детей с НБ, используя количественные методы оценки. Идея неинвазивного определения гистологического варианта НБ в зависимости от интенсивности накопления МЙБГ не нова. Еще в 1999 году в своей работе *С. Окуята и соавт.*, используя визуальную оценку интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ у пациентов с НБ, пытались установить взаимосвязь между интенсивностью накопления и неблагоприятным гистологическим вариантом [6]. Развитие технологий и создание гибридного оборудования, включая ОФЭКТ/КТ, дало возможность применять полуколичественные методы оценки интенсивности накопления, результаты которых с большей точностью могут предсказать неблагоприятный гистологический вариант [7, 8]. Сегодня появилась возможность выполнять количественную оценку интенсивности накопления, используя значения стандартизованного накопления (*Standardized Uptake Values – SUV*) при ОФЭКТ/КТ [9, 10].

**Цель работы:** оценка возможности неинвазивного определения неблагоприятного гистологического варианта по интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, измеренной при помощи полуколичественного и количественного методов, а также их сочетанного использования совместно с результатами таких лабораторных показателей, как нейронспецифическая энолаза (НСЭ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ферритин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. В ретроспективное исследование включены 96 пациентов – 46 мальчиков и 50 девочек; медиана возраста – 2 года (от 0 до 17 лет), с впервые выявленной нейрогенной опухолью, которым на этапе инициальной диагностики выполнили сцинтиграфию с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ с протоколом ОФЭКТ/КТ области первичного образования и печени. Всем пациентам исследования выполняли на базе НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

**Критерии включения:** первичные пациенты; наличие гистологического подтверждения диагноза «нейрогенная опухоль» (НБ, ГНБ, ГН); наличие накоп-

ления в первичной опухоли при скintiграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ; наличие протокола ОФЭКТ/КТ (первичного образования и области печени) при проведении скintiграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ; доступность результатов исследований для анализа в системе хранения данных визуализации (*Picture Archiving and Communication System – PACS*).

**Протокол скintiграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ.** Скintiграфию с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ выполняли на двухдетекторной гамма-камере *Discovery 670* ОФЭКТ/КТ (*GE Healthcare, США*) с использованием стандартных протоколов. Всем пациентам выполняли исследование в режиме «все тело» в передней и задней проекциях и головы в боковых проекциях. После получения планарных изображений врач-радиолог определял область интереса (включающую первичное образование и область печени) для выполнения протокола ОФЭКТ/КТ. Скintiграфию с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ выполняли через 24 ч после внутривенного введения радиофармпрепарата через центральный или периферический катетер в дозе 5 МБк/кг, при этом минимальная доза составила 40 МБк, а максимальная не превышала 370 МБк. Для получения планарных изображений в режиме «все тело» использовали следующие параметры сбора данных: детекторы в положении «*anterior and posterior*» с коллиматорами для низких энергий с высоким разрешением; энергетический пик изотопа – 159 keV; ширина энергетического окна – 20%; скорость движения стола – 5 см/мин. Протокол ОФЭКТ: угол вращения детекторов – 3°; время сбора – 30 сек. на матрицу – 128 × 128. Для получения совмещенных ОФЭКТ/КТ-изображений выполняли протокол низко-

дозовой КТ с учетом массы тела пациента. Реконструкцию и анализ полученных планарных и ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображений при скintiграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ выполняли на рабочей станции *Xeleris* (*GE Healthcare, США*) и *HERMES Medical Imaging suite* (*Hermes Medical Solutions, Стокгольм, Швеция*).

**Полуколичественный метод оценки интенсивности накопления (*tumor-to-liver count-rate ratio – TLCRR*).** Для получения значений интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ при помощи полуколичественного метода определяли отношение максимальной активности в объеме 1 см<sup>3</sup> опухолевой ткани к среднему значению накопления в объеме 1 см<sup>3</sup> непораженного участка паренхимы правой доли печени (*рисунок 1*).

$$\text{TLCRR} = \frac{\text{Максимальная активность в объеме 1 см}^3}{\text{Средняя активность в 1 см}^3 \text{ печени}}$$

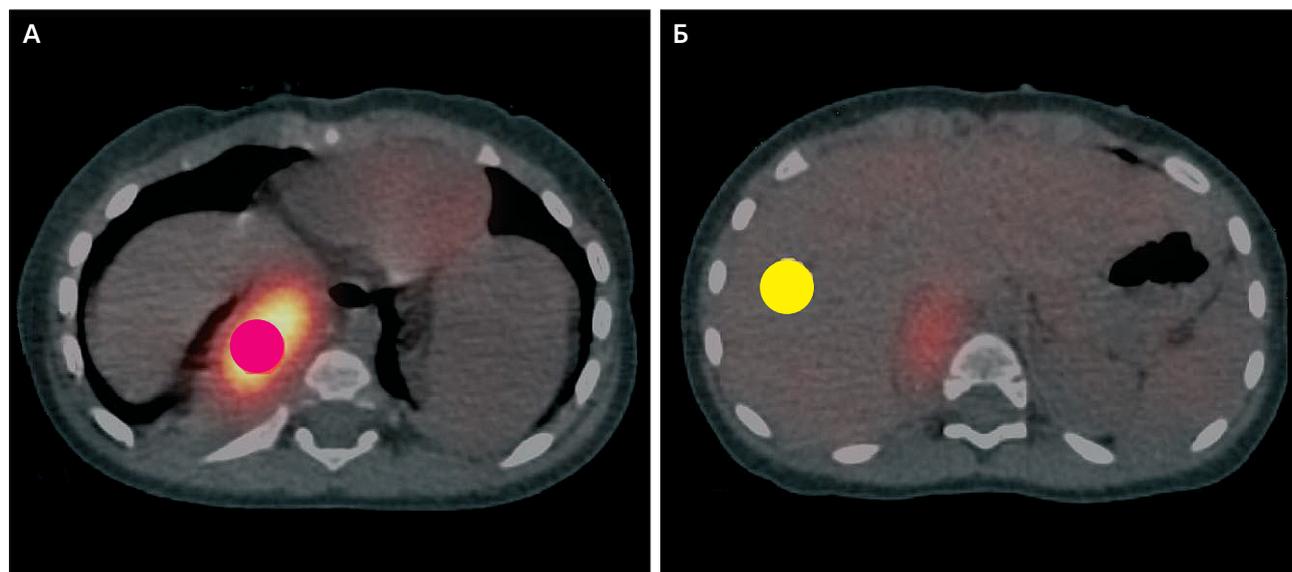
Для определения максимальной активности в 1 см<sup>3</sup> опухолевой ткани при просмотре срезов визуально определяли участок накопления с наибольшей интенсивностью в опухоли, затем проводили измерения импульсов в указанном объеме. Чаще измерения выполняли на нескольких срезах и в разных проекциях (аксиальной, корональной и сагиттальной) и выбирали максимальное значение. Для получения средних значений накопления в печени проводили измерения импульсов в 1 см<sup>3</sup> правой доли печени на нескольких срезах и в разных проекциях. Далее полученные значения суммировали и делили на количество измерений. В случаях множественного

### Рисунок 1

Определение интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ на ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях с помощью полуколичественного метода TLCRR: А – измерение максимальной активности в объеме 1 см<sup>3</sup> опухоли; Б – измерение средней активности в объеме 1 см<sup>3</sup> печени

#### Figure 1

Semiquantitative assessment of MIBG uptake (TLCRR) in NB patient on SPECT/CT images: A – measurement of the maximum activity of a tumor in a volume of 1 cm<sup>3</sup>; Б – measurement of average activity of liver in a volume of 1 cm<sup>3</sup>



метастатического поражения правой доли печени измерения выполняли в непораженном участке паренхимы, а при отсутствии такого – в левой доле.

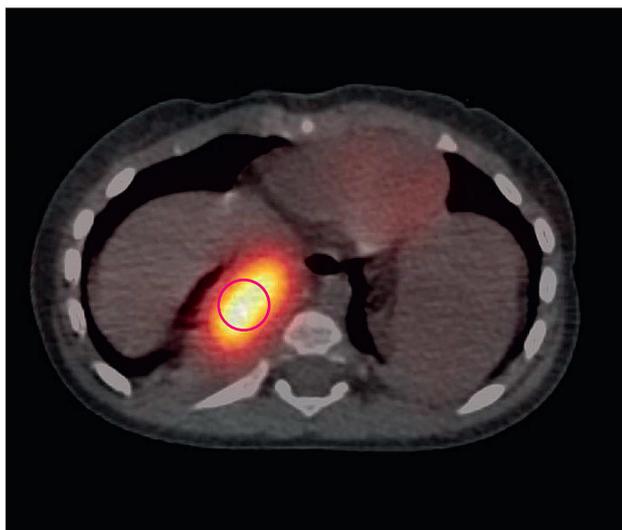
**Количественный метод оценки интенсивности накопления.** Для получения количественного значения интенсивности накопления использовали значения стандартизованного накопления (SUV) и выбирали максимальное накопление в опухоли ( $SUV_{max}$ ). Отметим, что для выполнения количественной оценки интенсивности накопления с помощью SUV требовалось произвести несколько технических действий: 1) выполнить необходимую калибровку двухдетекторной гамма-камеры *Discovery 670* ОФЭКТ/КТ (*GE Healthcare*, США) с использованием фантома, содержащего изотоп, и КТ-фантома; 2) интегрировать полученные значения в программное обеспечение *HERMES Medical Imaging suite* (*Hermes Medical Solutions*, Стокгольм, Швеция); 3) непосредственно перед анализом введенную активность  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ и время введения для каждого пациента вносили в протокол программного обеспечения *HERMES Medical Imaging* и выполняли реконструкцию полученных изображений. На реконструированных изображениях проводили оценку максимального накопления в опухолевой ткани с помощью SUV на программном обеспечении *HERMES Medical Imaging suite* (рисунки 2).

#### Рисунок 2

Определение интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ на ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях в опухоли с помощью количественного метода  $SUV_{max}$

#### Figure 2

Quantitative assessment of MIBG uptake ( $SUV_{max}$ ) in NB patient on SPECT/CT images



#### Лабораторные тесты: НСЭ, ЛДГ, ферритин.

Всем пациентам на этапе диагностики проводили лабораторные тесты по определению НСЭ, ЛДГ, ферритина; их результаты были доступны в медицинской информационной системе.

**Подготовка пациента к исследованию.** Перед выполнением сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ проводится стандартная подготовка: блокада щитовидной железы препаратами йода и отмена определенных лекарственных препаратов (подробнее правила подготовки представлены на сайте Европейского общества ядерной медицины (<https://www.eanm.org/>)). Все пациенты, которым выполняли исследование с использованием анестезиологического пособия, дополнительно соблюдали рекомендации врача-анестезиолога, включая голод за 4–6 ч до начала исследования.

**Статистическую обработку** полученных данных выполняли с использованием свободной среды разработки *RStudio*. Проверку гипотезы о соответствии распределения выборки нормальному закону проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Непараметрический U-критерий Манна–Уитни применяли для проверки гипотезы  $H_0$  об одинаковой генеральной совокупности двух выборок. Для множественных сравнений использовали поправку Бонферрони для контроля групповой вероятности ошибки (ошибки первого рода или ошибочного отвержения основной гипотезы  $H_0$ ). Критерий Краскела–Уоллиса использовали для проверки равенства медиан нескольких групп; ROC-анализ – для отражения соотношения между чувствительностью и специфичностью параметров при варьировании порога решающего правила.

Количественная интерпретация проведена по показателю AUC-площади, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций:

- 0,7 > AUC ≥ 0,6 (и 0,3 < AUC ≤ 0,4) – незначительная информативность;
- 0,8 > AUC ≥ 0,7 (и 0,2 < AUC ≤ 0,3) – средняя информативность;
- 0,9 > AUC ≥ 0,8 (и 0,1 < AUC ≤ 0,2) – высокая информативность;
- AUC ≥ 0,9 (и AUC ≤ 0,1) – выдающаяся информативность.

Произведен центильный анализ (расчет центилей для каждого параметра).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью полуколичественного (TLCRR – *tumor to liver count-rate ratio*) и количественного (SUV) методов были получены значения интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в первичном образовании для каждого пациента, включенного в исследование. Дополнительно для возможности сочетанного использования и определения значимости каждого параметра отдельно использовали результаты лабораторных тестов (НСЭ, ЛДГ и ферритин) для каждого пациента. Полученные средние значения изучаемых параметров представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

**Полученные средние значения параметров SUV<sub>max</sub>, TLCRR, НСЭ, ЛДГ и ферритина**

Table 1

**The average values of SUV<sub>max</sub>, TLCRR, NSE, LDH and Ferritin**

Параметр (среднее значение и разброс) Parameter (mean value and variation)	Гистологический вариант Histological variants		
	НБ (n = 54)	ГНБ (n = 28)	ГН (n = 14)
TLCRR	5,67 (1,07–17,1)	2,58 (0,28–6,7)	1,48 (0,45–4,8)
SUV <sub>max</sub>	7,5 (3,2–22,68)	2,58 (0,49–10,5)	1,48 (0,51–5,6)
НСЭ NSE	85,07 (9–370)	2,58 (5,8–91,6)	1,48 (0,8–41)
ЛДГ LDH	469,8 (241–2865)	334,97 (132–2303)	251,14 (132–624)
Ферритин Ferritin	148,6 (10–466)	107,36 (9–943)	45,93 (9–162)

Примечание: НБ – нейробластома; ГНБ – ганглионейробластома; ГН – ганглионейрома; TLCRR – tumor-to-liver count-rate ratio; SUV<sub>max</sub> – maximum standardized uptake value; НСЭ – нейрон-специфическая энтолаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Notes: NB – neuroblastoma, GNB – ganglioneuroblastoma, GN – ganglioneuroma, TLCRR – tumor-to-liver count-rate ratio, SUV<sub>max</sub> – maximum standardized uptake value, NSE – neuron specific enolase, LDH – lactate dehydrogenase.

Таблица 3

**Попарное множественное сравнение выборок по параметрам SUV<sub>max</sub>, TLCRR и НСЭ с помощью критерия Манна–Уитни**

Table 3

**Mann–Whitney test: multiple comparison of SUV<sub>max</sub>, TLCRR and NSE**

Группа Multiple Comparison	Параметр Parameter		
	SUV <sub>max</sub>	TLCRR	НСЭ NSE
НБ и ГНБ NB and GNB	H <sub>1</sub> p = 0,000	H <sub>1</sub> p = 0,000	H <sub>1</sub> p = 0,001
ГН и ГНБ GN and GNB	H <sub>1</sub> p = 0,016	H <sub>1</sub> p = 0,009	H <sub>0</sub> p = 0,128
НБ и ГН NB and GN	H <sub>1</sub> p = 0,000	H <sub>1</sub> p = 0,000	H <sub>1</sub> p = 0,003

Примечание: НБ – нейробластома; ГНБ – ганглионейробластома; ГН – ганглионейрома; TLCRR – tumor-to-liver count-rate ratio; SUV<sub>max</sub> – maximum standardized uptake value; НСЭ – нейрон-специфическая энтолаза.

Notes: NB – neuroblastoma, GNB – ganglioneuroblastoma, GN – ganglioneuroma, TLCRR – tumor-to-liver count-rate ratio, SUV<sub>max</sub> – maximum standardized uptake value, NSE – neuron specific enolase.

Таблица 2

**Расчет критерия Краскела–Уоллеса для множественного сравнения по параметрам SUV<sub>max</sub>, TLCRR, НСЭ, ЛДГ и ферритина**

Table 2

**The Kruskal–Wallis test for multiple comparisons for SUV<sub>max</sub>, TLCRR, NSE, LDH and Ferritin**

Параметр Parameter	SUV <sub>max</sub>	TLCRR	НСЭ NSE	ЛДГ LDH	Ферритин Ferritin
Уровень значимости и принятая гипотеза p-value	H <sub>1</sub> p = 0,000	H <sub>1</sub> p = 0,000	H <sub>1</sub> p = 0,000	H <sub>0</sub> p = 0,379	H <sub>0</sub> p = 0,178

Примечание: SUV<sub>max</sub> – maximum standardized uptake value; TLCRR – tumor-to-liver count-rate ratio; НСЭ – нейрон-специфическая энтолаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Notes: TLCRR – tumor-to-liver count-rate ratio, SUV<sub>max</sub> – maximum standardized uptake value, NSE – neuron specific enolase, LDH – lactate dehydrogenase.

По результатам гистологического исследования из 96 МИБГ-позитивных пациентов выделили три группы: пациенты с НБ (n = 54), ГНБ (n = 28) и высоко дифференцированной ГН (n = 14).

Расчет критерия Шапиро–Уилка показал несоответствие распределения данных нормальному закону, поэтому в дальнейшем были использованы критерии непараметрической статистики.

Произведен множественный анализ для выявления различий между тремя группами пациентов в значениях параметров SUV<sub>max</sub>, TLCRR, НСЭ, ЛДГ и ферритина (таблица 2). Статистически значимые различия определили в значениях параметров SUV<sub>max</sub>, TLCRR и НСЭ. Для значений параметров ЛДГ и ферритина статистически значимых различий не выявлено, а значит, использование этих параметров для проведения дифференциальной диагностики опухолевого типа нецелесообразно.

Для попарного сравнения выборок по параметрам использован расчет U-статистики Манна–Уитни (таблица 3). Гипотезу H<sub>1</sub> принимали в том случае, если уровень значимости p ≤ 0,017 (с учетом поправки Бонферрони). Выявлены статистически значимые различия между всеми группами по всем параметрам, за исключением параметра НСЭ для групп ГН и ГНБ. Таким образом, целесообразно применение всех трех параметров: SUV<sub>max</sub>, TLCRR и НСЭ.

Проведен анализ чувствительности и специфичности выбранных параметров в дифференциальной диагностике опухолевого типа; ROC-кривые для выбранных параметров для каждого опухолевого типа представлены на рисунке 3.

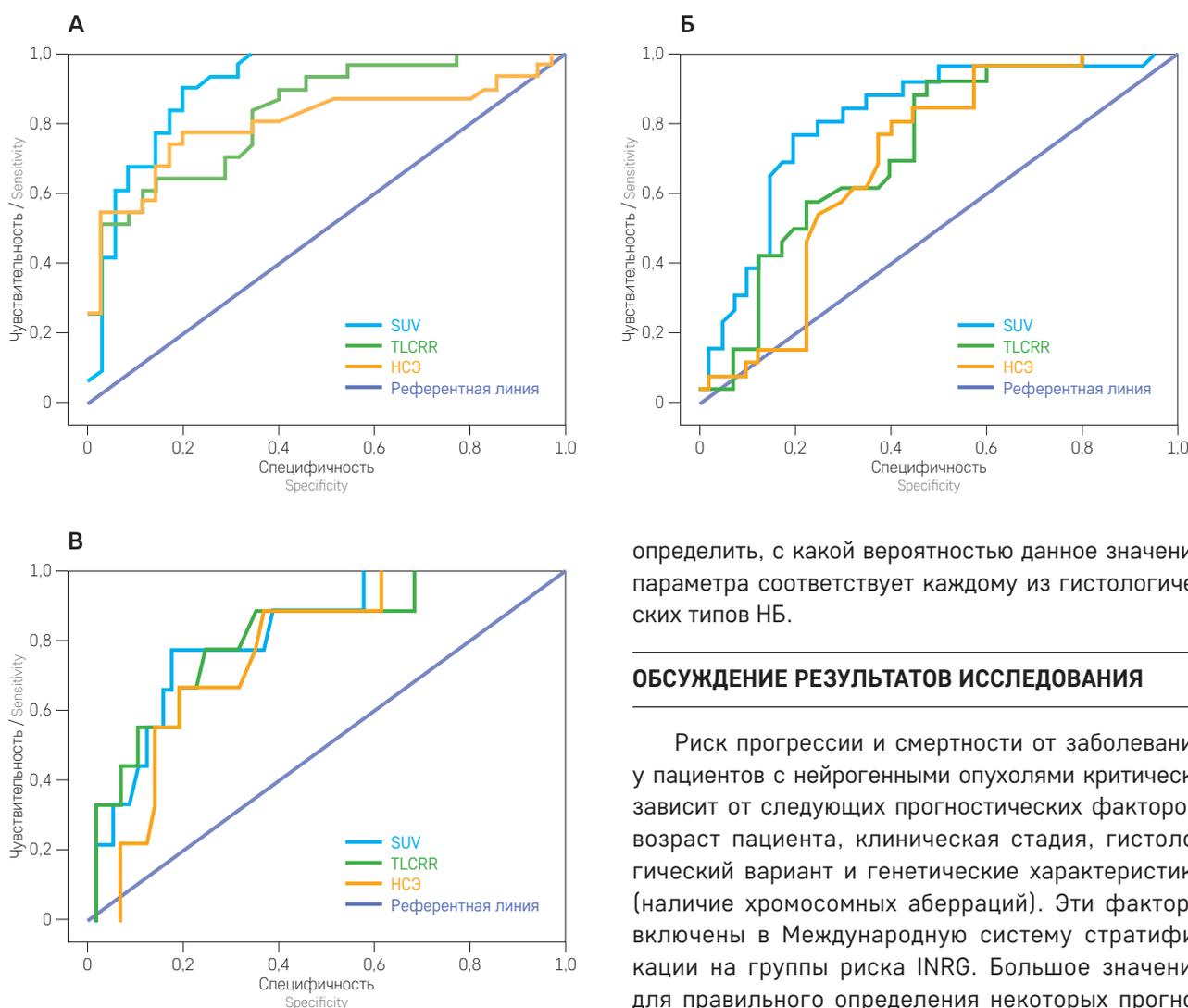
С целью оценки информативности исследуемых параметров произведен анализ параметра AUC (площадь под ROC-кривой), результаты представлены в таблице 4. Для случаев НБ и ГН значение AUC

**Рисунок 3**

ROC-кривые для параметров  $SUV_{max}$ , TLCRR и HCЭ для трех вариантов нейробластомы: **А** – недифференцированная нейробластома; **Б** – ганглионейробластома; **В** – ганглионейрома

**Figure 3**

ROC curves for  $SUV_{max}$ , TLCRR and NSE for three histopathological variants of neuroblastic tumors: **A** – undifferentiated neuroblastoma; **Б** – ganglioneuroblastoma; **В** – ganglioneuroma



$SUV_{max} > 0,9$ , то есть этот параметр обладает выдающейся информативностью. Для случая ГНБ AUC  $SUV_{max} > 0,8$  – в данном случае параметр обладает высокой информативностью. Параметры TLCRR и HCЭ обладают высокой информативностью для случаев НБ и ГН и средней информативностью – для случая ГНБ.

**Центильный анализ.** Рассчитаны центили с шагом в 5% для параметров  $SUV_{max}$ , TLCRR и HCЭ. Полученные результаты приведены в *таблице 5*. Центильный анализ показал, с какой вероятностью значение каждого из параметров для конкретного типа опухоли не превысит рассчитанное. Для удобства были использованы коридоры 25–75%, а также 5–25% и 75–95%. Таким образом, на основании сопоставления рассчитанных значений параметров  $SUV_{max}$ , TLCRR и HCЭ с табличными данными можно

определить, с какой вероятностью данное значение параметра соответствует каждому из гистологических типов НБ.

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Риск прогрессии и смертности от заболевания у пациентов с нейрогенными опухолями критически зависит от следующих прогностических факторов: возраст пациента, клиническая стадия, гистологический вариант и генетические характеристики (наличие хромосомных aberrаций). Эти факторы включены в Международную систему стратификации на группы риска INRG. Большое значение для правильного определения некоторых прогностических факторов, а именно клинической стадии, имеет скинтиграфия с  $^{123}I$ -МЙБГ и/или  $^{131}I$ -МЙБГ. Данный метод диагностики достаточно хорошо изучен и показал свою значимость у детей с НБ для диагностики и стадирования, оценки ответа на терапию, селекции пациентов для проведения радиотерапии с  $^{131}I$ -МЙБГ [11–14]. Один из недостатков скинтиграфии с  $^{123}I$ -МЙБГ (в основном это касается планарных изображений в режиме «все тело») – отсутствие возможности количественной оценки (включая интенсивность накопления). Потребность в количественной оценке существует всегда и имеет определенное значение для клинической практики. Например, предложенные методы оценки распространенности процесса при скинтиграфии с  $^{123}I$ -МЙБГ – *Curie score* или *SIOPEN score* (визуальное определение количества очагов в сегментах тела пациента с НБ на планарных скинтиграммах, результат которого

Таблица 4

**Значения параметра AUC и границы доверительного интервала для трех гистологических вариантов нейробластомы**

Table 4

Results of ROC curve analysis. Corresponding AUC-ROC, *p*-value and 95% CI are given for different parameter

Параметр Parameter	Гистологический тип Histological variants	AUC	Стандартная ошибка Standard deviation	<i>p</i> -value	95% доверительный интервал 95% CI	
					нижняя граница lower limit	верхняя граница upper limit
SUV <sub>max</sub>	НБ NB	0,923	0,047	0,000	0,830	1,000
НСЭ NSE		0,858	0,059	0,000	0,743	0,973
TLCRR		0,895	0,046	0,000	0,804	0,986
SUV <sub>max</sub>	ГН GN	0,926	0,048	0,006	0,822	1,000
НСЭ NSE		0,924	0,055	0,005	0,817	1,000
TLCRR		0,898	0,060	0,009	0,780	1,000
SUV <sub>max</sub>	ГНБ GNB	0,826	0,063	0,000	0,702	0,950
НСЭ NSE		0,762	0,072	0,002	0,621	0,903
TLCRR		0,735	0,075	0,006	0,587	0,883

Примечание: НБ – нейробластома; ГНБ – ганглионейробластома; ГН – ганглионейрома; TLCRR – tumor-to-liver count-rate ratio; SUV<sub>max</sub> – maximum standardized uptake value; НСЭ – нейрон-специфическая энтолаза; AUC – area under curve.

Notes: NB – neuroblastoma, GNB – ganglioneuroblastoma, GN – ganglioneuroma, TLCRR – tumor-to-liver count-rate ratio, SUV<sub>max</sub> – maximum standardized uptake value, NSE – neuron specific enolase, AUC – area under ROC curve, CI – confidence interval.

Таблица 5

**Результаты центильного анализа**

Table 5

The results of centile analysis

Центили, % Centiles, %	НБ NB			ГНБ GNB			ГН GN		
	SUV <sub>max</sub>	TLCRR	НСЭ NSE	SUV <sub>max</sub>	TLCRR	НСЭ NSE	SUV <sub>max</sub>	TLCRR	НСЭ NSE
5	3,73	2,45	14,71	0,91	0,93	12,00	0,60	0,50	13,00
10	4,53	2,85	19,20	1,28	1,03	16,00	5,60	4,80	34,00
15	4,95	3,08	23,10	1,46	1,10	18,50	0,67	0,62	14,96
20	5,12	3,34	24,80	1,62	1,22	19,30	0,72	0,74	16,48
25	5,34	4,02	27,50	1,80	1,28	20,23	0,77	0,83	18,00
30	5,70	4,39	29,20	1,96	1,31	21,30	0,81	0,87	18,02
35	6,06	4,51	30,09	2,15	1,39	21,85	1,03	0,88	18,05
40	6,30	4,66	32,75	2,45	1,95	22,00	1,28	0,92	18,17
45	6,49	4,94	34,41	2,61	2,14	22,75	1,52	1,03	18,38
50	6,80	5,08	42,00	2,83	2,38	23,00	1,64	1,09	18,60
55	7,45	5,14	52,80	2,94	2,74	24,50	1,72	1,15	19,56
60	7,97	5,46	66,40	3,11	3,12	26,00	1,82	1,30	20,52
65	8,20	5,70	77,37	3,19	3,34	28,00	2,01	1,37	21,80
70	8,71	6,24	79,60	3,29	3,50	28,30	2,20	1,46	23,40
75	9,20	6,95	93,60	3,78	3,54	28,68	2,22	1,84	25,00
80	9,60	8,68	111,76	4,51	3,59	29,20	2,25	2,03	25,40
85	10,20	9,30	122,80	5,16	3,79	32,75	2,35	2,14	25,80
90	10,57	9,68	206,40	5,38	4,35	38,25	3,41	2,59	27,60
95	12,06	12,71	299,50	5,79	4,92	40,38	4,50	3,50	30,80

Примечание: НБ – нейробластома; ГНБ – ганглионейробластома; ГН – ганглионейрома; TLCRR – tumor-to-liver count-rate ratio; SUV<sub>max</sub> – maximum standardized uptake value; НСЭ – нейрон-специфическая энтолаза.

Notes: NB – neuroblastoma, GNB – ganglioneuroblastoma, GN – ganglioneuroma, TLCRR – tumor-to-liver count-rate ratio, SUV<sub>max</sub> – maximum standardized uptake value, NSE – neuron specific enolase.

выражается в баллах) – позволяют получить полуколичественную оценку распространенности процесса при стадировании и, что особенно важно, при оценке ответа на терапию [15]. Использование этих методов оценки позволяет дополнительно выделить пациентов с неблагоприятным прогнозом из группы высокого риска как на этапе инициальной диагностики, так и на этапе окончания терапии индукции [16].

Количественная оценка интенсивности накопления радиофармпрепарата в опухоли позволяет использовать результаты сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в неинвазивном определении еще одного прогностического фактора – гистологического варианта опухоли. Определить взаимосвязь между неблагоприятным гистологическим вариантом опухоли и значениями интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в опухоли, полученными при использовании методов полуколичественной и количественной оценок, их сочетанном применении, а также совместно с результатами лабораторных тестов и стало основной целью нашей работы.

Идея неинвазивного определения гистологического варианта НБ в зависимости от интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ не нова. *С. Okuyama* и соавт. для определения взаимосвязи между интенсивностью накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ и гистологическим вариантом НБ проводили визуальную оценку интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в опухоли при анализе планарных изображений 23 пациентов с НБ. Авторы показали, что интенсивность накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ была выше в недифференцированных или слабо дифференцированных образованиях по сравнению с дифференцированной опухолью [6]. В еще одном опубликованном исследовании *В. Brans* и соавт. на примере 26 пациентов с НБ определяли интенсивность накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ на планарных сцинтиграммах, используя 7-балльную визуальную шкалу. Однако авторы не получили какой-либо взаимосвязи между интенсивностью накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ и дифференцировкой опухоли [17]. К сожалению, только визуальная оценка интенсивности накопления имеет ряд недостатков и требует количественного подтверждения. Трудности, связанные с интерпретацией интенсивности накопления при ее визуальной оценке, были показаны на примере позитронно-эмиссионной томографии [18].

Использование протокола ОФЭКТ/КТ и современного программного обеспечения позволяет применять полуколичественные и количественные методики для оценки интенсивности накопления, что имеет большое значение и большие перспективы [13]. В последнее время из-за спроса на получение изображений после радионуклидной терапии протокол ОФЭКТ/КТ перешел от относительных и полуколичественных способов оценки к количе-

ственному определению, а именно – к нормализованному поглощению с использованием значения стандартизованного накопления (SUV) [9]. Поэтому в работах 2013 и 2015 годов *W.P. Fendler* и соавт. вместо 7-балльной визуальной оценки предложили использовать полуколичественный метод оценки интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ (TLCRR), в основе которого определение отношения накопления в  $3\text{ см}^3$  самого яркого очага в опухоли к накоплению в  $3\text{ см}^3$  непораженного участка паренхимы правой доли печени [7]. Авторы показали на примере 55 педиатрических пациентов с нейрогенными опухолями, что интенсивное накопление  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ было выше при НБ, чем при ГН или ГНБ, и накопление высокой интенсивности определялось при НБ с высокой митотической активностью [7]. Дополнительно показано, что полуколичественный метод TLCRR имеет высокую специфичность и высокий результат AUC-ROC (0,86), но достаточно низкую чувствительность из-за высокой частоты ложнонегативных находок при определении неблагоприятного гистологического варианта. В работе 2015 года авторы показали, что комбинированное использование двух тестов (TLCRR + значения НСЭ) увеличивает точность прогноза по определению неблагоприятного гистологического варианта. Использование предложенного алгоритма уменьшило количество ложнонегативных результатов приблизительно наполовину. Таким образом, применение комбинированного анализа позволило значительно улучшить показатели чувствительности, аккуратности и относительного риска в определении неблагоприятного гистологического варианта по сравнению с использованием значений каждого параметра отдельно [8].

В нашей работе для неинвазивного определения неблагоприятного гистологического варианта НБ по интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ мы сравнили два метода оценки интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ: метод полуколичественной оценки – TLCRR, предложенный ранее [7], и метод количественной оценки – SUV, который впервые использовался в нашей работе. Дополнительно, помимо полуколичественной и количественной оценок интенсивности накопления, был выполнен комбинированный анализ с включением результатов НСЭ, ЛДГ и ферритина для каждого пациента из групп НБ, ГНБ и ГН (таблица 1). Выявлены статистически значимые различия между всеми группами (НБ, ГНБ и ГН) в определяемых параметрах (TLCRR,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  и НСЭ) (таблицы 2, 3); для ЛДГ и ферритина статистически значимых различий не выявлено, поэтому использование этих параметров для определения гистологического варианта опухоли признано нецелесообразным.

Как показано в нашем исследовании, используемые параметры TLCRR и  $\text{SUV}_{\text{max}}$  обладают высокой

и выдающейся информативностью для НБ и ГН, а в случаях с ГНБ – средней и высокой информативностью соответственно (таблица 4, рисунок 3). На наш взгляд, применение  $SUV_{max}$  предпочтительнее, чем TLCRR, так как оценка максимального накопления выполняется только в опухолевой ткани и не зависит от накопления в печени, что особенно важно для пациентов с метастатическим поражением печени. К тому же количественный метод SUV более прост в исполнении, однако необходима предварительная калибровка оборудования и специальное программное обеспечение.

У двух пациентов с ГН были получены значения интенсивности накопления  $^{123}I$ -МЙБГ, определенные с помощью TLCRR (4,8 и 3,3) и  $SUV_{max}$  (5,6 и 3,9), выше средних результатов для данной группы пациентов. Так, интенсивность накопления, оцениваемая с помощью параметров TLCRR и SUV, в большинстве случаев ГН не превышала 2,1 и 2,8 соответственно. При гистологическом исследовании и в первом, и во втором случае резидуальная ткань надпочечника прослеживалась по периферии опухоли, а при микроскопическом исследовании были обнаружены в том числе и клетки мозгового слоя (рисунок 4). При анализе изображений у некоторых пациентов мы наблюдали физиологическое накопление МЙБГ в неизмененных надпочечниках с достаточно высокой интенсивностью ( $SUV_{max} = 3,9$ ) (рисунок 5). В качестве объяснения, пусть и спекулятивного, можно предположить, что завышенные значения интенсивности накопления у двух пациентов с ГН были обусловлены не только и не столько накоплением в

самой опухоли, сколько физиологическим накоплением в клетках надпочечника (рисунок 5). Тем не менее ввиду небольшого объема выборки пациентов с ГН данные значения нельзя считать статистическим выбросом. Впоследствии при увеличении объема выборки пациентов с ГН следует ожидать уменьшения межквартильного размаха параметров и, как следствие, исключения таких экстремальных значений и признание их статистическими выбросами.

Возможность прогнозирования гистологического варианта нейрогенных опухолей может иметь важное клиническое значение. В частности, у пациентов с факторами риска по визуализации (*Image-Defined Risk Factors – IDRF*), которые определяют полноту резекции опухоли и риск развития хирургических осложнений [19], указание на наличие НБ может склонить лечащих врачей в сторону выполнения на первом этапе биопсии опухоли с последующим проведением неoadъювантой терапии. Напротив, полученные с помощью описанного выше метода данные о наличии более дифференцированной нейрогенной опухоли (ГНБ и ГН) могут стать важными аргументами в пользу выполнения резекции опухоли на первом этапе. Кроме этого, необходимо подчеркнуть, что нейрогенные опухоли часто характеризуются гетерогенностью гистологической структуры, то есть возможностью существования в одной опухоли более или менее дифференцированных участков (например, сочетание ГНБ и ГН). Биопсия опухоли, особенно выполненная из одного участка, не всегда может предоставить полноценную информацию обо всей структуре опухоли, при этом использование

#### Рисунок 4

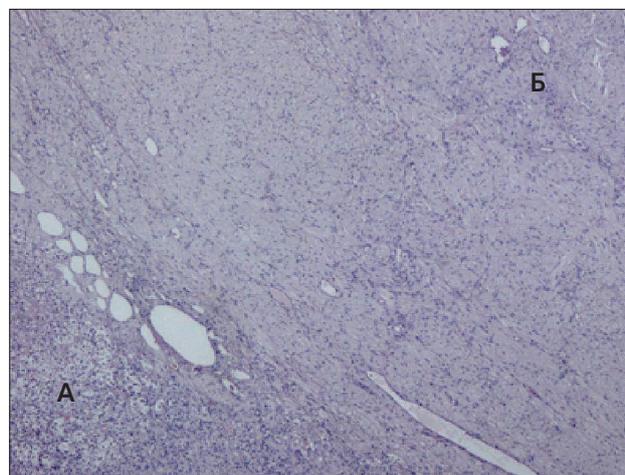
Гистологический препарат ткани опухоли (ганглионейрома) и надпочечника (окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 200$ ):

А – резидуальная ткань надпочечника по периферии;

Б – опухолевая ткань

#### Figure 4

Histological examination of a removed tumor sample (ganglioneuroma) stained with hematoxylin and eosin shows the residual adrenal tissue on the periphery (A) and tumor tissue in the center (B)

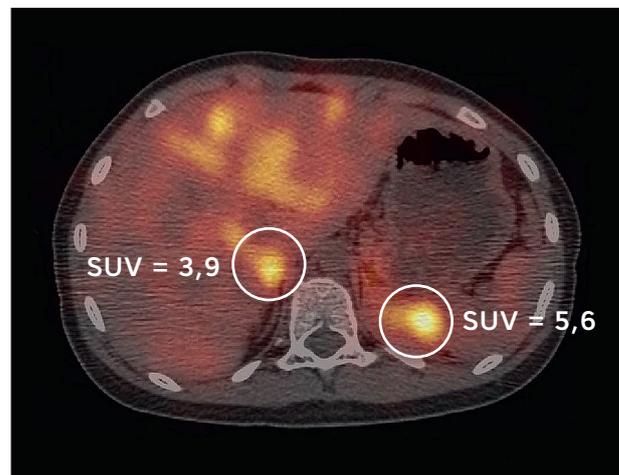


#### Рисунок 5

Определение интенсивности накопления  $^{123}I$ -МЙБГ на ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях с помощью количественного метода  $SUV_{max}$ : представлены количественные значения накопления в опухоли левого надпочечника (ганглионейрома) и в неизмененном правом надпочечнике

#### Figure 5

Quantitative values ( $SUV_{max}$ ) of MIBG uptake in ganglioneuroma (left adrenal gland) as well as in the normal right adrenal gland are demonstrated on SPECT/CT image



неинвазивных методик, основанных на оценке интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, позволит получить дополнительные данные о наличии в опухоли низкодифференцированных компонентов.

Важно подчеркнуть, что методика, представленная в настоящей статье и разработанная на репрезентативной когорте первичных больных с нейрогенными опухолями, требует изучения у пациентов с МЙБГ-позитивной остаточной опухолью на момент завершения специального лечения для оценки степени дифференцировки опухоли (сохранение недифференцированной НБ, созревание во вторичную ГНБ и ГН). Данный метод будет полезен также в группе пациентов с локальной прогрессией остаточного компонента опухоли, особенно у тех больных, которым проводили полихимиотерапию, так как в этом случае возможны индуцированное «дозревание» незрелой злокачественной НБ в доброкачественную ГН и увеличение размеров образования за счет стромального компонента [20]. Это поможет при принятии решения о выполнении только биопсии, радикальной операции или продолжении динамического наблюдения.

## ВЫВОДЫ

Использование протокола ОФЭКТ/КТ и современного программного обеспечения позволяет выполнять полуколичественную и количественную оценки интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в опухоли, а полученные значения интенсивности накопления как отдельно, так и в комбинации с результатами лабораторных тестов могут быть использованы для определения неблагоприятного гистологического

варианта. По результатам статистического анализа показана целесообразность использования параметров  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ,  $\text{TLCRR}$  и  $\text{НСЭ}$  для формирования дифференциального заключения о гистологическом типе опухоли. Использование с этой целью параметров ЛДГ и ферритина признано нецелесообразным. Результатом центильного анализа стало формирование таблицы вероятности, в которой значение каждого параметра не превысит рассчитанное для данного гистологического типа опухоли, что может быть использовано для разработки программного обеспечения, позволяющего сформировать дифференциальное заключение о гистологическом типе опухоли. Методика неинвазивного прогнозирования гистологического варианта совместно с другими клиническими и визуализационными данными (КТ, МРТ) при нейрогенных опухолях у детей может иметь большое клиническое значение для выбора тактики ведения (биопсия, расширенная операция, полихимиотерапия).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

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

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

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

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

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

**Roshin V.Yu.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

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

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

## Литература

- Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata J., Joshi V.V., Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999; 86 (2): 349–63.
- Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata J., Joshi V.V., Roald B., et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86 (2): 364–72.
- Louis C.U., Shohet J.M. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2015; 66: 49–63.
- Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 298–303.
- Matthay K.K., Perez C., Seeger R.C., Brodeur G.M., Shimada H., Atkinson J.B., et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1256–64.
- Okuyama C., Ushijima Y., Watanabe K., Sugihara H., Nishimura T. Iodine-123-MIBG scintigraphy in neuroblastoma; relationship between the intensity of uptake and tumor characteristics. *Kaku Igaku* 1999; 36 (8): 827–34.
- Fendler W.P., Melzer H.I., Walz C., von Schweinitz D., Copenrath E., Pfluger T. High  $^{123}\text{I}$ -MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40 (11): 1701–10.
- Fendler W.P., Wenter V., Thornton H.I., Ilhan H., von Schweinitz D., Copenrath E. Combined Scintigraphy and Tumor Marker Analysis Predicts Unfavorable Histopathology of Neuroblastic Tumors with High Accuracy. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0132809.
- Bailey D.L., Willows K.P. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applica-

- tions. *J Nucl Med* 2013; 54 (1): 83–9.
10. McDougald W.A., Miyaoka R.S., Alesio A.M., Harrison R.L., Lewellen T.K. A study of SPECT/CT camera stability for quantitative imaging. *EJNMMI Phys* 2016; 3: 14.
  11. Jacobson A.F., Deng H., Lombard J., Lessig H.J., Black R.R. <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (6): 2596–606.
  12. Sharp S.E., Gelfand M.J., Shulkin B.L. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011; 41 (5): 345–53.
  13. Sharp S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016; 36 (1): 258–78.
  14. Vik T.A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Farto J.C., et al. <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (7): 784–90.
  15. Matthay K.K., Shulkin B., Ladenstein R., Michon J., Giammarile F., Lewington V. Criteria for evaluation of disease extent by <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer* 2010; 102 (9): 1319–26.
  16. Decarolis B., Schneider C., Hero B., Simon T., Volland R., Roels F., 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.
  17. Brans B., Laureys G., Schelfhout V., Wiele C.V., Potter C.R., Dhooge C. Activity of iodine-123 metaiodobenzylguanidine in childhood neuroblastoma: lack of relation to tumour differentiation in vivo. *Eur J Nucl Med* 1998; 25 (2): 144–9.
  18. Kluge R., Chavdarova L., Hoffmann M., Kobe C., Malkowski B., Montravers F., et al. Inter-Reader Reliability of Early FDG-PET/CT Response Assessment Using the Deauville Scale after 2 Cycles of Intensive Chemotherapy (OEPA) in Hodgkin's Lymphoma. *PLoS One* 2016; 11 (3): e0149072.
  19. Cecchetto G., Mosseri V., De Bernardi B., Helardot P., Monclair T., Costa E. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (33): 8483–9.
  20. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Коновалов Д.М., Ликарь Ю.Н., Рощин В.Ю., Муфтахова Г.М. и соавт. Ганглионейрома у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2014; 13 (3): 33–41.