



## درمان تومورهای غددی-عصبی با

### I-131 Metaiodobenzylguanidine (I-131 MIBG)

ارمغان فرداصفهان<sup>۱</sup>، داود بیکی<sup>۱\*</sup>، بابک فلاحی<sup>۱</sup>، علیرضا امامی اردکانی<sup>۱</sup>، محسن ساغری<sup>۱</sup>، محمد افتخاری<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران

#### چکیده

**زمینه:** کاربرد رادیوداروی I-131 MIBG در درمان تومورهای با منشأ غددی-عصبی، خصوصاً از نوع نوروآکتودرمال (سمپاتوآدرنال) شامل فنوکروموسیتوم، پاراگانگلیوم و نورویلاستوم مؤثر بوده است. در سایر تومورهای غددی-عصبی (عمدتاً کارسینوئید و کارسینوم مدولاری تیروئید) نیز این درمان گاهی می‌تواند مؤثر واقع گردد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مروری، کارآزمایی‌های بالینی شاهد - موردی و همچنین مطالعات باز که دارای اعتبار کافی بودند، بررسی شدند. از کلید واژه‌های تومور غددی-عصبی، نورویلاستوم، فنوکروموسیتوم، کانسر مدولاری تیروئید، کارسینوئید و I-131 MIBG در سایت‌های معتبر ISI، EMBASE، PUBMED و جهت جستجو استفاده شد.

**یافته‌ها:** استفاده از I-131 MIBG برای تومورهای فنوکروموسیتوم و پاراگانگلیوم کارآمدترین روش درمان غیرجراحی است، زیرا علاوه بر افزایش امید به زندگی، علائم بیمار را نیز به‌طور قابل ملاحظه‌ای (۷۵-۹۰ درصد) کنترل می‌کند. در نورویلاستوم اگرچه در موارد با عود مکرر و مقاوم به درمان ۳۰ درصد تأثیر درمانی داشته است، اما با افزودن سایر مودالیتی‌های درمانی به این نوع درمان، موفقیت بیشتری به‌دست می‌آید، ضمن این که I-131 MIBG در کنترل علائم نیز مؤثر بوده است. برای سایر تومورهای غددی-عصبی شامل تومور کارسینوئید و کارسینوم مدولاری تیروئید اثرات این درمان در کاهش علائم بیمار مشاهده شده است. مهم‌ترین عارضه این درمان مهار مغز استخوان است که نیاز به پیگیری و درمان در صورت لزوم دارد.

**نتیجه‌گیری:** I-131 MIBG نقش مهمی در درمان تومورهای کرومافینی دارد و برای تومورهای فنوکروموسیتوم و پاراگانگلیوم کارآمدترین درمان غیرجراحی است. استفاده از این پرتودارو در مورد تومور نورویلاستوم خصوصاً اگر همراه با سایر روش‌های درمانی استفاده شود، سودمند می‌باشد. درمان با این رادیودارو در بهبود علائم تومورهای کارسینوئید و کارسینوم مدولاری تیروئید نیز مؤثر بوده است.

**واژگان کلیدی:** تومور غددی-عصبی، نورویلاستوم، فنوکروموسیتوم، کانسر مدولاری تیروئید، کارسینوئید، I-131 MIBG

دریافت مقاله: ۸۹/۱۰/۲ - پذیرش مقاله: ۸۹/۱۱/۱۴

\*مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران

E-mail: beikidav@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

متاستاتیک نیز خصوصاً اگر عملکردی باشد، می‌تواند مؤثر باشد (۱۹ و ۲۱). این مقاله، مروری بر وضعیت فعلی و نتایج درمان تومورهای نوراندوکترین خصوصاً نوروبلاستوم، فئوکروموسیتوم و پاراگانگلیوم با I-131 MIBG است.

## مواد و روش کار

برای تحقیق حاضر از کلید واژه‌های تومور غددی-عصبی، نوروبلاستوم، فئوکروموسیتوم، کانسر مدولاری تیروئید، کارسینوئید و I-131 MIBG در سایت‌های معتبر ISI، EMBASE، PUBMED جهت جستجو استفاده شد. از مطالعات کارآزمایی بالینی یا باز به شرط داشتن اعتبار کافی استفاده شد. از مجموع ۱۰۵ منبع بررسی شده، ۷۸ منبع جهت استفاده در مطالعه دارای اعتبار کافی تشخیص داده شد.

## یافته‌ها

## Radioiodine (I-131)

I-131 در دسترس‌ترین رادیوداروی درمانی است. این رادیونوکلاید که عمدتاً برای درمان بیماری‌های تیروئید استفاده می‌شود، برای نشاندار کردن MIBG نیز استفاده می‌شود و I-131 MIBG به‌دست آمده برای تصویربرداری و درمان تومورهای غددی-عصبی کاربرد دارد (۱).

این رادیونوکلاید پارتیکل‌های بتا با انرژی ماکزیمم ۰/۶۱ Mev و انرژی متوسط ۰/۱۹۲ Mev تولید می‌کند (۲۳ و ۲۴). این پرتوها علاوه بر اثر مستقیم بر روی هسته سلول هدف، باعث ایجاد صدمه به سلول‌های مجاور نیز می‌گردند. این صدمه ممکن است به‌علت گسترش انرژی تشعشع به اطراف سلول هدف یا ناشی از آزاد شدن متابولیت‌های توکسیک از

تومورهای غددی-عصبی گروهی از نئوپلاسم‌ها با رفتارهای بالینی مختلف هستند. رشد و گسترش آنها اغلب بسیار آهسته است و در ابتدا بدون علائم هستند. لذا اغلب در زمان تشخیص متاستاتیک بوده و توسط جراحی غیرقابل درمان هستند. ظهور روش درمانی استفاده از مواد رادیواکتیو که با کاهش سلول‌ها هم برای کنترل رشد تومور و هم برای مهار تولید هورمون مؤثر است، امیدوار کننده بوده است (۱). استفاده از I-131 MIBG (I-131 Metaiodobenzylguanidine در درمان تومورهای اندوکترین از ۳۰ سال پیش معرفی شده است. این روش یک نوع رادیو درمانی داخلی مؤثر برای تومورهای کرومافینی شامل نوروبلاستوم، فئوکروموسیتوم و پاراگانگلیوم است و در کارسینوئید و سایر تومورهای کمتر شایع نیز کاربرد دارد (۲).

نتایج کلی پاسخ به‌درمان نوروبلاستومای مقاوم به درمان یا عودکننده با I-131 MIBG حدود ۳۰ درصد است (۱۱-۳) که با استفاده از درمان‌های ترکیبی نظیر شیمی‌درمان، ترکیبات حساس‌کننده به پرتو و پیوند اتولوگ سلول بنیادی بهبود بیشتری می‌یابد (۲).

این روش برای درمان فئوکروموسیتوم و یا پاراگانگلیوم در حال حاضر کارآمدترین روش درمان غیرجراحی است. میزان پاسخ به درمان بین ۳۰ تا ۴۷ درصد برای پاسخ مورفولوژیک و ۷۵-۹۰ درصد برای پاسخ علامتی است (۱۴-۱۲). اگرچه این روش در درمان تومور کارسینوئید کمتر مؤثر است، ولی می‌تواند منجر به توقف رشد تومور و کاهش قابل توجه علائم بیمار که ناشی از عملکرد ترشحی تومور می‌باشد، گردد (۱۳، ۱۵ و ۲۱). درمان با I-131 MIBG در برخی موارد کانسر مدولاری تیروئید

I-131 MIBG را در اسکنی که قبل از درمان از بیمار به عمل می‌آید، نشان دهد. تومورهایی که در آنها معمولاً چنین وضعیتی وجود دارد شامل: فئوکروموسیتوم غیرقابل جراحی، پاراگانگلیوم غیرقابل جراحی، تومور کارسینوئید غیر قابل جراحی، مرحله سه یا چهار نوروبلاستوم، کانسر مدولاری تیروئید متاستاتیک یا عود کننده می‌باشد. کنتراندریکاسیون‌های مطلق انجام این درمان شامل بارداری-شیردهی، انتظار زندگی کمتر از سه ماه (مگر در موارد درد استخوانی شدید مقاوم به درمان) و نارسایی کلیوی که نیاز به دیالیز در زمان کوتاه داشته باشد، می‌باشد. کنتراندریکاسیون‌های نسبی شامل بیمار غیر قابل بستری، بی‌اختیاری ادرار، عملکرد کلیوی مختل (ریت فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۰ ml/min)، مهار مغز استخوان (تعداد گلبول سفید کمتر از ۳۰۰۰، تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰) می‌باشد.

در موارد کم‌بودن تعداد گلبول سفید و پلاکت، تهاجم وسیع مغز استخوان و اختلال عملکرد کلیوی، باید دوز تجویزی را کاهش داده و پیگیری دقیق صورت گیرد (۲۴).

#### آماده‌سازی بیمار

وجود اسکن MIBG مثبت برای انجام درمان ضروری است. این اسکن مشخص می‌کند که آیا تمام یا برخی از ضایعات اولیه یا متاستاتیک جاذب I-131 MIBG می‌باشند یا خیر. داروهای تداخل کننده با جذب MIBG نظیر رزیرین، بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم، و سمپاتومیمتیک‌ها باید قطع شوند (۳۳).

بهرحال باید توجه داشت که در برخی بیماران با تومورهای مترشح کاتکل آمین، با قطع داروها امکان بروز مجدد علائم وجود دارد. خصوصاً افزایش فشار

سلول‌های صدمه دیده به‌نواحی مجاور باشد (۲۵). این اثر به اصطلاح "تأثیر ناظر" گفته می‌شود و ممکن است ناشی از آزاد شدن رادیکال‌های آزاد یا توکسین‌ها باشد که موجب التهاب و واسکولیت می‌شود (۲۶).

I-131 با نیمه عمر ۸/۰۴ روز علاوه بر اشعه بتا با اثر درمانی، اشعه گاما با انرژی ۳۶۴ Kev نیز دارد که می‌تواند برای تصویربرداری استفاده شود (۲۳). این تصویربرداری اجازه مشخص شدن نواحی جاذب I-131 MIBG را می‌دهد که نمایانگر قابلیت استفاده از این روش برای درمان می‌باشد. پس از درمان نیز تصویربرداری با دوز بالای درمانی ممکن است نواحی درگیری را با حساسیت بالاتری مشخص نماید.

#### درمان با استفاده از I-131 MIBG در تومورهای

##### غددی-عصبی

MIBG به‌طور انتخابی توسط تومورهای فئوکروموسیتوم و پاراگانگلیوم و در بعضی از موارد گهگاهی وسط تومورهای کار سینوئید و مدولاری تیروئید تجمع می‌یابد (۲ و ۲۷). جذب اختصاصی از طریق ترانسپورتر نوراپی نفرین که یک پروسه فعال و وابسته به انرژی است، صورت گرفته که مسئول تجمع رادیونوکلاید با گرادیان بالا می‌باشد (۲). مکانیزم اثر درمانی رادیوداروی I-131 MIBG پس از جذب در نواحی سرطانی، پرتوهای یونیزه کننده ناشی از استحاله I-131 می‌باشد. ۹۰ درصد این اثرات درمانی، ناشی از اشعه بتا است که حدود ۰/۵ میلی‌متر در بافت حرکت می‌کنند (۲۸ و ۳۲).

#### اندیکاسیون‌ها و کنتراندریکاسیون‌های درمان با I-131 MIBG

در ابتدا تومور باید جذب و احتباس کافی از

داده شود تا از تشعشع اضافی و غیرضروری در حین درمان جلوگیری شود. این مطلب خصوصاً در مواردی که بیمار طفل کوچکی است که ممکن است نیاز به تماس زیاد داشته باشد صادق است. در چنین مواردی آموزش کافی به مراقبان می‌تواند تا حد قابل توجهی پرتوگیری را کاهش دهد. اشخاص مراقب باید مجهز به دوزیمتر جیبی باشند (۲).

### درمان نوروبلاستوم با I-131 MIBG

نوروبلاستوم شایع‌ترین تومور خارج جمجمه کودکی است. این بیماری موجب حدود ۱۵ درصد از مرگ‌های وابسته به سرطان در کودکان می‌شود. تعیین شیوع واقعی مشکل است زیرا بهبود خودبه‌خود، خصوصاً در اوایل کودکی شایع است (۳۸).

شیوع بیماری حدود ۱۰ نفر در هر یک میلیون نفر زیر سن ۱۵ سال است (۳۹). بیشتر از ۷۵ درصد تومورها زیر ۴ سالگی رخ می‌دهند. نوروبلاستوم یک تومور جنینی سیستم عصبی سمپاتیک محیطی مترشحه کاتکل آمین و یا متابولیت‌ها است. این تومور پیش‌آگهی بدی خصوصاً در مراحل پیشرفته که میزان امید به‌زندگی کمتر از ۴۰ درصد است، دارد (۴۰-۴۲). نوروبلاستوم ترانسپورتر نوراپی نفرین را بیان می‌کند و با افزایش سطح ادراری متابولیت‌های کاتکل آمین‌ها نظیر وانیل ماندلیک اسید، هومووانیلیک اسید، یا دوپامین همراه است. شایع‌ترین محل‌های درگیری اولیه مدولای آدرنال و تیغه عصبی است و شایع‌ترین نواحی متاستاتیک، مغز استخوان، استخوان و سیستم لنفاتیک است. چندین پارامتر باید در ارزیابی پیش‌آگهی و طبقه‌بندی ریسک مورد نظر قرار بگیرد که مهم‌تر از همه مرحله‌بندی (staging) و سن (در کودکان زیر یک

خون به‌دنبال تجویز درمانی I-131 MIBG ممکن است ایجاد شود (۳۴). لذا توصیه می‌شود در این بیماران، درمان و حتی اسکن تشخیصی قبل از درمان بدون قطع دارو صورت گیرد، گرچه مصرف بتا بلوکرها و بلوک کننده‌های کانال کلسیم می‌تواند مؤثر بودن این روش را کاهش دهد. در بیماران دیگر تجویز آهسته I-131 MIBG، که در صورت ایجاد فشار خون باید متوقف شود، توصیه می‌گردد (۲۴).

برای پیشگیری از جذب ید در غده تیروئید که می‌تواند منجر به کم‌کاری تیروئید گردد، باید این غده توسط مقادیر بالای یدید پتاسیم که ۱۲-۲۴ ساعت قبل از تجویز I-131 MIBG شروع می‌شود و برای ۲-۴ هفته ادامه می‌یابد، بلوک گردد. می‌توان برای این کار از تجویز پرکلرات که ۴-۱۲ ساعت قبل از تجویز I-131 MIBG شروع می‌شود و تا یک هفته ادامه می‌یابد، استفاده کرد (۲). همچنین تجویز لوگل به میزان یک قطره در هر کیلوگرم با حداکثر ۴۰ قطره (۲۰ قطره دوبار در روز) جهت حصول این هدف می‌تواند صورت گیرد (۲۴).

در درمان نوروبلاستوم افزایش فشارخون پس از تجویز I-131 MIBG به‌اندازه فنوکروموسیتوم و پاراگانگیوما شایع نیست. با وجود این، درمان ضد فشار خون خصوصاً بلوک کننده‌های آلفا باید مهیا باشند. استفاده پیشگیرانه از داروهای ضدتهوع مورد بحث است. در صورتی‌که ضروری تشخیص داده شود کاتر ادراری جهت پیشگیری از تشعشع زیاد بیمار و شخص مراقب او باید صورت بگیرد، زیرا بیشتر از ۵۰ درصد از دوز تجویزی در طی ۴۸ ساعت توسط ادرار دفع می‌گردد (۳۵-۳۷).

شخص مراقب بیمار به‌هیچ وجه نباید باردار باشد. توضیحات لازم جهت آماده‌سازی بیمار، افراد مراقب و پرسنل درمانی باید قبل از تجویز رادیودارو به‌طور کامل

بافت اسکار از بافت تومور از اهمیت به‌سزایی برخوردار است. بیش از ۹۰ درصد تمام تومورهای نوروبلاستوم، MIBG را جذب می‌کنند. MIBG از طریق انتقال‌دهنده نوراپی‌نفرین به‌طور فعال به داخل سلول‌های نوروبلاستوم انتقال می‌یابد و عمدتاً در سیتوپلاسم و میتوکندری تجمع می‌یابد. هیپوکسی سبب کاهش جذب MIBG می‌شود (۲).

### پتانسیل‌های درمانی

از آنجا که درمان نوروبلاستوم با استفاده از MIBG I-131 معمولاً در مراحل آخر بیماری استفاده می‌شود، توانایی واقعی این درمان، خصوصاً به‌عنوان خط اول درمانی، قابل تعیین نیست. به‌طور کلی، میزان پاسخ در بیماران با عود نوروبلاستوم یا بیماری مقاوم حدود ۳۰ درصد است (۳ و ۱۱).

MIBG I-131 در درمان مرحله III و IV در نوروبلاستوم استفاده می‌شود. هدف درمانی علاوه بر کنترل رشد تومور، تسکین درد نیز می‌باشد.

نتایج به‌دست آمده از تحقیق دوکراکر (de Kraker) و همکاران نشانگر این است که پاسخ درمانی عینی در بیمارانی که دو دوره درمان دریافت کرده بودند ۶۶ درصد بود. در گروهی که این روش قبل از جراحی استفاده شده بود، میزان پاسخ کلی ۷۳ درصد بود (۴۹).

علاوه بر عود، درمان با MIBG I-131 برای القاء درمان نیز به‌کار می‌رود، به این ترتیب که موجب قابل عمل جراحی شدن تومور شده یا مقاومت درمانی ایجاد شونده توسط شیمی‌درمانی را از بین می‌برد (۴۹ و ۵۰). نتایج درمان بوسیله میانو (Miano) و همکاران نشان‌دهنده این است که شامل نمودن MIBG I-131 در رژیم‌های شیمی‌درمانی که با درمان با سلول بنیادی دنبال می‌شود

سال پیش‌آگهی بهتر است) می‌باشد (۴۳ و ۴۴). اغلب بیماران ابتدا با بیماری متاستاتیک مراجعه می‌کنند. مرحله‌بندی و طبقه‌بندی بر اساس سیستم بین‌المللی طبقه‌بندی و مرحله‌بندی صورت می‌گیرد (۴۵). مرحله I به معنای تومور موضعی است که کاملاً برداشته شده و غده لنفاوی منفی بوده است. در مرحله II، تومور به‌صورت غیرکامل برداشته شده، در مرحله IIa، غدد لنفاوی منفی است و در مرحله IIB غدد لنفاوی همان طرف مثبت و غدد لنفاوی طرف مقابل منفی هستند. مرحله III شامل تومورهای انفیلتره غیرقابل برداشت و یا گرفتاری غدد لنفاوی طرف مقابل می‌باشد. مرحله IV که فرم منتشر به غدد لنفاوی دیستال، استخوان، مغز استخوان، کبد یا سایر ارگان‌ها است، با پروگنوز بسیار بد همراه است. مرحله IVS شامل کودکان زیر یک سال، تومور اولیه لوکالیزه، انتشار فقط به کبد، پوست، یا مغز استخوان با احتمال بالقوه بهبود خودبخودی می‌باشد (۲).

مرحله‌بندی اولیه شامل سونوگرافی، سی‌تی‌اسکن یا MRI، سستی‌گرافی MIBG، توموگرافی ناشی از نشر پوزیترون با فلوروداکسی گلوکز (-FDG-18 F PET) یا PET/CT و اسکن استخوان (در موارد منفی بودن اسکن MIBG) و بیوپسی مغز استخوان است. در موارد منفی بودن اسکن MIBG، تصویربرداری رسپتور سوماتواستاتین (octreotide) کمک‌کننده است. برای تعیین ریسک و طراحی صحیح درمان، آمپلیفیکاسیون انکوژن وابسته به میلوسیتوماتوزیس ویروسی (MYCN)، کروموزم 17qgain و حذف کروموزمهای 1p و 11q از پارامترهای مهم هستند (۴۸-۴۶). برای ارزیابی درمان نیز از روش‌های فوق استفاده می‌شود که به این منظور اسکن MIBG با توجه به توانایی تشخیص

بلاکرها و سپس (بعد از ۲۴-۴۸ ساعت) تجویز بتا بلاکرها، خصوصاً در موارد تکیکاردی می‌باشد. به دنبال این درمان و کنترل فشارخون، برداشتن تومور توسط جراحی یا لاپاروسکوپی صورت می‌گیرد. در موارد بدخیم، درمان به علت رخداد زودرس متاستازها مشکل است و از شیمی درمانی و درمان با پرتو استفاده می‌شود (۵۴).

در حال حاضر استفاده از روش درمان با I-131 MIBG مؤثرترین روش غیرجراحی در درمان تومورهای مذکور می‌باشد (۱ و ۲). رژیم‌های درمانی مختلف با استفاده از دوزهای ۳/۷ تا ۱۱/۱ GBq با طیف وسیعی از دوزهای تجمعی توصیف شده است (۵۵). این روش درمانی در صورتی مناسب است که در اسکن انجام شده با I-131 MIBG یا I-123 MIBG جذب در تومورهای اولیه و متاستازها وجود داشته باشد. اخیراً، محاسبه کمی بیان VMAT1 & 2 در نمونه‌های جراحی نیز به عنوان وسیله پیش‌گویی پاسخ به درمان استفاده شده است (۵۶). ممکن است چندین درمان در فواصل ۳-۶ ماهه برای به دست آوردن پاسخ مناسب درمانی مورد نیاز باشد.

بر اساس اطلاعات فعلی میزان پاسخ به درمان بین ۳۰ تا ۴۷ درصد برای پاسخ شکل‌شناسی و ۷۵-۹۰ درصد برای پاسخ علامتی است (۲). در یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی ۳۷ بیمار که با I-131 MIBG درمان شده بودند با دوره متوسط پیگیری ۳۲ ماهه، بیماری پایدار در ۸۲ درصد در موارد درمان با I-131 MIBG به‌تنهایی، و در ۸۴ درصد موارد در درمان I-131 MIBG همراه با سایر روش‌ها به دست آمد (۱۶). به‌طور کلی، برای اکثر بیماران، درمان با I-131 MIBG درمان علاج‌بخش نمی‌باشد. تأثیر زمان درمان در طی دوره طبیعی بیماری و اثرات ترکیب

در نجات کودکان مبتلا به نوروبلاستوم مؤثر است (۵۱). کنترل درمان در نوروبلاستوم شامل روش‌های شکل‌شناسی نظیر سونوگرافی، MRI، CT و نیز روش‌های عملکردی نظیر سستی‌گرافی و PET می‌باشد (۵۲). البته، اسکن MIBG یکی از روش‌های اصلی تصویربرداری در کنترل درمان و پیگیری بیمار است. هنگامی که در اسکن کنترل، نواحی MIBG مثبت قبلی، منفی شوند نشان‌دهنده کنترل بیماری است. در کل، استفاده از یک نوع رادیودارو هم برای درمان و هم پیگیری مناسب نمی‌باشد. مثلاً در سرطان تیروئید با استفاده از ید برای هر دو هدف، نواحی با افتراق کم، ممکن است شناخته نشوند. یک روش اثبات شده برای ارزیابی کوتاه مدت قابلیت زنده ماندن، اسکن با F-18 FDG است. به‌رحال هنوز در مورد نوروبلاستوم اطلاعات کافی وجود ندارد که این روش عملکردی برای ارزیابی درمان با I-131 MIBG مناسب باشد. روش‌های درمانی به‌طور عمده وابسته به مرحله اولیه بیماری است. برای بیماران با مرحله I یا II و خصوصیات خوب بیولوژیک تومور، اغلب موارد درمان جراحی به‌تنهایی شفا بخش است. در مرحله III، جراحی به‌علاوه شیمی درمانی اغلب روش‌های درمانی انتخابی هستند. در مرحله IV و بیماران با تومورهای لوکورژیونال، درمان چندگانه شامل شیمی درمانی، جراحی، رادیاسیون منطقه‌ای و درمان با دوز بالای I-131 MIBG و پیوند مغز استخوان استفاده می‌شود (۲).

### درمان فئوکروموسیتوم و پاراگانگلیونوما با I-131 MIBG

فئوکروموسیتوم و پاراگانگلیونوما تومورهای با منشأ بافت کرومافین هستند. فئوکروموسیتوم از منشأ مدولای آدرنال و پاراگانگلیونوما از نواحی خارج آدرنال در طول زنجیره سمپاتیک یا پاراسمپاتیک منشأ می‌گیرند (۵۳).

درمان دارویی این بیماری بر اساس استفاده از آلفا

این درمان با سایر مودالیتی‌ها، نظیر استفاده از MIBG به‌عنوان درمان ادجوانت برای ریشه‌کن کردن بیماری باقی‌مانده بعد از جراحی تحت تحقیق است (۱).

در مطالعه سزالات (Szalat) و همکاران در مواردی که در درمان تومور فئوکروموسیتوم علاوه بر جراحی، I-131 MIBG درمانی نیز صورت گرفته بود امید به زندگی ۱۰ ساله در موارد بعد از تشخیص اولیه ۵۰ درصد و بعد از تشخیص متاستاز ۲۵ درصد بود (۵۷).

در مطالعه اندرسن (Andersen) و همکاران انجام درمان ادجوانت با I-131 MIBG یا آنالوگ‌های سوماتوستاتین برای فئوکروموسیتوم یا پاراگانگلیوم در ۳۰ درصد موارد پاسخ نشان داد (۵۸). در ضمن هنوز مشخص نیست که درمان با یک دوز واحد بالا امتیازاتی بر چندین درمان با دوز پائین داشته باشد (۶۳-۵۹). اثر ضد ترشحی درمان که تأثیر تسکینی قابل ملاحظه‌ای داشته و به‌عنوان پاسخ به درمان ملحوظ می‌گردد با استفاده از این درمان قابل ملاحظه و ۷۵-۹۰ درصد بوده است (۲). در مطالعات دیگری نیز اثرات مطلوب درمانی I-131 MIBG هم از لحاظ افزودن امید به زندگی و هم کاهش ترشح هورمون مشاهده شده است (۶۲ و ۶۴).

دوز تجویزی در تومورهای غددی-عصبی بزرگسالان ۱۰۰-۳۰۰ میلی‌کوری I-131 MIBG است. برخی مراکز از معیار وزن بدن استفاده می‌کنند (۲/۵ mCi/per kg) (۶۵ و ۶۶). استفاده از دوزهای بالای درمانی با این رادیو دارو در حال تحقیق است. برنامه درمانی آنها شامل تجویز دوزهای واحد بین ۵۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌کوری (متوسط ۱۲ mCi/kg)، پس از جمع‌آوری سلول بنیادی محیطی بوده است. با این روش این محققین نه تنها میزان بالای پاسخ درمانی را در تومورهای جامد مشاهده کردند، بلکه امید به‌زندگی قابل ملاحظه‌ای را

نیز به‌دست آوردند (۶۷).

لازم به ذکر است که تومورهای سلول کرومافینی علاوه بر تمایل به تجمع MIBG، به‌طور شایع رسپتورهای سوماتوستاتینی را هم بیان می‌کنند. به‌همین علت آنالوگ‌های سوماتوستاتین نیز، اگرچه به‌تعداد محدود، در درمان فئوکروموسیتوم استفاده شده‌اند (۶۸).

#### درمان کارسینوم مدولری تیروئید با I-131 Metaiodobenzylguanidine (MIBG)

یک اندیکاسیون نادر، ولی هنوز معتبر، استفاده از درمان I-131 MIBG برای کارسینوم مدولاری تیروئید متاستاتیک غیر قابل جراحی است. برای در نظر گرفتن این درمان باید یا پیشرفت تومور یا عملکردی بودن تومور به‌نحوی که کیفیت زندگی را مختل نماید (نظیر ایجاد اسهال ناشی از ترشح کلسی تونین) وجود داشته باشد (۲). جذب MIBG که در اسکن تشخیصی در ۱/۳ بیماران مبتلا به این نوع تومور وجود دارد، باید حتماً وجود داشته باشد که این نوع درمان مد نظر قرار گیرد (۱۹).

پاسخ به‌درمان در این تومور حدود ۳۰ درصد است و حدود ۵۰ درصد دیگر ممکن است وضعیت پایدار پیدا کنند. بیشترین سودمندی این درمان در بهبود علائم بیماران در حضور بیماری فونکسیونل است. مجدداً، حداقل ۵۰ درصد این بیماران کاهش قابل ملاحظه علائم وابسته به‌هورمون پیدا می‌کنند که در بهبود کیفیت زندگی آنها بسیار حائز اهمیت است (۱۹، ۲۲، ۶۹ و ۷۰).

#### درمان تومور کارسینوئید با I-131 MIBG

درمان I-131 MIBG در تومور کارسینوئید نیز عمدتاً اثر تسکینی در موارد تومور عملکردی دارد. کاهش

صورت وجود مهار مغز استخوان یا کاهش عملکرد کلیه، در برخی موارد ممکن است نیاز به کاهش دوز باشد.

تجویز I-131 MIBG باید به صورت انفوزیون در طی حداقل یک ساعت صورت گیرد تا از عوارض مربوط به خود MIBG که از همه مهم تر افزایش فشار خون است، جلوگیری شود. تجویز باید از طریق یک کاتتر وریدی مرکزی یا محیطی با سیستم شیلد حفاظتی صورت گیرد تا پرتوتابی به پرسنل کاهش یابد. ضمناً باید این سیستم به نحوی قرار داده شود تا MIBG در معرض نور خورشید قرار نگیرد. در طی انفوزیون، علائم حیاتی شامل ریت قلبی و فشارخون باید مرتباً یا به وسیله پرسنل یا توسط سیستم اتوماتیک اندازه گیری شود. پس از آن باید مقادیر کافی مایع داخل وریدی که موجب ترشح از طریق کلیه ها و مثانه و نتیجتاً کاهش تشعشع به پرسنل و بیماران است، تجویز شود. از آنجا که I-131 دارای اشعه ی گاما می باشد، در طی چند روز پس از تجویز دوز درمانی، اسکن صورت می گیرد. با استفاده از این اسکن بعد از درمان، مرحله بندی به نحو حساس تری صورت می گیرد. در طی ۶ هفته اول، شمارش سلول های خونی با فواصل زمانی وابسته به میزان دوز ضروری است (۱، ۲ و ۲۴).

#### دوزیمتری

برخلاف پرتو درمانی خارجی، به علت حجم های متفاوت تارگت ها که اغلب کوچک تر از حد قابل اندازه گیری هستند و نیز ناهمگنی جذب MIBG، امکان دوزیمتری دقیق وجود ندارد. در مطالعه ای میزان تشعشع تمام بدن بین  $1/75$  تا  $2/5$  Gy بوده است (۷۱).

اسهال و گرگرفتگی معمولاً رخ می دهد. میزان گزارش شده این نوع پاسخ درمانی که کیفیت زندگی را به نحو قابل ملاحظه ای بهبود می بخشد، ۷۰-۵۰ درصد است (۱۳، ۱۵، ۱۷ و ۲۱). البته یک ناهماهنگی بین تأثیر این درمان بر روی علائم و نشانه های آزمایشگاهی (نظیر کاهش هیدروکسی ایندول استیک اسید ادرار یا کروموگرانین A سرم) وجود دارد. این ناهماهنگی به طور کامل شناخته شده نیست و احتمال می رود فاکتورهای هورمونال ناشناخته دیگری حضور داشته باشند که موجب ایجاد علائم بیماری کارسینوئید می گردند (۱۵ و ۶۵).

I-131 MIBG یک درمان مؤثر و بدون خطر برای تومور کارسینوئید محسوب می شود. مشاهده طولانی شدن امید به زندگی با استفاده از دوزهای بالاتر، استفاده از اکتیویته های اولیه بیشتر از ۳۰۰ میلی کوری را مطلوب می نماید (۱۳).

#### تومورهای دیگر

در مورد استفاده از درمان I-131 MIBG در تومورهایی نظیر کارسینوم سلول جزیره ای یا کارسینوم سلول مرکل و برخی دیگر از تومورهای نادر غددی-عصبی و درمان موفقیت آمیز بیماران اسپورادیک گزارش هایی وجود دارد (۱۹).

#### درمان

جهت انجام درمان با I-131 MIBG نیاز به اتاق های شیلد شده، دستشویی و حمام مناسب، تجهیزات مونیتور کننده و پرسنل آموزش دیده می باشد.

دوز تجویزی پیشنهادی بسیار متفاوت بوده و بین ۴۵۰ و ۱۸۵۰ مگابکرل/کیلوگرم یا اکتیویته های استاندارد نظیر ۷ گیگابکرل تغییر می کند. برخی مراکز دوز  $3/7-14/8$  گیگابکرل/مترمربع به کار برده اند (۳۹). در



## پس از درمان

تصویربرداری پس از درمان، بعد از گذشت حداقل ۴ روز صورت می‌گیرد. این تصویربرداری تمام بدن تفسیر مشاهده‌ای را به علت دوز بالاتر تسهیل می‌کند. پس از مرخص شدن بیمار باید پیگیری صورت گیرد. مونیتور نمودن مهار مغز استخوان باید با شمارش‌های سلول خونی صورت گیرد که فواصل آن بسته به دوز تجویزی می‌باشد (مثلاً هر ۲-۳ هفته یکبار در موارد دوز تجویزی ۳۰۰-۴۰۰ میلی‌کوری تا زمان بهبودی) (۲).

## عوارض درمانی

شایع‌ترین عارضه مشاهده شده تغییرات فشار خون بیمار در طی انفوزیون دارو، تهوع و استفراغ (عمدتاً در طی ۲۴ ساعت اول) می‌باشد. مهار مغز استخوان شایع‌ترین عارضه جدی درمان با I-131 MIBG است که بیشتر به صورت ترومبوسیتوپنی و به میزان کمتر لکوپنی است که اکثراً گذرا می‌باشد. این عارضه با میزان دوز مرتبط بوده و در مواردی ممکن است تجویز پلاکت یا ترانسفوزیون لازم گردد (۲، ۷۷-۷۲).

این عارضه خصوصاً اگر بیمار دچار متاستاز مغز استخوان هم باشد (۷۲) یا تحت شیمی‌درمانی همزمان یا شیمی‌درمانی با دوز بالا هم قرار گرفته باشد، جدی‌تر است. سرکوب مغز استخوان در طی ۲-۴ هفته بعد از درمان

رخ می‌دهد و شدیدترین حالت آن ۶-۴ هفته بعد است. عوارض نادرتر شامل اختلال عملکردی کلیوی و کم کاری تیروئید خصوصاً در صورت عدم کفایت بلوک کردن تیروئید می‌باشد. نارسایی کبد نیز در موارد تجویز دوزهای بالا باید مدنظر باشد (۲). استفاده از دوز کمتر رادیودارو، مثلاً تا حداکثر ۱۵۰ میلی‌کوری در موارد درگیری گسترده متاستاتیک کبد جهت پیشگیری از تهوع شدید توصیه شده است (۶۵ و ۶۶). ریسک ایجاد بدخیمی ثانویه بعد از درمان نامشخص است. این بدخیمی‌ها در کودکان مبتلا به نوروبلاستوم که با I-131 MIBG درمان شده‌اند دیده شده است (۷۸).

در نهایت I-131 MIBG نقش مهمی در درمان تومورهای غددی-عصبی دارد. این روش موجب توقف رشد تومور و نیز مهار ترشح هورمون از این تومورها می‌گردد. استفاده از این پرتو دارو برای تومورهای فئوکروموسیتوم و پاراگانگلیوم مؤثرترین روش درمان غیر جراحی است. در تومور نوروبلاستوم خصوصاً اگر همراه با سایر درمان‌ها استفاده شود، سودمند می‌باشد. در تومورهای کارسینوئید و کارسینوم مدولاری تیروئید نیز این درمان در بهبود علائم مؤثر بوده است. اگر چه عارضه مهار مغز استخوان مهم است، ولی با پیگیری منظم و دقیق بیمار می‌توان آن را کنترل نمود.

## References:

1. Druce MR, Lewington V, Grossman AB. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: principles and application. *Neuroendocrinology* 2010; 91: 1-15.
2. Grünwald F, Ezziddin S. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 153-63.
3. Garaventa A, Guerra P, Arrighini A, et al. Treatment of advanced neuroblastoma with 131I meta-iodobenzylguanidine. *Cancer* 1991; 67: 922-8.
4. Garaventa A, Bellagamba O, Lo Piccolo MS, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: A mono-institutional experience with 43 patients. *Br J Cancer* 1999; 81: 1378-84.
5. Hoefnagel CA, Voute PA, de Kraker J, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy after conventional therapy for neuroblastoma. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 202-6.
6. Klingebiel T, Bader P, Bares R, et al. Treatment of neuroblastoma stage 4 with 131I-meta-iodo-benzylguanidine, high-dose chemotherapy and immunotherapy. A pilot trial. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1398-1402.

7. Klingebiel T, Berthold F, Treuner J, et al. (MIBG) in treatment of 47 patients with neuroblastoma: Results of the German Neuroblastoma Trial. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 84-8.
8. Lashford LS, Lewis IJ, Fielding SL, et al. Phase I/II trial of iodine 131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: A United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1889-96.
9. 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: 229-36.
10. Sisson JC, Shapiro B, Hutchinson RJ, et al. Survival of patients with neuroblastomas treated with 125I MIBG. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 144-8.
11. Troncone L, Rufini V, Montemaggi P, et al. The diagnostic and therapeutic utility of radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG), 5 years experience. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 325-35.
12. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. *Cancer* 2004; 101: 1987-93.
13. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 2003; 134: 956-62.
14. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): A comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 648-58.
15. Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, et al. Palliative effect of metaiodobenzylguanidine in metastatic carcinoid tumors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1829-38.
16. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131I)-meta-iodobenzylguanidine [(131I)-MIBG]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 5: 47-60.
17. Bomanji JB, Wong W, Gaze MN, et al. Treatment of neuroendocrine tumours in adults with 131I-MIBG therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: 193-8.
18. Nwosu AC, Jones L, Vora J, et al. Assessment of the efficacy and toxicity of (131I)-metaiodobenzylguanidine therapy for metastatic neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2008; 98: 1053-8.
19. Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: Role in the management of neural crest tumours. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 561-81.
20. Buscombe JR, Cwikla JB, Caplin ME, et al. Long-term efficacy of low activity meta-[131I]iodobenzylguanidine therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 969-76.
21. Ezziddin S, Logvinski T, Ahmadzadehfar H, et al. Update zur I-131-MIBG-Therapie beim fortgeschrittenen Karzinoid: Langzeitüberleben und Toxizität bei Anwendung von 11.1 GBq pro Zyklus. *Nuklearmedizin* 2008; 1-2.
22. Castellani MR, Seregini E, Maccauro M, et al. MIBG for diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma: Is there still a role?. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52: 430-40.
23. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: Procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2436-46.
24. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1039-47.
25. Morthersill C, Seymour CB. Targeted radiotherapy: is the 'holy Grail' in sight?. *J Nucl Med* 2006; 47: 899-900.
26. Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander and other non-targeted effects: Novel intervention points in cancer therapy?. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6: 447-54.
27. Ahlman H. Malignant pheochromocytoma: state of the field with future projections. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073: 449-64.
28. Weiland DM, Wu J, Brown LE, et al. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with 131I meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980; 21: 349-53.
29. Beierwaltes WH. Treatment of neuroblastoma with 131I-MIBG: dosimetric problems and perspectives. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15: 188-91.
30. Giammarile F, Lumbroso J, Ricard M, et al. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: Influence of high dose on tumour site detection. *Eur J Nucl Med* 1995;

- 22:1180-3.
31. Hoefnagel CA, Lewington VJ. MIBG therapy. In: Murray IPC, Ell PJ, editors. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998: 1067-81.
  32. Garaventa A, Gambini C, Villavecchia G, et al. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with <sup>131</sup>I-MIBG. *Cancer* 2003; 97: 1332-8.
  33. Zaplatnikov K, Menzel C, Döbert N, et al. Case report: Drug interference with MIBG uptake in patient with metastatic paraganglioma. *Br J Radiol* 2004; 77: 525-7.
  34. 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: 1054-60.
  35. Wafelman AR, Nortier YL, Rosing H, et al. Renal excretion of metaiodobenzylguanidine after therapeutic doses in cancer patients and its relation to dose and creatinine clearance. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 767-72.
  36. Ehninger G, Klingebiel T, Kumbier I, et al. Stability and pharmacokinetics of m-<sup>131</sup>I-iodobenzylguanidine in patients. *Cancer Res* 1987; 47: 6147-9.
  37. Klingebiel T, Treuner J, Ehninger G, et al. <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine in the treatment of metastatic neuroblastoma. Clinical, pharmacological, and dosimetric aspects. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 25: 143-8.
  38. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1047-53.
  39. Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer* 1992; 52: 538-43.
  40. Brodeur M, Castleberry RP. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatrics. 5th ed Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 761-97.
  41. Matthay KK. Neuroblastoma. In: Pochedly C, editor. Neoplastic Diseases in Childhood. 5th ed. Chur, Switzerland: Harwood; 1994: 735-78.
  42. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165-73.
  43. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6459-65.
  44. Marris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369: 2106-20.
  45. Brodeur M, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-77.
  46. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86: 364-72.
  47. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, et al. Children's Oncology Group: Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2243-53.
  48. Bown N, Cotterill S, Lastowska M, et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1954-61.
  49. de Kraker J, Hoefnagel KA, Verschuur AC, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer* 2008; 44: 551-6.
  50. Taggart D, Dubois S, Matthay KK. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for imaging and therapy of neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52: 403-18.
  51. Miano M, Garaventa A, Pizzitola MR, et al. Megatherapy combining I(131) metaiodobenzylguanidine and high-dose chemotherapy with haematopoietic progenitor cell rescue for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 571-4.
  52. Menzel C, Graichen S, Berner U, et al. Monitoring the efficacy of iodine-131 MIBG therapy using fluorine-18-FDG-PET. *Acta Med Austriaca* 2003; 30: 37-40.
  53. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, et al. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 569-85.
  54. Widimský JJr, Zelinka T, Petrák O, et al. Pheochromocytoma: diagnosis and treatment. *Cas Lek Cesk* 2009; 148: 365-9.
  55. Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P, et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 683-99.
  56. Kölby L, Bernhardt P, Johanson V, et al. Can quantification of VMAT and SSTR expression be helpful for planning

- radionuclide therapy of malignant pheochromocytomas?. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073: 491-7.
57. Szalat A, Fraenkel M, Doviner V, et al. Malignant pheochromocytoma: predictive factors of malignancy and clinical course in 16 patients at a single tertiary medical center. *Endocrine* 2010; Nov 11. [Epub ahead of print]
58. Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas- The importance of a multidisciplinary approach. *Cancer Treat Rev* 2010; 37: 111-9.
59. Rose B, Matthay KK, Price D, et al. High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer* 2003;15; 98: 239-48.
60. Lawrence JK, Maher ER, Sheaves R, et al. Familial paraganglioma: a novel presentation of a case and response to therapy with radiolabelled MIBG. *Hormones (Athens)* 2004; 3: 127-31.
61. Lam MG, Lips CJ, Jager PL, et al. Repeated [131I] metaiodobenzylguanidine therapy in two patients with malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5888-95.
62. Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, et al. Low-dose iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: single center experience. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 79-82.
63. Castellani MR, Seghezzi S, Chiesa C, et al. (131)I-MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimens of therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 100-13.
64. Navalkisoor S, Alhashimi DM, Quigley AM, et al. Efficacy of using a standard activity of (131)I-MIBG therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 904-12.
65. Pasiaka JL, McEwan AJ, Rorstad O. The palliative role of 131I-MIBG and 111In-octreotide therapy in patients with metastatic progressive neuroendocrine neoplasms. *Surgery* 2004; 136: 1218-26.
66. Sywak MS, Pasiaka JL, McEwan AJB, et al: 131I-meta-iodobenzylguanidine in the management of metastatic midgut carcinoid tumors. *World J Surg* 2004; 28: 1157-62.
67. Gonas S, Goldsby R, Matthay KK, et al. Phase II study of high-dose [131I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4162-8.
68. Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007; 46: 723-34.
69. Gao Z, Biersack H-J, Ezziddin S, et al: The role of combined imaging in metastatic medullary thyroid carcinoma: 111In-DTPA-octreotide and 131I/123I-MIBG as predictors for radionuclide therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130: 649-56.
70. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Grossman AB: The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12: S47-S50.
71. Sudbrock F, Eschner W, Schmidt M, et al: Dosimetry for therapeutic treatment of neuroblastoma by 131I-MIBG. *Nuklearmedizin* 2006; 6: 254-61.
72. Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003 ; 10: 497-501.
73. Kushner BH, LaQuaglia MP, Bonilla MA, et al. Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2607-13.
74. Bomanji JB, Wong W, Gaze MN, et al. Treatment of neuroendocrine tumours in adults with 131I-MIBG therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15: 193-8.
75. DuBois SG, Messina J, Maris JM, et al. Hematologic toxicity of high-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for advanced neuroblastoma. *Clin Oncol* 2004;15; 22: 2452-60.
76. 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: 232-9.
77. Mastrangelo S, Tornesello A, Diociaiuti L, et al. Treatment of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining 131-I-MIBG and multiple drug chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 84:460-4.
78. Gravanta A, Gambibi C, Villavecchia G. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine. *Cancer* 2003; 97: 1332-8.