



Nöroblastom Tanısında ve Tedavisinde Nükleer Tıbbın Yeri

The Role of Nuclear Medicine in the Diagnosis and Treatment of Neuroblastoma

✉ Mehmet Emin Mavi¹, ✉ Murat Fani Bozkurt²

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Nöroblastom, çocukluk çağında görülen en yaygın ekstrakraniyal malignitedir. Embriyonal kökenli bu tümör, nöral krestten gelişmekte ve nöroendokrin tümörler grubuna dahil edilmektedir. Sempatik sinir sistemi boyunca herhangi bir yerde ya da adrenal medullada ortaya çıkabilmektedir. Hastaların yarıya yakınında tanı anında metastaz saptanmaktadır. Nöroblastomda hastalığın tanı ve takibinde Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri kritik bir rol oynamaktadır. Günümüzde standart nükleer görüntüleme yöntemi olan metaiyodobenzilguanidin (MIBG) görüntülemesinin yanında, son yıllarda pozitron emisyon tomografisi ile uyumlu yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesiyle nöroblastomun moleküler düzeyde değerlendirilmesinde yeni ufuklar açılmıştır. Nöroblastomda hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmakta olup, tedavi yaklaşımları bu gruplar arasında belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Çeşitli tedavi seçenekleri risk sınıflamasına ve hasta özelliklerine göre uygulanmaktadır. Nöroblastom hücrelerinin eksprese ettiği biyolojik hedeflerden yararlanan teranostik yaklaşımlar ile, en köklü yöntemlerden biri olan I-131 MIBG tedavisi başta olmak üzere çeşitli radyonüklit tedavileri geliştirilmiştir. Bu derlemede nöroblastom tanı ve tedavisinde Nükleer Tıp uygulamaları ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Moleküler, metaiyodobenzilguanidin, DOTA, DOPA, radyonüklit

Abstract

Neuroblastoma is the most common extracranial malignancy in childhood. This embryonal tumor originates from the neural crest and is classified within the group of neuroendocrine tumors. It can arise anywhere along the sympathetic nervous system or in the adrenal medulla. At the time of diagnosis, nearly half of patients present with metastatic disease. Nuclear medicine imaging methods play a critical role in the diagnosis and follow-up of neuroblastoma. In addition to metaiodobenzylguanidine (MIBG) imaging, which is the current standard nuclear imaging modality, the development of novel positron emission tomography-compatible radiopharmaceuticals in recent years has opened new horizons for the molecular-level assessment of the disease. Patients with neuroblastoma are stratified into low-, intermediate-, and high-risk groups, with treatment strategies differing substantially among these categories. Various therapeutic approaches are selected according to risk classification and patient-specific characteristics. Through theranostic strategies targeting biological markers expressed by neuroblastoma cells, several radionuclide therapies have been developed, most notably MIBG therapy, which has long been established as a cornerstone in this field. This review focuses on nuclear medicine applications in the diagnosis and treatment of neuroblastoma.

Keywords: Molecular, metaiodobenzylguanidine, DOTA, DOPA, radionuclide

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Emin Mavi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye

E-posta: mehmeteminmavi@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7702-8157

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2025 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 19.11.2025

Cite this article as/Atıf: Mavi ME, Bozkurt MF. The role of nuclear medicine in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. Nucl Med Semin. 2025;11:158-170



Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş

Nöroblastom, çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyal solid malignitedir ve çocuklardaki tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %15'inden sorumludur. Nöral krestten köken alan embriyonik bir tümör olarak nöroblastom, nöroendokrin tümör sınıfına girmektedir. Sempatik sinir zinciri boyunca ya da adrenal medullada herhangi bir yerde ortaya çıkabilmekte, ancak primer tümörlerin çoğu (%70) batin bölgesinde bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık %50'si uzak metastazla başvurmaktadır. Bu metastazlar en sık kemik iliği, kemik ve lenf nodlarını, daha nadiren ise karaciğer ve cildi tutmaktadır (1,2).

Nöroblastomda tümör evrelemesi, cerrahi öncesi Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System*) ve cerrahi sonrası Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (*International Neuroblastoma Staging System*) ile tanımlanmaktadır (3,4). Radyolojik ve Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri, nöroblastomda evrelemenin yanı sıra tedavi yanıtının izlenmesi ve takip sürecinde nüks hastalıkların saptanması açısından esastır. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle primer tümörün morfolojik olarak tanımlanması ve tümörün komşu hayati yapılarla ilişkisini belirleyen görüntüleme ile tanımlı risk faktörlerinin değerlendirilmesi için gereklidir (5). Nöroblastomda özellikle uzak metastazların saptanmasında ise metaiyodobenzilguanidin (MIBG) görüntülemesi günümüzde standart nükleer görüntüleme yöntemidir (6). Nöroblastom moleküler görüntülemesinde MIBG yanında son yıllarda pozitron emisyon tomografisi (PET) ile uyumlu birçok yeni görüntüleme ajanı da tanıtılmıştır. Bu sayede PET görüntülemenin teknik avantajları ve bu amaçla üretilen radyofarmasötiklerin tümör metabolizmasındaki hedefledikleri mekanizmaların çeşitliliği nöroblastom Nükleer Tıp görüntülemesinde yeni pencereler açmıştır.

Nöroblastomda hastalık risk kategorileri oldukça farklı prognozlara sahip düşük, orta veya yüksek riskli gruplar olarak belirlenmektedir. Cerrahi, kemoterapi, hedefe yönelik moleküler tedaviler, immünoterapi, radyoterapi ve radyonüklit tedavi gibi tedavi seçeneklerinden uygun olanları ilgili risk grubu sınıflandırmasına göre ve hasta özelinde belirlenmekte olup, tedavi yaklaşımları risk grupları arasında büyük ölçüde farklılık göstermektedir (7,8). Nöroblastomda biyolojik olarak eksprese edilen moleküler hedefler üzerinden geliştirilen teranostik yaklaşımlar kapsamında, uzun yıllardır kullanılan I-131

MIBG tedavisi başta olmak üzere çeşitli radyonüklid tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

Bu derlemede nöroblastom tanı ve tedavisinde Nükleer Tıp uygulamaları ele alınmıştır.

Nöroblastomda Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

MIBG

MIBG sintigrafisi, çocukluk çağı nöroblastomlarının tanısında, evrenmesinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve relapsların tespitinde yıllardır güvenle kullanılan, tümör biyolojisine özgü bir Nükleer Tıp görüntüleme yöntemidir. Nöroblastom hücrelerinin çoğunluğu norepinefrin taşıyıcısı (NET) eksprese etmektedir. MIBG, norepinefrinin yapısal analogu olan bir moleküldür ve bu nedenle NET aracılığıyla tümör hücrelerine aktif transport yoluyla alınmaktadır. Alımı takiben çoğunlukla nörosekretuar granüllerde depolanmakla birlikte, nöroblastom hücrelerinde yapılan incelemeler, MIBG'nin ağırlıklı olarak ekstrasöziküler/sitoplazmik yerleşim gösterdiğini ortaya koymuştur (9,10). Bu mekanizma sayesinde MIBG, tümör spesifik bir radyofarmasötik ajan olarak görev yapabilmektedir.

MIBG'nin görüntülemede kullanımı genellikle iyot-123 (I-123) ile işaretlenerek gerçekleştirilmektedir. I-123, yaydığı düşük ve görüntülemeye uygun enerjili (159 keV) gama ışınları sayesinde yüksek kaliteli görüntü elde edilmesini sağlamak ve kısa yarı ömrü (13 saat) ile hastanın radyasyon maruziyetini azaltmaktadır. Buna karşılık, daha eski dönemlerde kullanılan iyot-131 (I-131) ile işaretli MIBG, daha yüksek enerjili gama (364 keV) ve beta yayılımı nedeniyle görüntü kalitesini düşürmekte, radyasyon dozunu artırmakta ve dolayısıyla günümüzde yalnızca terapötik amaçlarla tercih edilmektedir (6).

MIBG sintigrafisinin uygulanmasında hastanın uygun şekilde hazırlanması, görüntü kalitesi ve doğruluğu açısından kritik önemdedir. Öncelikle, serbest radyoaktif iyotun tiroit bezinde tutulmasını önlemek amacıyla radyoaktif olmayan iyot kullanılarak iyot blokajı uygulanmalıdır. Genellikle enjeksiyondan bir gün önce başlanarak üç gün devam eden protokoller tercih edilmektedir. Ayrıca, MIBG'nin tümöre alımını engelleyebilecek ilaçların kesilmesi gereklidir. Bu ilaçlar arasında trisiklik antidepresanlar (örneğin; amitriptilin), sempatomimetikler (örneğin; efedrin, fenilefrin), labetalol gibi bazı antihipertansifler ve bazı antipsikotikler yer

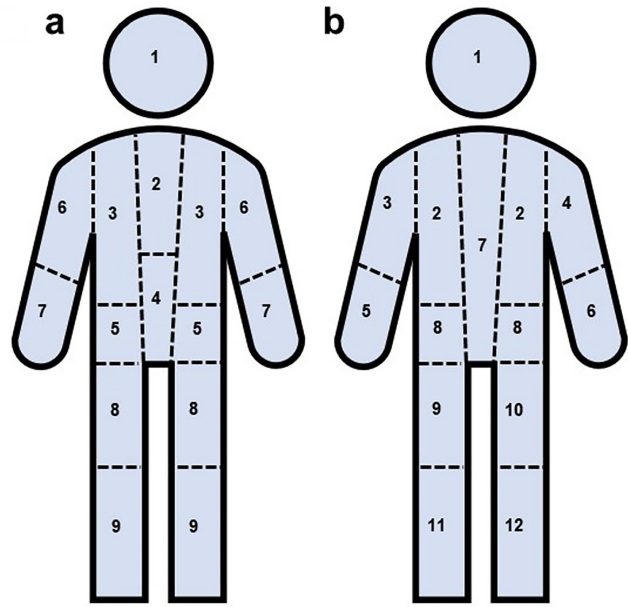
almaktadır. Kesilmesi gereken süre ilacın biyolojik yarı ömrüne göre değişmekle birlikte çoğunlukla dört yarı ömür yeterli kabul edilmektedir. I-123 MIBG enjeksiyonundan sonra görüntüleme genellikle 20-24 saat sonra yapılmakta olup, sedasyon gerektirebilecek küçük çocuklarda uzun çekim süreleri göz önüne alınarak uygun planlama yapılmalıdır (6,10).

Görüntü değerlendirilirken, fizyolojik dağılım alanları ile patolojik tutulumlar ayırımında dikkatli olunmalıdır. Normal MIBG tutulumu görülen yapılar arasında parotis ve submandibular bezler, kalp, karaciğer, böbrekler, adrenal bezler, kahverengi yağ dokusu ve idrar yolları yer almaktadır. Bu bölgelerin anatomik bilgisi, özellikle tek foton bilgisayarlı tomografi (SPECT)-BT ile birlikte değerlendirildiğinde, yanlış pozitifliklerin önlenmesini sağlamaktadır. Özellikle nöroblastomda adrenal bez tutulumlu sonrası kontralateral adrenal hiperplazi, fizyolojik artmış tutulum şeklinde görünebilmekte ve tanıda yanıltıcı olabilmektedir (11,12,13).

MIBG görüntüleme, hastalığın yaygınlığı ve tedaviye yanıtın semikantitatif olarak daha standardize bir şekilde değerlendirilmesi amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Modifiye Curie ve SIOPEL skorlama sistemleri bu amaçla en yaygın kullanılan ve en çok kabul görmüş olanlardır (Şekil 1). Modifiye-Curie skorlama sisteminde vücut dokuz iskelet sistemi bölgesi ve bir yumuşak doku bölgesi olmak üzere on anatomik alana ayrılmakta ve her bir bölgedeki tutulum, 0'dan 3'e kadar skorlanmaktadır (14,15). SIOPEL skorlama sisteminde ise 12 iskelet sistemi segmenti üzerinden değerlendirme yapılmakta ve her bir bölgedeki tutulum 0'dan 6'ya kadar skorlanmaktadır (16). Her iki sistemin de uluslararası klinik çalışmalarda prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin, indüksiyon kemoterapi sonrası Curie >2 veya SIOPEL >3 skorları olan hastalarda olaysız sağkalım anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (17).

Her ne kadar MIBG sintigrafisi, günümüzde nöroblastom için standart fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak kabul edilse de, bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, yöntemin uzaysal çözünürlüğü düşüktür. Bu da özellikle küçük lezyonların atlanmasına yol açabilmektedir. Ayrıca, çekim süresinin uzun olması, pediatrik hastalarda sedasyon uygulaması gerektirebilmekte ve tetkik hazırlık uygulamaları ile birlikte hasta konforunu azaltmaktadır. En önemli sınırlılıklardan biri de, nöroblastomların yaklaşık %10'unda MIBG-negatif lezyonların görülmesidir (6,11,12).

Iyot-124 (I-124) ile işaretlenmiş MIBG ile yapılan I-124 MIBG PET/BT görüntüleme, nöroblastomda MIBG tutulumunun yüksek çözünürlükle değerlendirilmesini sağlayan, deneysel fakat giderek önem kazanan bir yöntemdir. I-124, pozitron yayıcı bir radyonüklit olup PET tabanlı görüntüleme imkanı sunmaktadır. Bu da klasik



Şekil 1. (a) Modifiye Curie skorlama sistemi iskeleti dokuz bölgeye ayırır: (1) baş ve yüz, (2) servikal ve torakal omurga, (3) kaburgalar, skapulalar ve sternum, (4) lomber ve sakral omurga, (5) pelvis, (6) humerus, (7) ön kollar ve eller, (8) femurlar, (9) alt bacaklar ve ayaklar. Ayrıca yumuşak doku lezyonları için onuncu bir bölge daha vardır. Her bir iskelet bölgesi, MIBG tutulumunun yaygınlığına göre 0'dan 3'e kadar puanlanır: 0, tutulum yok; 1, bir odak; 2, birden fazla odak; ve 3, yaygın tutulum (bölgenin %50'sinden fazlası). Yumuşak doku lezyonları da 0'dan 3'e kadar puanlanır: 0, MIBG tutulumu yok; 1, bir adet MIBG tutulumu olan yumuşak doku lezyonu; 2, bir veya daha fazla bölgede birden fazla MIBG tutulumu olan yumuşak doku lezyonu; 3, göğsün veya karın boşluğunun %50'sinden fazlasını kaplayan MIBG tutulumu olan yumuşak doku lezyonu. Bu sistemde alınabilecek en yüksek toplam skor 30'dur. (b) SIOPEL skorlama sistemi iskeleti 12 bölgeye ayırır: (1) baş ve yüz, (2) kaburgalar, skapulalar ve sternum, (3) sağ humerus, (4) sol humerus, (5) sağ ön kol, (6) sol ön kol, (7) omurga, (8) pelvis, (9) sağ femur, (10) sol femur, (11) sağ alt bacak ve ayak, (12) sol alt bacak ve ayak. Her bölge, MIBG tutulumunun yaygınlığına göre 0'dan 6'ya kadar puanlanır: 0, tutulum yok; 1, bir odak; 2, iki odak; 3, üç odak; 4, üçten fazla odak veya bölgenin %50'sinden azını içeren tek bir yaygın lezyon; 5, bölgenin %50-95'i oranında yaygın tutulum; 6, tüm bölgenin yaygın tutulumu. Bu sistemde alınabilecek en yüksek toplam skor 72'dir.

MIBG: Metaiyodobenzilguanidin

I-123 MIBG görüntülemesine kıyasla daha yüksek uzaysal çözünürlük ve kantitatif analiz avantajı sağlamaktadır. Özellikle tümörün heterojen MIBG tutulumunu değerlendirme, küçük metastatik lezyonları belirleme ve bireyselleştirilmiş dozimetri hesaplarında I-124 PET önemli katkılar sağlamaktadır. Bununla birlikte, I-124'ün uzun yarı ömrü (~4,2 gün) ve yüksek enerjili pozitron emisyonu nedeniyle radyasyon dozu oldukça yüksektir. Bu durum özellikle pediatrik hastalarda kullanımını sınırlandırmaktadır. I-124 MIBG PET/BT günümüzde rutin klinik uygulamada yer almamakla birlikte, teranostik planlamada ve araştırma protokollerinde sınırlı ama değerli bir role sahiptir (6,11).

MFBG

Bir PET radyonükliti olan flor-18 (F-18) ile florlanarak oluşturulan metaflorobenzilguanidin (MFBG), MIBG'nin bir analogudur. MIBG ile aynı NET üzerinden tümör hücrelerine aktif transport yoluyla alınmakta ve biyolojik dağılımı MIBG ile benzerlik göstermektedir. F-18 MFBG PET/BT nöroblastom tanısında, evrelemesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yüksek potansiyele sahip, modern bir görüntüleme modalitesidir. Ancak henüz Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*United States Food and Drug Administration*) veya Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*) onayı bulunmamaktadır ve sadece klinik araştırma düzeyinde erişilebilir durumdadır.

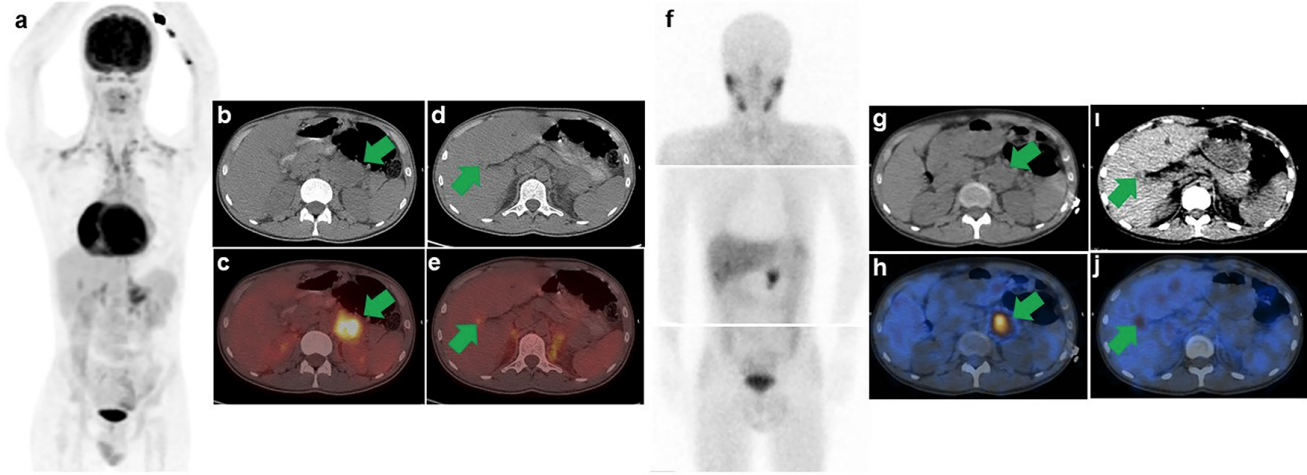
F-18 MFBG'nin, MIBG ile karşılaştırıldığında daha hidrofilik olması nedeniyle, arka plan aktivitesi azdır ve görüntü kalitesi daha yüksektir. En önemli avantajlarından biri, PET tabanlı görüntüleme sağlamasıdır. SPECT görüntülemeye kıyasla daha yüksek uzaysal çözünürlük, daha kısa tarama süresi ve semikantitatif ölçüm [standart tutulum değeri (SUV) hesaplama] imkanı sunmaktadır. Ayrıca I-123 MIBG'de olduğu gibi tiroit blokajı gerektirmemekte ve enjeksiyondan 60-90 dakika sonra çekim yapılabilir (11,13). Yapılan preklinik ve erken faz klinik çalışmalarda, F-18 MFBG'nin tümör tespiti açısından I-123 MIBG'ye göre en az eşdeğer, birçok durumda ise üstün performans gösterdiği ortaya konmuştur (18,19). F-18 MFBG'nin pediatrik hasta popülasyonlarında dozimetri profili ve güvenlik verileri de umut vericidir. Yapılan faz I doz çalışmalarında F-18 MFBG ile organ dozu ve efektif dozun, I-123 MIBG'ye göre benzer ya da daha düşük olduğu, ayrıca renal ve hepatik toksisite bildirilmediği vurgulanmıştır (20).

FDG

F-18 florodeoksiglukoz (FDG), glikoz metabolizmasını hedef alarak malign hücrelerde artmış metabolik aktiviteyi saptayan bir PET görüntüleme aracıdır. F-18 FDG, glikoz analogudur ve hücreye hücre zarında bulunan glukoz taşıyıcıları aracılığıyla alınmaktadır. Hücre içine girdikten sonra heksokinaz enzimiyle fosforile edilmekte, fakat metabolize edilemediği için sitoplazmada birikmektedir. Bu mekanizma, glikoz kullanımı artmış olan malign hücrelerde F-18 FDG'nin selektif birikimini mümkün kılmaktadır. Nöroblastom gibi nöroektodermal kökenli tümörlerde, özellikle MIBG negatifliğinin söz konusu olduğu olgularda, tümör hücrelerinin glikoz tüketimi üzerinden hedeflenmesi, F-18 FDG PET/BT'yi alternatif ve/veya tamamlayıcı bir araç haline getirmiştir. F-18 FDG'nin nöroblastomda kullanımı için başlıca endikasyonlar arasında MIBG görüntülemenin negatif veya zayıf pozitif olduğu durumlar ve/veya morfolojik görüntüleme yöntemlerinde hastada MIBG görüntülemesine göre daha fazla hastalık yükünün tespit edildiği durumlar bulunmaktadır (6,11).

F-18 FDG PET/BT uygulamasında radyofarmasötik enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra görüntüler elde edilmektedir. Nöroblastomda muhtemel tutulum bölgeleri olan alt ekstremiteler ve kafatası kemiği mutlaka görüntüleme alanına dahil edilmelidir. Çekim esnasında hareketsiz duramayacak hastalar için sedasyon/anestezi uygulamaları gerekebilmektedir. Çocuklarda beyin, tükürük bezleri, Waldeyer halkasının lenfoid dokuları, kalp, karaciğer, dalak, bağırsaklar, böbrekler ve mesane F-18 FDG'nin başlıca normal fizyolojik dağılım bölgeleridir (6).

Genel olarak, çoğu çalışma, F-18 FDG PET görüntülemesinin, özellikle metastazların en sık görüldüğü bölge olan kemik iliği açısından daha düşük duyarlılık ve özgüllük göstermesi nedeniyle, MIBG tutulum gösteren nöroblastomlarda I-123 MIBG görüntülemenin yerini alamayacağını bildirmiştir (21,22,23,24). Yüksek riskli nöroblastom hastaları üzerinde yürütülen bir çalışmada ise kafa iskeleti lezyonlarının olmaması ve primer tümörün rezeksiyonu sonrasında, hastalık takibi için yalnızca F-18 FDG PET ve kemik iliği aspirasyonunun yeterli olabileceği öne sürülmüştür (25). Ayrıca bazı çalışmalarda, lokalize nöroblastom olgularında bölgesel yumuşak doku hastalığının daha iyi gösterilebilmesi nedeniyle F-18 FDG'nin daha üstün olabileceği ifade edilmiştir (21,26). Şekil 2'de nöroblastom tanılı örnek bir hastaya



Şekil 2. Nöroblastom tanılı 17 yaşında kadın hastaya ait; (a) F-18 FDG PET/BT maksimum intensite projeksiyonu, transaksiyel (b, d) BT ve (c, e) F-18 FDG PET/BT füzyon görüntüleri ile (f) planar I-123 MIBG görüntüleri, transaksiyel (g, i) BT ve (h, j) SPECT/BT füzyon görüntüleri. Abdomendeki yumuşak doku lezyonunda (b, c: yeşil oklar) ve karaciğerdeki milimetrik hipodens lezyonda (d, e: yeşil oklar) artmış FDG tutulumu izlenmektedir. Abdomendeki lezyonda (g, h: yeşil oklar) ve karaciğerdeki metastatik lezyonda (i, j: yeşil oklar) MIBG tutulumu da izlenmektedir

MIBG: Metaiyodobenzilguanidin, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton bilgisayarlı tomografi

ait F-18 FDG PET ve I-123 MIBG sintigrafisi görüntüleri gösterilmiştir. Çalışmalarda ortak olarak; F-18 FDG PET'in, MIBG tutulum göstermeyen nöroblastom olgularındaki değeri ve MIBG görüntüleme ile radyolojik/klinik bulgular arasında uyumsuzluk olduğunda tamamlayıcı rolü desteklenmektedir.

Genellikle az diferansiye tümörler yüksek glikoz metabolizması nedeniyle yüksek F-18 FDG tutulumu gösterirler. Çeşitli çalışmalarda, primer tümör ve metastazlarında daha yoğun F-18 FDG tutulumunun azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Bu nedenle F-18 FDG kötü prognoza sahip hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir (23,27,28,29,30,31). F-18 FDG-pozitif ve MIBG-negatif lezyonlar (ve tam tersi) aynı hastada bir arada da bulunabilir. Hastalığın seyri sırasında MIBG tutulumu kaybolduğunda ya da hiç mevcut olmadığında, F-18 FDG yine de patolojik tutulum gösterebilmektedir (32,33,34,35). Öte yandan, tedavi sonrası MIBG aktivitesi devam edebilirken, F-18 FDG tutulumu negatif olabilmektedir. Bu durum, tümörün iyi huylu bir ganglionöroma diferansiyasyonuna uğradığını gösterebilmekte ve bu da biyopsi ile doğrulanabilmektedir (26,36,37).

Artan glikoz metabolizmasını yansıtmaması nedeniyle F-18 FDG tamamen tümöre özgü bir ajan değildir. Bu nedenle, F-18 FDG enfeksiyon ve inflamasyon gibi malign

olmayan durumlarda da pozitif olabilmektedir. Yanlış yorumlamalar, radyolojik görüntüleme ile korelasyon ve klinik değerlendirme ile en aza indirilebilmektedir. Kemoterapi veya granülosit koloni uyarıcı faktör tedavisi sonrasında oluşan fizyolojik kemik iliği hiperplazisi, F-18 FDG tutulumuna yol açabilmektedir. F-18 FDG PET'te bu genellikle difüz tutulum olarak izlenmektedir, ancak fokal tutulum da olabilir ve bu durum metastatik kemik iliği tutulumu ile karışabilmektedir. Bu nedenle, F-18 FDG PET osteomedüller lezyonların tedavi yanıtını değerlendirmede optimal bir araç değildir. Ek olarak, F-18 FDG'nin kafatası gibi bölgelerde küçük lezyonları saptama kapasitesi, beyindeki yoğun fizyolojik tutulum nedeniyle azalabilmektedir (11,38).

DOPA

L-3,4-Dihidroxy-6-[18F]fluorophenylalanine (F-18 DOPA), DOPA'nın F-18 ile radyoaktif olarak işaretlenmiş bir türevidir. DOPA, dopamin ile norepinefrin ve epinefrin gibi katekolaminlerin biyolojik öncüsüdür. Diğer nöroendokrin tümörlerde olduğu gibi, nöroblastom hücreleri de DOPA gibi amin öncüllerini biriktirme ve dekarboksile etme işlevine sahiptir. Bu radyofarmasötik, büyük nötr amino asit taşıyıcı sistemi (LAT1) aracılığıyla aktif olarak hücre içine alınmakta ve ardından amino asit dekarboksilaz (AADC) enzimi tarafından dopamine dönüştürülmektedir.

Dopamin, hücre içi veziküllerde depolanır ve AADC aracılığıyla norepinefrin ve epinefrine dönüştürülür. F-18 DOPA'nın tümör hücrelerindeki metabolizması, AADC enzimi ve LAT1 sisteminin aktivitesiyle ilişkilidir. F-18 DOPA, katekolamin metabolizmasını izleyebilme yeteneği sayesinde, I-123 MIBG'ye karşı en çok umut vaadeden PET alternatifi olarak görülmektedir. Ancak klinik deneyim eksikliği nedeniyle, F-18 DOPA'nın nöroblastoma değerlendirilmesine yönelik mevcut kılavuzlarda belirgin bir yeri yoktur. Bazı kliniklerde, MIBG-negatif ya da MIBG-zayıf pozitif nöroblastomlarda alternatif bir araç olarak kullanılmaktadır (6,11,13).

Radyofarmasötik enjeksiyonundan önce hastaların en az 4 saat aç kalmaları gerekmektedir. Bu sayede gıdalardan alınan amino asitlerle etkileşim engellenebilmektedir. Görüntüler enjeksiyondan genellikle 60-90 dakika sonra elde edilir. F-18 DOPA'nın normal biyodağılımı olarak bazal ganglionlarda, pankreasta ve adrenal bezlerde tutulum görülür. Ayrıca safra kesesi ve safra yolları, böbrekler, üreterler ve mesane gibi atılım organlarında yoğun ve değişken tutulum ile karaciğer, miyokard, periferik kaslar ve bazı durumlarda meme bezleri, ağız boşluğu, özofagus, duodenum ve bağırsaklarda düşük düzeyde tutulum izlenebilmektedir. Çocuklarda ayrıca epifizyal büyüme plaklarında da fizyolojik tutulum görülebilmektedir (6). Kesin kanıt bulunmamakla birlikte, radyofarmasötik uygulamasından en az 48 saat önce AADC inhibitörleri (örneğin; karbidopa), katekol-O-metil transferaz inhibitörleri ve monoamin oksidaz A inhibitörlerinden kaçınılması önerilmektedir (6). Öte yandan, karbidopanın abdominal organların fizyolojik tutulumunu azaltabileceği de öne sürülmüştür (39).

Yapılan iki prospektif çalışmada F-18 DOPA PET/BT'nin I-123 MIBG sintigrafisinden anlamlı ölçüde daha fazla sayıda nöroblastom lezyonu saptadığı bulunmuştur (40,41). Bu çalışmalarda I-123 MIBG görüntülemesine SPECT/BT uygulaması dahil edilmemiştir. Ancak daha sonraki yıllarda I-123 MIBG görüntülemesine SPECT/BT'nin de dahil edildiği başka bir prospektif çalışmada da F-18 DOPA PET/BT, tanı anında ve kemoterapi sonrası yumuşak doku lezyonları ile kemik/kemik iliği lezyonları saptamada I-123 MIBG SPECT/BT'ye göre daha başarılı bulunmuştur (42). Bununla birlikte, F-18 DOPA ile fizyolojik biyodağılımdaki varyasyonlara bağlı yalancı pozitif sonuçlar oluşabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (43).

F-18 DOPA tutulumu prognostik ve risk sınıflandırması açısından değerli görünmektedir. F-18 DOPA PET/BT

uygulamasında kemik metabolik yükü ile yumuşak doku metabolik yükü birleştirilerek F-18 DOPA tüm vücut metabolik yükü (*whole body metabolic load* - WBMB) skoru geliştirilmiştir (44). İndüksiyon tedavisi sonrası daha yüksek hastalık yükü (WBMB >7,5), hastalık progresyonu ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (42,44). Öte yandan, düşük F-18 DOPA tutulumu kötü prognoz ve uzak metastazlar ile ilişkilendirilmiş ve bunun tümördeki dediferansiyasyona bağlı olabileceği belirtilmiştir (27).

Ga-68 DOTA Peptidler

Galyum-68 (Ga-68) DOTA peptidleri (Ga-68 DOTATATE, Ga-68 DOTATOC, Ga-68 DOTANOC), somatostatin reseptörlerine (SSTR) yönelik görüntüleme amacıyla kullanılan radyoaktif ajanlardır. Bu ajanlar octreotate ve octreotide gibi sentetik somatostatin analogu peptidlerin bir PET radyonükliti olan Ga-68 ile işaretlenmesiyle elde edilmektedir. DOTA, bu bağlamda bir şelatör görevi görmek ve Ga-68'i peptid yapıya bağlayarak *in vivo* stabilizeyi sağlamaktadır. Bu radyofarmasötüğün tutulum mekanizması, reseptör aracılı endositoza dayanmaktadır. Radyofarmasötik, hücre yüzeyinde bulunan SSTR'ye bağlanmakta, ligand-reseptör kompleksi hücre zarında endositoz yoluyla içeri alınmakta ve radyofarmasötik ajan lizozomlarda birikmektedir. Bu süreç, hedef hücrelerin SSTR düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Reseptör ekspresyonu arttıkça Ga-68 DOTA peptidlerinin hücre içine alımı da artmaktadır. SSTR nöroblastom gibi nöroendokrin tümörlerde yüksek oranda eksprese edilmektedir (11,13,45).

Ga-68 DOTA peptid PET/BT uygulamasında radyofarmasötik enjeksiyondan genellikle 60 dakika sonra görüntüler elde edilmektedir. Radyofarmasötüğün fizyolojik aktivitesi; hipofiz bezi, karaciğer, dalak, böbrekler, adrenal bezler, mesane ve gastrointestinal sistem gibi SSTR içeren ve radyofarmasötüğün vücuttan atılım yollarını içeren bütün dokularda/organlarda izlenebilmektedir (6). Yanlış yorumlamaları ve yalancı pozitif bulguları önlemek için olası tuzakların farkında olunması gerekmektedir. Bunlar arasında pankreasın unsinat prosesindeki belirgin fizyolojik aktivite, aksesuar dalak veya splenozis, benign menenjiom, inflamatuvar süreçler (reaktif lenf nodları, radyoterapi sonrası değişiklikler), artmış osteoblastik aktivite (kemik kırıkları, epifizyal büyüme plakları) ve vertebral hemanjiyom yer almaktadır. Ayrıca karaciğer ve bağırsak gibi bölgelerdeki fizyolojik tutulum, bu alanlardaki küçük hacimli hastalıkları maskeleyebilmektedir (6,46).

Ga-68 DOTA peptidleri, MIBG-negatif tümörlerin bulunduğu nöroblastom olgularında, MIBG ile şüpheli ancak doğrulanamayan lezyonların değerlendirilmesinde ve peptid reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) adaylarının seçilmesinde kullanılabilmektedir (13).

Literatürde nöroblastomda Ga-68 DOTA peptid görüntülemenin kullanımıyla ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Dört nöroblastom hastasından oluşan bir kohortta Ga-68 DOTATOC PET ile I-123 MIBG görüntülemesinin (sintigrafi ve SPECT) karşılaştırıldığı bir çalışmada Ga-68 DOTATOC PET ile daha fazla sayıda lezyon tespit edildiği belirtilmiştir (47). Tedaviye dirençli nöroblastomlu sekiz hastayla yapılan bir çalışmada bütün hastalar Ga-68 DOTATATE PET-BT ile pozitif saptanmış olup, üç hastada Ga-68 DOTATATE PET/BT ile MIBG görüntülemesine kıyasla ek hastalık bulgusu saptanmıştır. Ga-68 DOTATATE PET/BT bu hastaların birinde hastalık evresini artırmıştır. Ancak bu üç hastadan ikisinde karşılaştırılan görüntülemeler arasında yaklaşık 10 haftalık süre farkı vardır. Bir hastada, kemik iliği lezyonuna biyopsi yapılmış ve metastaz histopatolojik olarak doğrulanmıştır (48). Ga-68 DOTATATE PET/BT maksimal yoğunluk projeksiyonu görüntüleri ile I-123 MIBG sintigrafisi planar görüntülerinin karşılaştırıldığı 42 yüksek riskli nöroblastoma hastasından oluşan bir kohortta Ga-68 DOTATATE PET/BT tüm hastalarda pozitifken, I-123 MIBG 40 hastada pozitif bulunmuştur. Ga-68 DOTATATE PET/BT hastaların %31-52'sinde I-123 MIBG'den daha fazla (osteomedüller ve yumuşak doku) lezyon saptamışken, I-123 MIBG ise hastaların %5'inde daha fazla lezyon saptamıştır (49). I-123 MIBG görüntülemesinin tamamen negatif olduğu durumlarda Ga-68 DOTA peptid görüntülemesinde yaygın metastatik hastalığı saptandığı olgular da bildirilmiştir (50,51). Öte yandan, düşük SSTR ekspresyonu olan tümörlerde Ga-68 DOTA peptid görüntülemenin negatif olabileceği belirtilmiş ve bu durum az diferansiye tümörlerle ilişkilendirilmiştir (52).

Diğer

C-11 MHED

Karbon-11 (C-11) MHED, meta-hidroksiefendrinin C-11 ile işaretlenmesiyle oluşturulmuş bir norepinefrin analogu PET görüntüleme ajanıdır. NET aracılığıyla sempatik doku ve sinir krestli tümörlerinde hızlı birikim göstermektedir. Yapılan çalışmalar, C-11 MHED görüntülemenin nöroblastomda lezyonları yüksek doğrulukla tespit ettiğini, ancak I-123 MIBG'ye göre biraz

daha az duyarlı olabileceğini göstermiştir. Karaciğer, böbrekler ve idrar yolu gibi bölgelerdeki yüksek fizyolojik tutulum, bu alanlardaki küçük lezyonların tespitini zorlaştırabilmektedir. C-11'in kısa yarı ömrü (20 dakika) radyasyon dozunu azaltırken, bu durum yerinde siklotron gereksinimi ile birlikte klinik kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerdendir (11).

Diğer Benzilguanidin Analogları

Son yıllarda, nöroblastom moleküler görüntülemesine yönelik birçok farklı benzilguanidin analogu geliştirilmiştir. Bunlar arasında F-18 ile işaretli floropropilbenzilguanidin, paraflorobenxilguanidin, N-[3-bromo-4-(3-F-floro-propoksi)-benzil]-guanidin, 4-floropropoksi-3-iyodbenzilguanidin ve meta-bromobenxilguanidin bulunmaktadır (11,53). Bu ajanlara dair literatür verisi oldukça kısıtlı ve başlangıç aşamasında olup, klinik kullanımlarına dair bir öneri mevcut değildir.

Radyoimmün Görüntüleme

Radyoimmün görüntüleme, radyoışaretli monoklonal antikorların kullanıldığı hedefe yönelik bir görüntüleme modalitesidir. 3F8 ve UJ13A, nöroblastomda bu amaçla yapılan ilk çalışmalarda kullanılan iki monoklonal antikordur. 3F8, düşük arka plan tutulumu sağlarken, yavaş temizlenmesi nedeniyle geç görüntüleme gerektirmektedir. UJ13A ile yapılan çalışmalarda da radyoimmün görüntülemelerde cesaretlendirici sonuçların elde edildiği belirtilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, hayvan modellerinde yüksek özgüllük gösteren ve bir insan PET taramasında metastazları başarıyla görüntüleyen bakır-64 ile işaretli ch14.18 monoklonal antikorları çalışılmış olup, klinik kullanım potansiyeli taşıdığı belirtilmiştir (13,54,55).

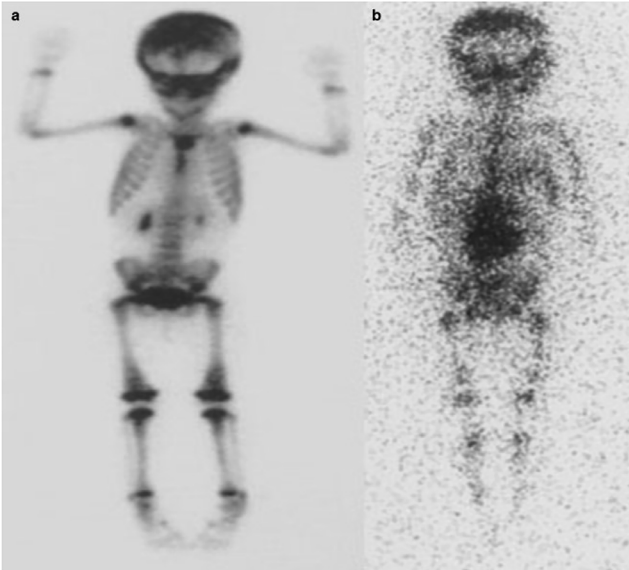
Nöroblastom Tedavisinde Nükleer Tıp

I-131 MIBG tedavisi

Nöroblastoma NET hedefleyici MIBG'nin β yayıcı bir radyonüklit olan I-131 ile işaretlenmesiyle oluşturulan I-131 MIBG, I-131'in yaydığı beta radyasyonu sayesinde terapötik etki sağlamaktadır. I-131'in fiziksel yarı ömrü yaklaşık sekiz gün olmakla birlikte, enjekte edilen I-131 MIBG dozunun yaklaşık %50'si ilk 24 saat içinde, yaklaşık %70'i de 48 saat içinde idrar yoluyla atılmaktadır (56). Nöroblastoma için I-131 MIBG tedavisi literatürde ilk olarak 1986 yılında bildirilmiştir. MIBG pozitif hastalıkta I-131 MIBG tedavisi nöroblastom tedavisinde tek başına kullanılabileceği gibi başka tedavi modaliteleri ile

kombine olarak da kullanılabilir (13,57). I-131 MIBG tedavisine ilişkin bir sistematik derlemede yanıt oranlarının %0 ile %75 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu geniş aralık oldukça değişken olgu çeşitliliğine, farklı uygulama protokollerine ve standartlaştırılmış yanıt kriterlerinin kullanılmamasına bağlanmıştır (58). Şekil 3'te nöroblastom I-131 MIBG tedavisi almış olan nöroblastom tanılı örnek bir hastaya ait tedavi sonrası görüntüler gösterilmiştir.

I-131 MIBG tedavisi literatürde ilk olarak bildirildiğinden bu yana yaklaşık 40 yıl boyunca nöroblastoma tedavisinde hem monoterapi hem de kombinasyon tedavileri ile bir çok klinik araştırmaya konu olmuştur. Erken dönem çalışmalarda 1987-1998 yılları arasında I-131 MIBG tedavisi monoterapi olarak uygulanmış, doz-yanıt ilişkisi ve toksisite profili değerlendirilmiştir (59). Bu dönemde hematolojik toksisite başlıca yan etki olarak bildirilmiş ve 12 mCi/kg dozunun kök hücre desteği olmaksızın tolere edilebileceği belirlenmiştir (60). Daha sonraki çalışmalarda, özellikle 2007'de yayımlanan geniş hasta serisinde, I-131 MIBG'nin tek ajan olarak %36 oranında objektif yanıt sağladığı, yanıtın yaş, hastalık lokalizasyonu ve yaygınlığına göre değiştiği gösterilmiştir (61).



Şekil 3. Relaps-refrakter yüksek risk nöroblastomlu dört yaşındaki erkek hastaya ait (a) Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve (b) I-131 MIBG tedavi sonrası planar görüntüler. Abdomende geniş primer lezyonda ve kemik sintigrafisinde patolojik artmış tutulum izlenmeyen aksiyel, appendiküler kemiklerde yaygın metastazlarda I-131 MIBG tutulumu izlenmektedir

MIBG: Metaiyodobenzilguanidin

I-131 MIBG tedavisinin başka tedavi modaliteleri ile kombinasyonu, monoterapiye kıyasla tedavi etkinliğini artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Kemoterapi ile kombine edilen I-131 MIBG uygulamaları, faz I ve II çalışmalarda tolere edilebilir toksisite profili göstermiş ve olaysız sağkalım ile genel sağkalım oranlarında iyileşme sağlamıştır (62,63). Allojenik kemik iliği transplantasyonu ve dinutuksimab- β immünoterapisinden önce I-131 MIBG tedavisi alan relaps nöroblastom hastalarında anlamlı derecede daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (64). Halen devam etmekte olan bir klinik çalışmada (NCT02914405), dinutuksimab- β ve nivolumab ile immünoterapi ve I-131 MIBG tedavisi kombinasyonu değerlendirilmektedir.

I-131 MIBG tedavisinde tandem uygulamalar da test edilmiş ve özellikle ilk uygulamadan sonra en yüksek tedavi yanıtının elde edildiği ve miyelosupresyonun majör toksisite olarak devam ettiği rapor edilmiştir (65,66).

Nöroblastom hücrelerinin radyoterapiye duyarlılığını artıran radyosensitizanlarla I-131 MIBG tedavisinin kombinasyonlarının araştırılmasına dair literatür verileri, özellikle vorinostatın I-131 MIBG tedavisinin etkinliğini artırma potansiyeline işaret etmektedir (67,68).

Tarihsel olarak erken dönem klinik çalışmaların çoğu relaps ve refrakter yüksek riskli nöroblastom hastaları üzerinde yapılmış olmakla birlikte, daha sonraki zamanlarda birinci basamak nöroblastom tedavisinde I-131 MIBG tedavisinin yeri de araştırma konusu olmuştur (67). I-131 MIBG tedavisinin, yeni tanı yüksek riskli nöroblastom olgularında birinci basamak tedavisine eklenmesinin araştırıldığı çalışmalarda I-131 MIBG tedavisinin bu amaçla kullanımının güvenli ve etkili olduğu belirtilmiştir (69,70,71). Yeni tanı yüksek risk nöroblastom hastalarında birinci basamak tedavisinde tüm vücut radyoterapisi yerine I-131 MIBG tedavisi verildiğinde benzer sağkalım oranlarına daha az toksisite ile ulaşılabileceği rapor edilmiştir (72). Nöroblastomda I-131 MIBG tedavisi üzerine halihazırda klinik çalışmalar devam etmektedir (67). I-131 MIBG tedavisinin birinci basamak standart indüksiyon tedavisine eklenmesinin olaysız sağkalım üzerine etkisinin değerlendirildiği ilk randomize kontrollü klinik çalışma olan Children's Oncology grubunun ANBL1531 faz III çalışması hasta alımı tamamlanmıştır (NCT03126916).

I-131 MIBG tedavisinin en önemli toksisitesi hematolojik olup, genellikle tedaviden birkaç hafta sonra ve doza bağımlı şekilde ortaya çıkmaktadır. Ancak sadece I-131 MIBG tedavisine atfedilebilecek toksisiteyi

belirlemek güçtür, zira hastaların büyük çoğunluğu I-131 MIBG tedavisinden önce ve sonrasında çok sayıda ek tedavi almaktadır (13,67). Hematolojik toksisitenin riski ve düzeyi, kemik iliği metastazı bulunanlarda ve daha yüksek tüm vücut radyasyon dozu alan hastalarda artmaktadır. I-131 MIBG tedavisinde 18 mCi/kg doz alan hastaların %36'sı hematopoietik kök hücre nakline ihtiyaç duymuştur. Buna karşın, 12 mCi/kg'ın altında I-131 MIBG alan hiçbir hastada hematopoietik hücre nakli gerekmemiştir (73,74). Bu nedenle, 12 mCi/kg dozu, hematopoietik hücre nakli gerektirmeyen I-131 MIBG tedavisinin maksimum tolere edilebilir dozu olarak kabul edilmektedir. 12 mCi/kg'dan daha yüksek doz uygulanacaksa, hematopoietik kök hücre desteği planlanmalıdır. Bununla birlikte, tüm vücut veya tümör absorbe edilen radyasyon dozu, uygulanan aktivite ile oldukça zayıf bir ilişki göstermektedir (75). Ayrıca, tüm vücut radyasyon dozu ile yanıt veya toksisite arasında bir korelasyon bulunmamıştır (76,77). İstenilen tüm vücut radyasyon dozu güvenilir şekilde elde edilse bile, gerçek tümör dozu önemli ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir. Bir çalışmada, tüm vücut için hedeflenen standardize edilmiş 4 Gy'lik radyasyon dozlarına rağmen tümör dozlarının 10 Gy ile 103 Gy arasında değiştiği bildirilmiştir (78). Sonuç olarak, gelecekteki çalışmaların yalnızca tüm vücut radyasyon dozu veya verilen radyoaktivite dozuna değil tümör dozimetresine odaklanması gerektiği önerilmiştir (13).

Daha geç toksisiteler I-131 MIBG tedavisinden aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilmekte olup, en sık görüleni tiroit hasarıdır. Tiroit koruyucu uygulamalara rağmen, serbest I-131 tiroit bezinde birikebilmektedir. Yapılan çalışmalarda I-131 MIBG tedavisinden sonra hastaların yaklaşık üçte biri ile yarısında hipotiroidi gelişmiş ve bunların çoğunluğu tiroit hormonu replasmanına ihtiyaç duymuştur (79,80,81). Bir diğer önemli geç etki ise, yalnızca I-131 MIBG tedavisi almış iki hastada raporlanmış primer over yetmezliği olup, bu durum I-131 MIBG tedavisinin kadın gonadlarına zarar verebileceğini düşündürmüştür (82). Ayrıca, akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom gibi ikincil maligniteler I-131 MIBG tedavisinden sonra hastaların %5'ine kadar olan oranlarda bildirilmiştir (67). Bununla birlikte, I-131 MIBG tedavisi ile geç etkilerin ortaya çıkışı arasındaki nedensel ilişkiyi belirlemek multimodal tedavilerin oluşturduğu karıştırıcı etkiler nedeniyle güçtür (13,67).

Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavi

PRRT, nöroblastom da dahil olmak üzere SSTR eksprese eden nöroendokrin kökenli tümörlerde SSTR görüntüleme kullanılarak teranostik yaklaşımla uygulanan bir Nükleer Tıp tedavi modalitesidir. Somatostatin analoglarının β -yayıcı radyonüklitler lutesyum-177 (Lu-177) ve itriyum-90 (Y-90) veya daha tarihsel bir uygulama olarak Auger elektron yayıcı bir radyonüklit olan indiyum-111 (In-111) ile işaretlenmesiyle oluşturulan radyofarmasötükler ile terapötik etki sağlanmaktadır.

Nöroblastomda PRRT uygulaması ile ilgili ilk deneyimlerin rapor edildiği altı hasta ile yapılan bir çalışmada, Lu-177 DOTATATE tedavisinin yüksek riskli relaps veya refrakter nöroblastomda güvenli ve uygulanabilir bir tedavi olduğu belirtilmiştir (83). Dört refrakter nöroblastom hastasının In-111 DOTATATE, Lu-177 DOTATATE ve Y-90 DOTATATE ile tedavi edildiği bir çalışmada bütün hastalarda objektif yanıt elde edilmiş ve önemli bir toksisite gelişmemiştir (48). Yirmi bir yüksek riskli relaps ve refrakter nöroblastom hastasının, 75-100 MBq/kg dozunda Lu-177 DOTATATE ile tedavi edildiği bir faz II klinik çalışmada 14 hastada bir ayın sonunda objektif bir yanıt elde edilememiş ve bunun sonucunda çalışma devam ettirilmemiştir. Bu çalışma sonucunda yazarlar Lu-177 DOTATATE tedavisinin bu dozlarda kullanımını önermemişler, ancak diğer çalışmalarda etkisinin gösterildiği bu tedavinin, bu çalışma sonuçlarına göre etkisiz olarak kabul edilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir (84). I-131 MIBG tedavisi sonrası relaps veya refrakter olan beş nöroblastom hastasının Lu-177 DOTATATE ile tedavi edildiği bir çalışmada ise hastaların ikisinde tam yanıt, birinde parsiyel yanıt, ikisinde progresif hastalık rapor edilmiştir (85). LuDO-N (NCT04903899) ve NEUROBLU 02 (NCT03966651), PRRT'nin relaps ve refrakter nöroblastom olgularında etkisinin araştırıldığı devam eden faz I ve faz II klinik çalışmalardır. Güncel durumda literatürdeki mevcut verilere göre PRRT'nin nöroblastom tedavisinde henüz ancak deneysel bir uygulama olabileceği ve yalnızca klinik çalışma bazında uygulanması önerilmektedir (86).

Radyoimmünoterapi

Nöroblastom hücreleri disialogangliosid GD2'yi de yüksek düzeyde eksprese etmektedir. GD2; dinutuksimab, dinutuksimab- β ve naxitamab (3F8) gibi monoklonal antikörlerle hedeflenen, immünoterapi için iyi tanımlanmış bir hedeftir (87). Anti-GD2 antikörleri, teranostik amaçlarla görüntüleyici veya

tedavi edici radyonüklitler ile işaretlenebilmekte olup, radyoimmünoterapi uygulamasında I-131 3F8 ajanı öne çıkmaktadır. Relaps metastatik merkezi sinir sistemi lenfomalı 21 hastanın cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi sonrası intraventriküler I-131 3F8 ile tedavi edildiği bir çalışmada yönetilebilir düzeyde toksisite ile sağkalımı artırıcı potasyeli olabileceği belirtilmiştir (88). Ayrıca I-131 3F8 ile radyoimmünoterapi, yüksek riskli nöroblastom hastalarının tedavisinde çeşitli kombinasyonlarla da kullanılmaktadır (89,90).

Alternatif Radyonüklitler

Radyonüklit tedavi uygulamalarının büyük çoğunluğu, I-131 ve Lu-177 gibi β yayıcı radyonüklitleri içermektedir. Bu radyonüklitlerin fiziksel ve radyobiyojik özellikleri iyi anlaşılmış ve etkinlikleri açıkça ortaya konmuştur. Ancak α -parçacığı ya da Auger elektronu yayan alternatif radyonüklitlerin belirli durumlarda avantajları olabilir.

Ra-223, At-211, Pb-212 ve Ac-225 gibi radyonüklitlerin yaydığı α parçacıkları, β parçacıklarına göre önemli potansiyel avantajlar sunmaktadır. Birincisi, α parçacıkları izledikleri yol boyunca çok daha fazla iyonizasyon olayı oluşturmaktadır; bu da daha yüksek doğrusal enerji transferine, daha fazla çift zincir DNA kırığına ve daha düşük onarım olasılığına yol açarak hücrelerin öldürülme ihtimalini artırmaktadır. İkincisi, yol uzunlukları β parçacıklarına göre çok daha kısa olduğundan, salınan enerjinin daha büyük bir kısmı daha küçük metastazlar içinde yoğunlaşmakta ve bu da normal dokulara verilen hasarı ve dolayısıyla toksisiteyi azaltabilmektedir. Ayrıca α parçacıklarının daha kısa yol uzunluğu, β yayıcılara kıyasla tedavi sırasında ve sonrasında radyasyon güvenliği tedbirlerine ihtiyacı da önemli ölçüde azaltabilmektedir. Nöroblastoma için yaklaşık 30 yıl önce At-211 ile işaretlenmiş bir MIBG analoğu olan metaastatobenzilguanidinin (At-212 MABG) kullanımı gündeme gelmiş, ancak bu alandaki araştırmalar başlangıç aşamasının ötesine taşınamamıştır (86). Buna karşın, son dönemde bu bileşik yeniden gündeme gelmiştir (91).

I-125, Tl-201 ve In-111 gibi radyonüklitlerin yaydığı Auger elektronlarının yol uzunluğu, α -yayıcılarla karşılaştırıldığında daha da kısadır ve ayrıca yüksek doğrusal enerji transferine de sahiptirler. Hücre çekirdeğinde özellikle DNA'ya entegre olduklarında ya da hücre membranında lokalize olduklarında son derece toksiktirler (92). İlgi çekici bir araştırma alanı olmakla birlikte, Auger elektronu yayıcı radyofarmasötiklerin

Nükleer Tıpta nöroblastoma tedavisinde henüz bir yeri bulunmamaktadır.

Sonuç

PET görüntülemenin avantajları ile yenilikçi PET radyofarmasötiklerinin bir araya gelmesi ile ortaya çıkan ön sonuçlar, mevcut standart I-123 MIBG görüntüleme karşısında umut vericidir. Tümör lezyonlarında değişik radyofarmasötiklerin tutulumundaki heterojenite, nöroblastom görüntüleme yönetiminde zorluk yaratabilmektedir. Bu nedenle, farklı tutulum mekanizmalarına sahip çeşitli radyofarmasötiklere dair tecrübenin artırılması ve mümkünse multimodal Nükleer Tıp görüntülemenin genişletilmesi önemlidir. Bu yeni ve çeşitli moleküler görüntüleme ajanlarının nöroblastom hastalarının yönetimindeki rolünü daha iyi ve net bir şekilde belirlemek için daha çok veriye ve klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Yaklaşık kırk yıllık klinik deneyime rağmen I-131 MIBG tedavisi nöroblastom tedavisinde henüz standart bir birinci basamak tedavi olarak kabul edilmemektedir. Sonuçları iyileştirmeye yönelik çeşitli stratejiler araştırılmış ve araştırılmaya devam edilmektedir. Farklı moleküler hedeflere yönelik vektörlerin ya da farklı özelliklere sahip radyonüklitlerin kullanımı da bu anlamda avantaj sağlayabilir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Chung C, Boterberg T, Lucas J, et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(Suppl 2):e28473.
2. Morgenstern DA, London WB, Stephens D, et al. Prognostic significance of pattern and burden of metastatic disease in patients with stage 4 neuroblastoma: a study from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Eur J Cancer*. 2016;65:1-10.
3. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993;11:1466-1474.
4. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009;27:298-303.
5. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011;261:243-257.
6. Bar-Sever Z, Biassoni L, Shulkin B, et al. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:2009-2024.

7. Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2021;39:3229-3241.
8. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17:369-386.
9. Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1980;21:349-353.
10. Sisson JC, Frager MS, Valk TW, et al. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1981;305:12-17.
11. Samim A, Tytgat GAM, Bleeker G, et al. Nuclear medicine imaging in neuroblastoma: current status and new developments. *J Pers Med*. 2021;11:270.
12. Pfluger T, Piccardo A. Neuroblastoma: MIBG imaging and new tracers. *Semin Nucl Med*. 2017;47:143-157.
13. Feng L, Li S, Wang C, Yang J. Current status and future perspective on molecular imaging and treatment of neuroblastoma. *Semin Nucl Med*. 2023;53:517-529.
14. Ady N, Zucker JM, Asselain B, et al. A new 123I-MIBG whole body scan scoring method-application to the prediction of the response of metastases to induction chemotherapy in stage IV neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 1995;31A:256-261.
15. Matthay KK, Edeline V, Lombroso J, et al. Correlation of early metastatic response by 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2486-2491.
16. Lewington V, Lambert B, Poetschger U, et al. (123I)I-MIBG scintigraphy in neuroblastoma: development of a SIOPEN semi-quantitative reporting method by an international panel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:234-241.
17. 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;31:944-951.
18. Zhang H, Huang R, Cheung NK, et al. Imaging the norepinephrine transporter in neuroblastoma: a comparison of [¹⁸F]-MFBG and 123I-MIBG. *Clin Cancer Res*. 2014;20:2182-2191.
19. Pauwels E, Celen S, Vandamme M, et al. Improved resolution and sensitivity of [(18)F]MFBG PET compared with [(123)I]MIBG SPECT in a patient with a norepinephrine transporter-expressing tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:313-315.
20. Pandit-Taskar N, Zanzonico P, Staton KD, et al. Biodistribution and dosimetry of (18)F-meta-fluorobenzylguanidine: a first-in-human PET/CT imaging study of patients with neuroendocrine malignancies. *J Nucl Med*. 2018;59:147-153.
21. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, Salisbury S, Furman WL. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2009;50:1237-1243.
22. Melzer HI, Coppenrath E, Schmid I, et al. (1)(2)(3)I-MIBG scintigraphy/ SPECT versus (1)(8)F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1648-1658.
23. Papathanasiou ND, Gaze MN, Sullivan K, et al. 18F-FDG PET/CT and 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med*. 2011;52:519-525.
24. Gil TY, Lee DK, Lee JM, Yoo ES, Ryu KH. Clinical experience with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in pediatric neuroblastoma: complementary roles in follow-up of patients. *Korean J Pediatr*. 2014;57:278-286.
25. Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, Kramer K, Cheung NK. 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;19:3397-3405.
26. Taggart DR, Han MM, Quach A, et al. Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine-131 MIBG therapy for relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:5343-5349.
27. Liu CJ, Lu MY, Liu YL, et al. Risk Stratification of Pediatric Patients With Neuroblastoma Using Volumetric Parameters of 18F-FDG and 18F-DOPA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42:e142-e148.
28. Kang SY, Rahim MK, Kim YI, et al. Clinical Significance of Pretreatment FDG PET/CT in MIBG-Avid Pediatric Neuroblastoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51:154-160.
29. Li C, Zhang J, Chen S, et al. 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;45:306-315.
30. Lee JW, Cho A, Yun M, Lee JD, Lyu CJ, Kang WJ. Prognostic value of pretreatment FDG PET in pediatric neuroblastoma. *Eur J Radiol*. 2015;84:2633-2639.
31. Wang G, Si Y, Liu J, Wang W, Yang J. Prognostic value of metabolic parameters and textural features in pretreatment (18)F-FDG PET/CT of primary lesions for pediatric patients with neuroblastoma. *Acad Radiol*. 2024;31:1091-101.
32. Tolboom N, Servaes SE, Zhuang H. Neuroblastoma presenting as non-MIBG-avid widespread soft tissue metastases without bone involvement revealed by FDG PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med*. 2017;42:643-644.
33. Wartski M, Jehanno N, Michon J, de Labriolle-Vaylet C, Montravers F. Weak uptake of 123I-MIBG and 18F-FDOPA contrasting with high 18F-FDG uptake in stage I neuroblastoma. *Clin Nucl Med*. 2015;40:969-970.
34. Codreanu I, Zhuang H. Disparities in uptake pattern of (123)I-MIBG, (18)F-FDG, and (99m)Tc-MDP within the same primary neuroblastoma. *Clin Nucl Med*. 2014;39:e184-6.
35. Colavolpe C, Guedj E, Cammilleri S, Taieb D, Mundler O, Coze C. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:828-831.
36. Sato Y, Kurosawa H, Sakamoto S, et al. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for follow-up of 13-cis-retinoic acid treatment for residual neuroblastoma

- after myeloablative chemotherapy. *Medicine* (Baltimore). 2015;94:e1290.
37. Garcia JR, Bassa P, Soler M, Jaramillo A, Ortiz S, Riera E. Benign differentiation of treated neuroblastoma as a cause of false positive by (123)I-MIBG SPECT/CT. Usefulness of (18)F-FDG PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* (Engl Ed). 2019;38:389-390.
 38. Shammass A, Lim R, Charron M. Pediatric FDG PET/CT: physiologic uptake, normal variants, and benign conditions. *Radiographics*. 2009;29:1467-1486.
 39. Lopci E, D'Ambrosio D, Nanni C, et al. Feasibility of carboplatin premedication in pediatric patients: a pilot study. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012;27:729-733.
 40. Piccardo A, Lopci E, Conte M, et al. 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;39:57-71.
 41. Lu MY, Liu YL, Chang HH, et al. Characterization of neuroblastic tumors using 18F-FDOPA PET. *J Nucl Med*. 2013;54:42-49.
 42. Piccardo A, Morana G, Puntoni M, et al. Diagnosis, treatment response, and prognosis: the role of (18)F-DOPA PET/CT in children affected by neuroblastoma in comparison with (123)I-MIBG scan: the first prospective study. *J Nucl Med*. 2020;61:367-374.
 43. Lopci E, Piccardo A, Nanni C, et al. 18F-DOPA PET/CT in neuroblastoma: comparison of conventional imaging with CT/MR. *Clin Nucl Med*. 2012;37:e73-e78.
 44. Piccardo A, Puntoni M, Lopci E, et al. Prognostic value of (1)(8) F-DOPA PET/CT at the time of recurrence in patients affected by neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1046-1056.
 45. Georgantzi K, Tsolakis AV, Stridsberg M, Jakobson A, Christofferson R, Janson ET. Differentiated expression of somatostatin receptor subtypes in experimental models and clinical neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:584-589.
 46. Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics*. 2015;35:500-516.
 47. Kroiss A, Putzer D, Uprimny C, et al. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with 68Ga-DOTA-Tyr 3-octreotide positron emission tomography and 123I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:865-873.
 48. Kong G, Hofman MS, Murray WK, et al. Initial experience with gallium-68 DOTA-octreotate PET/CT and peptide receptor radionuclide therapy for pediatric patients with refractory metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38:87-96.
 49. Gains JE, Aldridge MD, Mattoli MV, et al. 68Ga-DOTATATE and 123I-MIBG as imaging biomarkers of disease localisation in metastatic neuroblastoma: implications for molecular radiotherapy. *Nucl Med Commun*. 2020;41:1169-1177.
 50. Torun N. 68Ga-DOTA-TATE in neuroblastoma with marrow involvement. *Clin Nucl Med*. 2019;44:467-468.
 51. Telli T, Lay Ergun E, Volkan Salanci B, Ozgen Kiratli P. The complementary role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in neuroblastoma. *Clin Nucl Med*. 2020;45:326-329.
 52. Alexander N, Marrano P, Thorner P, et al. Prevalence and clinical correlations of somatostatin receptor-2 (SSTR2) expression in neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41:222-227.
 53. Chen X, Kudo T, Lapa C, Buck A, Higuchi T. Recent advances in radiotracers targeting norepinephrine transporter: structural development and radiolabeling improvements. *J Neural Transm* (Vienna). 2020;127:851-873.
 54. Schmitt J, Schwenck J, Maurer A, et al. Translational immunoPET imaging using a radiolabeled GD2-specific antibody in neuroblastoma. *Theranostics*. 2022;12:5615-5630.
 55. Trautwein NF, Schwenck J, Seitz C, et al. A novel approach to guide GD2-targeted therapy in pediatric tumors by PET and [(64)Cu]Cu-NOTA-ch14.18/CHO. *Theranostics*. 2024;14:1212-1223.
 56. Wafelman AR, Nortier YL, Rosing H, et al. Renal excretion of meta-iodobenzylguanidine after therapeutic doses in cancer patients and its relation to dose and creatinine clearance. *Nucl Med Commun*. 1995;16:767-772.
 57. Treuner J, Klingebiel T, Feine U, et al. Clinical experiences in the treatment of neuroblastoma with 131I-metaiodobenzylguanidine. *Pediatr Hematol Oncol*. 1986;3:205-216.
 58. Wilson JS, Gains JE, Moroz V, Wheatley K, Gaze MN. A systematic review of 131I-meta iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 2014;50:801-815.
 59. Parisi MT, Eslamy H, Park JR, Shulkin BL, Yanik GA. (1)(3)(1) I-metaiodobenzylguanidine theranostics in neuroblastoma: historical perspectives; practical applications. *Semin Nucl Med*. 2016;46:184-202.
 60. Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, et al. Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:229-236.
 61. Matthay KK, Yanik G, Messina J, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:1054-1060.
 62. Yanik GA, Villablanca JG, Maris JM, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:673-681.
 63. Yanik GA, Levine JE, Matthay KK, et al. Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:2142-2149.
 64. Flaadt T, Ebinger M, Schreiber M, et al. Multimodal therapy with consolidating haploidentical stem cell transplantation and dinutuximab beta for patients with high-risk neuroblastoma and central nervous system relapse. *J Clin Med*. 2023;12:6196.
 65. Howard JP, Maris JM, Kersun LS, et al. Tumor response and toxicity with multiple infusions of high dose 131I-MIBG for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:232-239.
 66. Johnson K, McGlynn B, Saggio J, et al. Safety and efficacy of tandem 131I-metaiodobenzylguanidine infusions in relapsed/refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:1124-1129.

67. Samim A, Bleeker G, Kraal KC, van Noesel MM, de Keizer B, Tytgat GA. A narrative review of 35 years of meta-[131I] iodobenzylguanidine therapy in neuroblastoma. *EJC Paediatric Oncology*. 2024;3:100159.
68. DuBois SG, Granger MM, Groshen S, et al. Randomized phase II trial of MIBG versus MIBG, vincristine, and irinotecan versus MIBG and vorinostat for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a report from NANT consortium. *J Clin Oncol*. 2021;39:3506-3514.
69. de Kraker J, Hoefnagel KA, Verschuur AC, van Eck B, van Santen HM, Caron HN. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer*. 2008;44:551-556.
70. Mastrangelo S, Rufini V, Ruggiero A, Di Giannatale A, Riccardi R. Treatment of advanced neuroblastoma in children over 1 year of age: the critical role of (1)(3)(1)I-metaiodobenzylguanidine combined with chemotherapy in a rapid induction regimen. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:1032-1040.
71. Weiss BD, Yanik G, Naranjo A, et al. A safety and feasibility trial of (131) I-MIBG in newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e29117.
72. Lee JW, Lee S, Cho HW, et al. Incorporation of high-dose (131) I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study. *J Hematol Oncol*. 2017;10:108.
73. DuBois SG, Chesler L, Groshen S, et al. Phase I study of vincristine, irinotecan, and (1)(3)(1)I-metaiodobenzylguanidine for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy trial. *Clin Cancer Res*. 2012;18:2679-2686.
74. DuBois SG, Messina J, Maris JM, et al. Hematologic toxicity of high-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for advanced neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:2452-2460.
75. Cougnenc O, Defachelles AS, Carpentier P, et al. High-dose 131I-Mibg therapies in children: feasibility, patient dosimetry and radiation exposure to workers and family caregivers. *Radiat Prot Dosimetry*. 2017;173:395-404.
76. Flux G, Leek F, Gape P, Gear J, Taprogge J. Iodine-131 and iodine-131-meta-iodobenzylguanidine dosimetry in cancer therapy. *Semin Nucl Med*. 2022;52:167-177.
77. Trieu M, DuBois SG, Pon E, et al. Impact of whole-body radiation dose on response and toxicity in patients with neuroblastoma after therapy with 131 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG). *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:436-442.
78. Buckley SE, Saran FH, Gaze MN, et al. Dosimetry for fractionated (131)I-mIBG therapies in patients with primary resistant high-risk neuroblastoma: preliminary results. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22:105-112.
79. van Santen HM, de Kraker J, van Eck BL, de Vijlder JJ, Vulsma T. High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during (131)I-meta-iodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. *Cancer*. 2002;94:2081-2089.
80. Clement SC, van Eck-Smit BL, van Trotsenburg AS, Kremer LC, Tytgat GA, van Santen HM. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with 131I-Metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: importance of continuous surveillance. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1833-1838.
81. Giardino S, Piccardo A, Conte M, et al. (131) I-Metaiodobenzylguanidine followed by busulfan and melphalan and autologous stem cell rescue in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e28775.
82. Clement SC, Kraal KC, van Eck-Smit BL, et al. Primary ovarian insufficiency in children after treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine for neuroblastoma: report of the first two cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E112-E116.
83. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, et al. 177Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2011;52:1041-1047.
84. Gains JE, Moroz V, Aldridge MD, et al. A phase IIa trial of molecular radiotherapy with 177-lutetium DOTATATE in children with primary refractory or relapsed high-risk neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:2348-2357.
85. Fathpour G, Jafari E, Hashemi A, et al. Feasibility and therapeutic potential of combined peptide receptor radionuclide therapy with intensive chemotherapy for pediatric patients with relapsed or refractory metastatic neuroblastoma. *Clin Nucl Med*. 2021;46:540-548.
86. Gawne PJ, Bryant HE, DuBois SG, et al. Theranostics for neuroblastoma: making molecular radiotherapy work better. *J Nucl Med*. 2025;66:490-496.
87. Slatnick LR, Jimeno A, Gore L, Macy ME. Naxitamab: a humanized anti-glycolipid disialoganglioside (anti-GD2) monoclonal antibody for treatment of neuroblastoma. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57:677-688.
88. Kramer K, Kushner BH, Modak S, et al. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *J Neurooncol*. 2010;97:409-418.
89. Cheung NK, Kushner BH, LaQuaglia M, et al. N7: a novel multi-modality therapy of high risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:227-230.
90. Cheung NK, Cheung IY, Kushner BH, et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol*. 2012;30:3264-3270.
91. Batra V, Samanta M, Makvandi M, et al. Preclinical development of [211At]meta-astatobenzylguanidine ([211At]MABG) as an alpha particle radiopharmaceutical therapy for neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28:4146-4157.
92. Bolcaen J, Gizawy MA, Terry SYA, et al. Marshalling the potential of auger electron radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med*. 2023;64:1344-1351.