

THE SIGNIFICANCE OF METAIODOBENZYL Guanidine SCINTIGRAPHY  
IN THE TREATMENT OF HIGH RISK NEUROBLASTOMASZNAČAJ SCINTIGRAFIJE METAJODOBENZILGVANIDINOM U  
LEČENJU VISOKO-RIZIČNIH NEUROBLASTOMAKatarina Nikolić<sup>1</sup>, Marina Vlajković<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija<sup>2</sup> Klinički centar Niš, Centar za nuklearnu medicinu, Niš, Srbija

Correspondence: nkatrinacathy@gmail.com

## Abstract

**Introduction:** Neuroblastoma cells show the expression of norepinephrine transporters enabling the intercellular location of mIBG, which turned out to be ideal for the visualization of neuroblastoma, as well as for the treatment of these tumors in certain cases.

**Aim:** The aim of this retrospective analysis is to show the possibilities of the <sup>131/123</sup>J-mIBG scintigraphy in detecting primary tumor as well as in determining the presence and localization of metastatic lesions in children with neuroblastoma.

**Material and methods:** The investigation was carried out in 17 subjects, 7 boys and 10 girls, aged  $8.2 \pm 7.8$  (4 months to 16 years). In 10 of them the IV neuroblastoma was confirmed. A number of 7 children underwent only the diagnostic scintigraphy while in 10 of them 2-5 scans with <sup>123/131</sup>J-mIBG were performed during follow-up. In total, there were 35 scintigraphy for the analysis.

**Results:** A negative finding of <sup>123/131</sup>J-mIBG scan was observed in 8 subjects. In one of them, neuroblastoma was histopathologically proven, but the scintigraphy was performed after the surgical removal of the tumor and after chemotherapy. In 9 children with scintigraphically confirmed neuroblastoma, apart from having the primary tumor, the metastatic spread of the disease was detected in the bone marrow during the initial staging. After the treatment, 4 children had a negative finding on mIBG scintigraphy, which indicated the remission, while in 2 children, the tumor relapsed; and in 4 of them, the regression of the tumor occurred after the treatment.

**Conclusion:** The results showed high sensitivity of <sup>123/131</sup>J-mIBG scintigraphy in detecting neuroblastoma, both the primary tumor and metastases in the bone marrow. This radiopharmaceutical turned out to be reliable for the treatment monitoring of children with neuroblastoma. Likewise, a high incidence of bone metastases was detected on the mIBG scintigraphy, as well as a high rate of disease recurrence after therapy.

**Keywords:**neuroblastoma,  
<sup>123/131</sup>J-mIBG scintigraphy,  
children

## Sažetak

**Uvod:** Čelije neuroblastoma pokazuju ekspresiju norepinefrinskih transportera, što omogućava intracelularnu lokalizaciju metajodobenzilgvanidina (mIBG), a pokazalo se idealnim za vizualizaciju neuroblastoma, kao i za lečenje ovih tumora u određenim slučajevima.

**Cilj:** Cilj ovoga rada je da pokaže mogućnosti scintigrafije pomoću  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG u detekciji primarnog tumora, utvrđivanju prisustva i lokalizacije metastaznih lezija kod dece sa neuroblastomima.

**Materijal i metode:** U radu je prikazano 17 ispitanika, 7 dečaka i 10 devojčica, starosti  $8,2 \pm 7,8$  god (4 meseca do 16 godina), od kojih je kod 10 potvrđeno prisustvo neuroblastoma stadijuma 4. Kod sedmero dece rađena je samo dijagnostička scintigrafija, dok je kod desetoro rađeno 2-5 snimanja sa  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG, ukupno 35 scintigrafija.

**Rezultati:** Negativan nalaz  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG detektovan je kod 8 ispitanika, od kojih je kod jednog deteta histopatološki dokazan neuroblastom, ali je scintigrafija rađena nakon hirurškog otklanjanja tumora i sprovedene hemioterapije. Od devetoro dece sa scintigrafski potvrđenim neuroblastomom, kod troje je, osim primarnog tumora, detektovano i metastazno širenje ove bolesti u koštanoj srži tokom inicijalnog dijagnostičkog ispitivanja. Nakon lečenja, kod četvero dece je nalaz mIBG scintigrama bio negativan, što je ukazivalo na remisiju, dok je kod dvoje dece tumor recidivirao, a kod četvero je došlo do regresije tumora nakon lečenja.

**Zaključak:** Rezultati rada pokazali su visoku senzitivnost  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG u detekciji neuroblastoma, kako primarnog tumora, tako i metastaza u koštanoj srži. Ovaj radiofarmak pokazao se pouzdanim u praćenju tokom lečenja dece sa neuroblastomom. Potvrđena je i visoka učestalost koštanih metastaza u vreme postavljanja dijagnoze neuroblastoma, kao i veliki stepen recidiva bolesti nakon intenzivne multimodalne terapije.

### Ključne reči:

neuroblastom,  
 $^{123/131}\text{J}$ -mIBG scintigrafija,  
deca

## Uvod

Neuroblastom je u dečijem uzrastu najčešći maligni ekstrakranijalni solidni tumor. Sreće se kod 10 na milion dece starosti do 15 godina i predstavlja najzastupljeniji maligni tumor kod dece do godinu dana života (1). Definiše se kao maligni, neuroektodermalni, embrionalni tumor nastao iz neuralne kreste, iz koje se kasnije razvija simpatički nervni sistem (2). S obzirom na to da nastaje iz tkiva u razvoju, neuroblastom se najčešće otkriva u ranom detinjstvu, sa medijanom pojavljivanja u 17. mesecu života (3). Neuroblastom karakteriše visok maligni potencijal jer je u vreme dijagnostikovanja blizu 60% ovih tumora u četvrtom stadijumu bolesti, tj. sa prisustvom metastaza. Ove činjenice ukazuju na ogroman značaj morfološke i funkcionalne dijagnostike radi otkrivanja prisustva i proširenosti tumora, kako zbog određivanja stadijuma i prognoze bolesti, tako i zbog izbora optimalnog lečenja (4).

Tumor nastaje u simpatičkom nervnom sistemu nadbubrežne žlezde ili paraspinalnih ganglija. Od mesta začetka tumora zavisi klinička manifestacija bolesti, pa se tako tumor može manifestovati u vidu oteklina u vratu ili kao lezija u grudnom košu, abdomenu ili karlici. Klinička slika bolesti je veoma šarolika, počev od asimptomatskog tumora, do veoma ozbiljnog stanja bolesti usled lokalne invazije ili veoma proširenog tumora. Treba istaći veliku disproporciju između morbiditeta i mortaliteta među karcinomima u dečijem uzrastu jer ovaj tumor pokazuje najveći procenat spontane i kompletne regresije u odnosu na sve humane karcinome (5).

Klinički tok neuroblastoma pokazuje širok raspon, od spontane regresije do neizlečivog tumora, uprkos primeni intenzivne terapije i multimodalnog lečenja. Faktori od najvećeg značaja za tok i ishod bolesti su: uzrast, stadijum, histološke karakteristike tumora i određene genetske promene. U zavisnosti od prisustva i vrste navedenih faktora, formirane su grupe sa niskim, srednjim i visokim rizikom. Gradiranje na osnovu procenjenog rizika ima odlučujući značaj u izboru terapijskog protokola (6).

Metajodobenzilgvanidin (mIBG) ili Jobenguan sintetisan je osamdesetih godina prošlog veka za scintigrafiju srži nadbubrežne žlezde (7). Sastoji se od jodiniranog benzila i guanidinske grupe (7). Čelije neuroblastoma pokazuju ekspresiju norepinefrinskih transportera, što omogućava intracelularnu lokalizaciju mIBG, inače analoga norepinefrina, koji ulazi u neuroendokrine čelije mehanizmom aktivnog transporta i skladišti se u neurosekretornim granulama. Ovaj mehanizam nakupljanja mIBG kao lažnog neurotransmitera pokazao se idealnim za vizualizaciju neuroblastoma, kao i za lečenje ovih tumora u određenim slučajevima. Metajodobenzilgvanidin pokazuje visoku senzitivnost (88-92%) i specifičnost (83-93%) u detekciji neuroblastoma (8).

Cilj ovoga rada je da pokaže mogućnosti scintigrafije sa  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG u detekciji primarnog tumora kao i utvrđivanju prisustva i lokalizacije metastaznih lezija kod dece sa neuroblastomima.

## Materijal i metode

### Ispitanici

U radu su prikazani pacijenti sa sumnjom na neuroblastom ili oni koji su lečeni od ove bolesti tokom perioda praćenja. Sva ispitivanja su urađena u Centru za nuklearnu medicinu u periodu od 2013. do 2019. godine. Ukupno je bilo 17 ispitanika, 7 dečaka i 10 devojčica, starosti  $8,2 \pm 7,8$  god (4 meseca do 16 godina).

### Priprema pacijenata, akvizicija i interpretacija nalaza

Pacijentima i roditeljima savetovan je veći unos tečnosti na dan ubrizgavanja radiofarmaka, obustavljanje lekova koji mogu uticati na apsorpciju i intravezikularno nakupljanje mIBG. U pisanom uputstvu navedeni su lekovi koje treba obustaviti iz grupe beta blokatora, inhibitora kalcijumskih kanala itd., ukoliko je to moguće i uz nadzor lekara pedijatra, onkologa, a koji bi mogli da utiču na vezivanje obeleženog mIBG od strane tumora. Takođe je savetovano obustavljanje hrane koja sadrži vanilin i jedinjenja slična kateholaminima (kao što su čokolada i plavi sir) jer mogu da utiču na fiksaciju mIBG.

Za ovo snimanje postoji specifična priprema koja se odnosi na blokadu štitaste žlezde, kako ne bi preuzela radioaktivni nevezani jod i na taj način se nepotrebno ozračila. Zapravo, sprečava se preuzimanje nevezanog  $^{123/131}\text{J}$

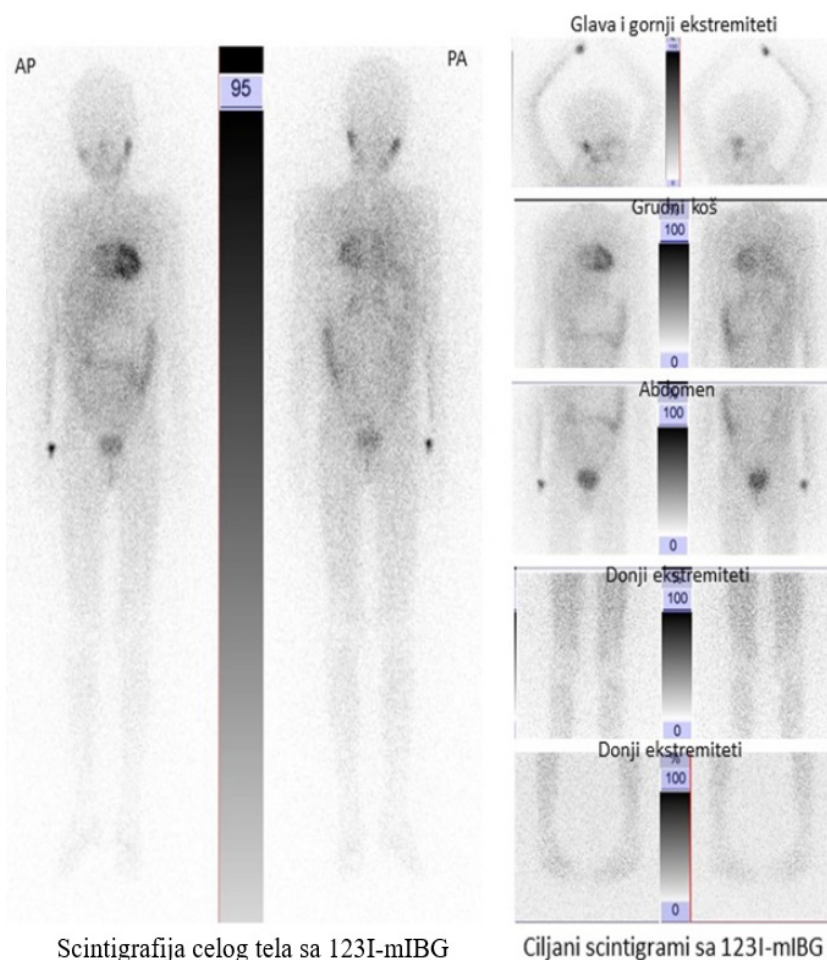
uzimanjem stabilnog joda u vidu kalijum-jodida per os. Predtretman jodom počinjao je jedan dan pre aplikacije radiofarmaka, uzimanje stabilnog joda nastavlja se naredna dva dana za  $^{123}\text{J}$  ili tri dana za  $^{131}\text{J}$ . Od uzrasta deteta je zavisila i doza kalijum-jodida: za decu od 3 do 13 kg doza je bila 65 mg dnevno, a za decu preko 13 godina starosti 130 mg dnevno.

Akvizicija je rađena dvoglavom gama kamerom "e.cam" Siemens, uz korišćenje visokoenergetskog kolimatora za  $^{131}\text{J}$ -mIBG i niskoenergetskog kolimatora za  $^{123}\text{J}$ -mIBG. Rađen je scintigram celog tela, kao i ciljani scintigrami regija glave, grudnog koša, abdomena i karlice, gornjih i donjih ekstremiteta u anteriornoj i posteriornoj projekciji i oba lateralna scintigrama glave.

Scintigram celog tela sa  $^{131}\text{J}$ -mIBG rađen je 48h nakon aplikacije radiofarmaka brzinom od 4 cm/s, dok je sa  $^{123}\text{J}$ -mIBG rađen 24h nakon aplikacije radiofarmaka brzinom od 6 cm/s. Ciljani scintigrami su rađeni nakon scintigrama celog tela, sakupljanjem 10 min statičkih scintigrama.

Interpretacija nalaza bila je kvalitativna. Pojačana akumulacija radiofarmaka van mesta fiziološkog vezivanja kvalifikovana je kao pozitivan, patološki nalaz.

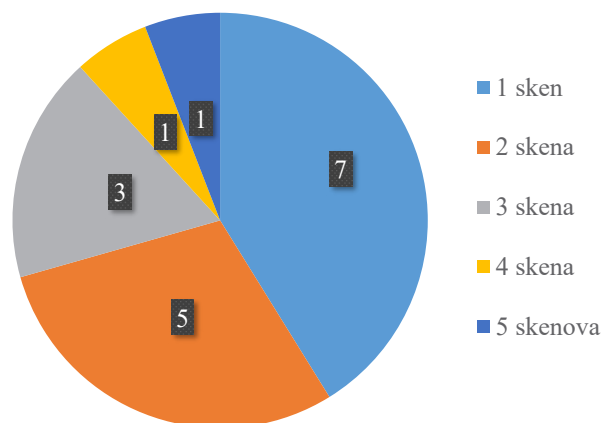
Na **slici 1** prikazan je uredan nalaz scintigrafije sa  $^{123}\text{J}$ -mIBG, tj. fiziološka akumulacija sa pojačanim preuzimanjem u pljuvačnim žlezdana, srcu, jetri, slezini i mokraćnoj bešici.



**Slika 1.**  $^{123}\text{J}$ -mIBG scintigram celog tela i ciljani scintigrami - fiziološka distribucija radiofarmaka.

## Rezultati

Scintigrafija sa  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG urađena je kod sedamnaestoro dece, kod 7 dečaka starosti 4 meseca do 11 godina ( $5,7 \pm 5,3$  god.) i kod 10 devojčica starosti 11 meseci do 16 godina ( $8,06 \pm 7,95$ ). Kod sedmoro dece rađena je samo dijagnostička scintigrafija, dok je kod desetoro rađeno 2-5 snimanja sa  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG. Petoro dece bilo je ispod jedne godine starosti. Ukupno je urađeno 35 scintigrafija sa  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG. Kod sedmoro je urađena 1, kod petoro 2, kod troje 3 scintigrafije, dok je kod ostalo dvoje dece urađeno 4 i 5 scintigrafija celog tela sa  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG (**grafikon 1**).



**Grafikon 1.** Broj scintigrafija urađenih kod dece sa sumnjom ili sa potvrđenim neuroblastomom.

U **tabeli 1** prikazani su nalazi dobijeni tokom dijagnostikovanja dece sa sumnjom na neuroblastom. Kod troje sa dokazanim neuroblastomom dijagnostička scintigrafija rađena je nakon operacije i hemioterapije neuroblastoma. Samo kod jednog deteta nalaz na mIBG scintigramu bio je normalan. Negativan nalaz  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG detektovan je kod 8 ispitanika, od kojih je kod jednog deteta histopatološki bio dokazan neuroblastom, ali je scintigrafija rađena nakon hirurškog otklanjanja tumora i sprovedene hemioterapije. Kod desetoro dece histopatološki je potvrđeno prisustvo neuroblastoma IV stadijuma. Od devetoro dece sa scintigrafski potvrđenim neuroblastomom kod troje je, osim primarnog tumora, detektovano i metastazno širenje ove bolesti u koštano srž tokom inicijalnog dijagnostičkog ispitivanja

Na **slici 2** prikazan je nalaz inicijalnog dijagnostičkog scintigrama kod deteta sa neuroblastomom i tumorskom promenom u grudnom košu koja pojačano vezuje  $^{131}\text{J}$ -mIBG, nakon resekcije tumorske mase u abdomenu i grudnom košu. Osim primarnog tumora, na scintigramu je evidentna masivna infiltracija celokupne koštane srži.

U **tabeli 2** prikazani su komparativni nalazi prvog i poslednjeg  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG skena kod dece kod koje je dokazano prisustvo neuroblastoma stadijuma IV.

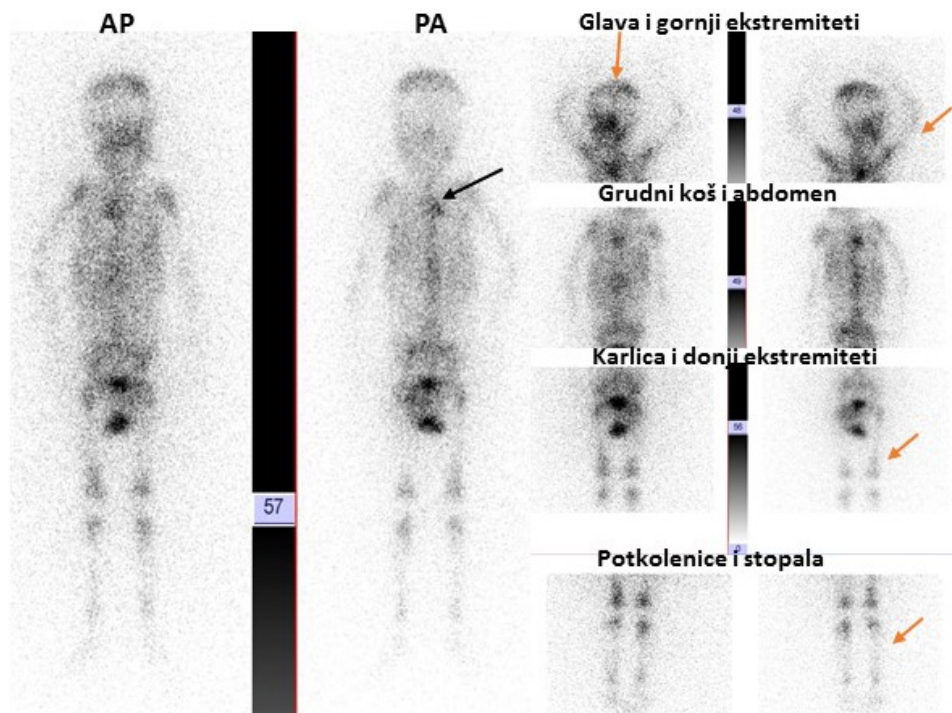
**Tabela 1.** Nalazi dobijeni tokom prve dijagnostičke scintigrafije sa  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG

Nalaz dobijen drugim dijagnostičkim metodama	Nalaz nakon prve scintigrafije sa $^{123/131}\text{J}$ -mIBG	
	Negativan	Pozitivan
Negativan	5	-
Tumorska masa u abdomenu	2	3
Primarni tumor u abdomenu ili medijastinumu sa metastazama u koštanoj srži	-	3
Lokalizovani tumor retroperitonealno	-	2
Postoperativni rast	-	1
Postoperativni i posthemioterapijski sken kod NB	1	-
<b>Ukupno</b>	<b>8</b>	<b>9</b>

**Tabela 2.** Komparacija incijalnog dijagnostičkog skena sa poslednjim skenom sa  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG nakon lečenja dece sa neuroblastomom IV stadijuma

Inicijalni scintigram	Poslednji $^{123/131}\text{J}$ -mIBG scintigram			
	Negativan nalaz	Recidiv	Značajna regresija	Ukupno
Tumorska masa u abdomenu	3	-	2	5
Primarni tumor sa metastazama	1	1	1	3
Postoperativni rest tumor	-	-	1	1
Negativan nalaz nakon operacije i	-	1	0	1
<b>Ukupno</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>10</b>





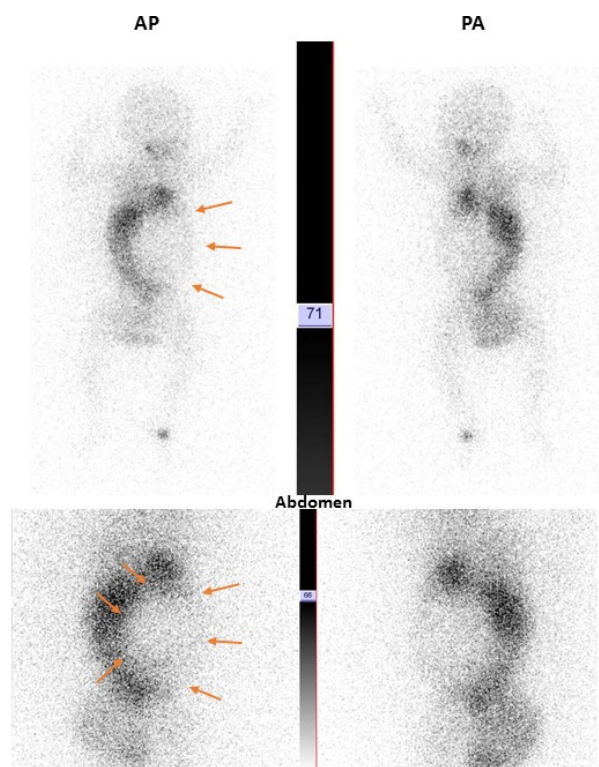
**Slika 2.**  $^{131}\text{I}$ -mIBG scintigram kod deteta sa neuroblastomom IV stadijuma. Inicijalna scintigrafija je urađena kod devojčice stare 3 godine, 20 dana nakon operativno odstranjene ogromne tumorske mase koja je iz desnog nadbubrega infiltrirala desni hemitoraks. Na scintigramu je prisutan konglomerat mIBG avidnih mediastinalnih limfnih nodusa (crna strelica), uz masivnu infiltraciju koštane srži čitavog skeleta (narandžaste strelice).

Od ukupno 10 dece kod kojih je histopatološkom analizom i genetskim testovima dokazano prisustvo visokorizičnog neuroblastoma IV stadijuma, nalaz scintigrafije sa  $^{123/131}\text{I}$ -mIBG je bio pozitivan kod 9 ispitanika jer je kod jednog deteta prvobitna scintigrafija rađena nakon operativnog uklanjanja velike tumorske mase, a zatim i hemioterapije, pa je scintigram bio negativan. Poslednji scintigram nakon lečenja je kod 4/10 dece bio negativan, što je ukazivalo na remisiju, kod dvoje dece tumor je recidivirao, a kod četvoro je došlo do značajne regresije tumora nakon lečenja.

Kod sedmoro dece kod kojih je rađena dijagnostička scintigrafija sa  $^{123/131}\text{I}$ -mIBG zbog sumnje na neuroblastom ali je nalaz bio negativan, dijagnostikovani su drugi tipovi tumora: kod dvoje dece Vilmsov (*Wilms*) tumor (**slika 3**), kod dvoje dece rabdomyosarkom, a histopatološki nalazi ostala tri ispitanika sa retroperitonealnim tumorom nisu bili dostupni nakon hirurške intervencije.

## Diskusija

Kod sumnje na abdominalni i pelvični tumor dece metoda izbora je ultrazvučni pregled zbog dostupnosti i neinvazivnosti. Ovom metodom može se pouzdano odrediti lokalizacija neuroblastoma, kao i odnos prema susjednim organima i krvnim sudovima. Ultrazvučnim pregledom se veoma precizno može sagledati jetra, a kod novorođenčadi i intraspinalna lokalizacija tumora. Osim ovih očiglednih dobrih strana ultrazvučnog pregleda, veliki nedostaci ove metode su niska interoperatorska reproduktivnost, ograničena mogućnost detekcije kalcifikovanih tumora zbog akustičkih šumova i veoma niska sposobnost retrospektivne analize.



**Slika 3.** Negativan nalaz scintigrafije sa  $^{131}\text{I}$ -mIBG kod sumnje na neuroblastom kod 4 meseca starog deteta, kod koga je magnetnom rezonancom potvrđena ogromna tumorska masa, što jeste katarakteristika neuroblastoma, a postoperativno dokazan Vilmsov tumor. Nalaz ogromne mIBG neavidne lezije koja ispunjava trbušnu duplju sa dislokacijom creva.

Stoga je mnogo pouzdaniji imidžing neophodan za precizno određivanje stadijuma neuroblastoma, u prvom redu magnetna rezonanca (MR) i kompjuterizovana tomografija (CT). Iako ne postoji konsenzus o optimalnoj imidžing tehnici koju treba prvu primeniti, danas se MR i CT pregled rade rutinski kod sve dece, zavisno od dostupnosti jedne ili druge metode, mada je u jednoj multicentričnoj studiji pokazano da obe metode daju jednako nedovoljno podataka o slici lokalnog tumora (9).

Funkcionalni imidžing nuklearno-medicinskim metodama poslednjih godina postao je nezamenjiv modalitet u dijagnostici, lečenju i praćenju nakon lečenja obolelih od neuroblastoma. Među ovim modalitetima za neinvazivnu dijagnostiku tumora sada sve veću primenu ima hibridni imidžing, pozitronska emisiona tomografija (PET) sa CT-om (PET/CT) kao i PET/MR.

Metajodobenzilguanidin pokazuje visoku senzitivnost (88-92%) i specifičnost (83-93%) za detekciju neuroblastoma (8). Pacijenti sa mIBG avidnim neuroblastomima su kandidati za radionuklidnu terapiju sa  $^{131}\text{J}$ -mIBG. Ovim radiofarmakom prikazuju se prisustvo, broj i lokalizacija metastazne lezije, što doprinosi određivanju stadijuma bolesti i proceni odgovora na primenjeno lečenje, a dokazano je i kroz naše istraživanje.

Za dijagnostičku primenu obeležavanje mIBG može se vršiti izotopima joda  $^{131}\text{J}$  ili  $^{123}\text{J}$ . Za scintigrafiju neuroektodermalnog tkiva je pogodnije koristiti  $^{123}\text{J}$ -mIBG zbog prednosti koje ovaj izotop ima u odnosu na  $^{131}\text{J}$ .  $^{123}\text{J}$  je gama emiter sa fizičkim poluživotom od 13,13 sati. Osnovni gama foton se emituje na energetskom nivou od 159 keV (83% zastupljenosti), efektivna doza zračenja za pacijenta je niža, što omogućava aplikovanje većih dijagnostičkih doza i dobijanje slika veće rezolucije.  $^{123}\text{J}$  omogućava i tomografsko snimanje na gama kameri SPECT. Najzad, snimanje sa  $^{123}\text{J}$ -mIBG se vrši nakon 24 h, dok se sa  $^{131}\text{J}$ -mIBG može snimati tek nakon 48-72 h da bi se dobio optimalan odnos između ciljnog tkiva i aktivnosti pozadine.

Kliničko iskustvo sa primenom  $^{123}\text{J}$ -mIBG pokazalo je da ovaj radiofarmak predstavlja radiofarmak izbora jer ima povoljnije dozimetrijske karakteristike i omogućava bolji kvalitet snimka kojim se dobija precizna anatomska lokalizacija promena, posebno korišćenjem SPECT/CT hibridnih sistema.

$^{131}\text{J}$ -mIBG se preporučuje kao radiofarmak kada je potrebna procena njegovog preuzimanja i merenja retencije pre planirane terapije neuroblastoma mIBG-om.  $^{131}\text{J}$  emituje osnovni gama foton energije 364 keV koji je zastupljen sa 81% energetskog spektra ovog izotopa i čiji je fizički poluživot od 8,04 dana. Takođe emituje beta čestice sa maksimalnom energijom od 0,912 MeV i prosečnom energijom od 0,61 MeV.

Kada uporedimo stepen specifičnosti i senzitivnosti mIBG scintigrafije iz izvora iz literature sa rezultatima naše studije, dobijamo gotovo identične vrednosti parametara. Kod 90% dece koja su ušla u našu studiju primenom ovog radiofarmaka potvrđena je dijagnoza neuroblastoma. Samo kod jednog pacijenta je dobijen lažno negativan nalaz. U pitanju je bilo dete kome je scintigrafija rađena nakon

hirurškog odstranjenja tumora i indukcione hemioterapije, zbog vitalne ugroženosti, pa ne možemo sa sigurnošću tvrditi da i taj nalaz ne bi bio pozitivan na mIBG skenu da je urađen u adekvatnom vremenskom periodu.

Veoma važna karakteristika scintigrafije pomoću mIBG je diferencijacija rezidualnog primarnog tumora od postterapijskih sekvela koje se detektuju radiološkim metodama (27). Omogućava vizualizaciju metastaza u koštanoj srži nakon lečenja, posebno u uslovima kada je vizualizacija MR pregledom otežana zbog promena nakon terapije. U korelaciji sa prethodno navedenim, scintigrafija sa mIBG je i kod troje ispitanika naše studije ukazala na prisustvo koštanih metastaza, što potvrđuje visok stepen malignog potencijala ovih tumora.

Scintigrafija pomoću mIBG pokazuje visoku senzitivnost od 94% u detekciji relapsa koštanih metastaza, značajno višu u poređenju sa drugim metodama, poput CT-a ili magnetne rezonance. U našem radu, poslednja scintigrafija rađena je nakon intenzivnog multimodalnog lečenja i kod 20% ispitanika je, zahvaljujući ovom radiofarmaku, dokazano recidiviranje tumora u vidu koštanih metastaza.

Scintigrafija sa mIBG ima prognostički značaj. Pozitivan nalaz scintigrafije sa  $^{123}\text{J}$ -mIBG u koštanoj srži i kostima nakon primenjene hemioterapije ukazuje na veoma lošu prognozu (12).

## Zaključak

Rezultati rada pokazali su visoku senzitivnost scintigrafije pomoću  $^{123/131}\text{J}$ -mIBG u detekciji neuroblastoma i to kako primarnog tumora, tako i metastaza u koštanoj srži. Ovaj metod se pokazao pouzdanim u praćenju tokom lečenja dece sa neuroblastomom. Potvrđena je i visoka učestalost koštanih metastaza u vreme postavljanja dijagnoze neuroblastoma, kao i veliki stepen recidiva bolesti nakon intenzivne multimodalne terapije.

## Literatura

1. Ries LA, editor. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program, 1975-1995. National Cancer Institute; 1999.
2. Hoehner JC, Gestblom C, Hedborg F, Sandstedt B, Olsen L, Pahlman S. A developmental model of neuroblastoma: differentiating stroma-poor tumors' progress along an extra-adrenal chromaffin lineage. *Lab Invest.* 1996;75:659-75.
3. 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.
4. Wilson LM, Draper GJ. Neuroblastoma, its natural history and prognosis: a study of 487 cases. *Br Med J.* 1974;3:301-7.
5. Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2202-11.
6. Le Dourin NM, Kalcheim G. *The Neural Crest.* Cambridge University Press; 1999.
7. Nakajo M, Shapiro B, Copp J, Kalf V, Gross MD, Sisson JC, Belerwaltes WH. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131]iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med.* 24:1983;672-82.

8. Vik TA, Pfluger T, Kadota R, Castel V, Tulchinsky M, Farto JC, et al. (123)I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:784–90.
9. Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD, et al. Staging of neuroblastoma at imaging: report of the radiology diagnostic oncology group. *Radiology*. 2002;223(1):168–75.
10. Matthay KK, Shulkin B, Ladenstein R, Michon J, Giammarile F, Lewington V, et al. Criteria for evaluation of disease extent by (123)I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer*. 2010;102:1319–26.
11. Suc A, Lumbroso J, Rubie H, Hattchouel JM, Boneu A, Rodary C, et al. Metastatic neuroblastoma in children older than one year: prognostic significance of the initial metaiodobenzylguanidine scan and proposal for a scoring system. *Cancer*. 1996;77:805–11.
12. Schmidt M, Simon T, Hero B, Schicha H, Berthold F. The prognostic impact of functional imaging with (123)I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma >1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer*. 2008;44:1552–8.