

Efetividade da radioiodoterapia com ^{131}I -metaiodobenzilguanidina (131I-MIBG) para o tratamento do neuroblastoma

Effectiveness of radioiodine therapy with ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) for the treatment of neuroblastoma

Eficacia de la terapia con yodo radiactivo con ^{131}I -metayodobencilguanidina (131I-MIBG) para el tratamiento del neuroblastoma

Recebido: 22/02/2023 | Revisado: 19/03/2023 | Aceitado: 20/03/2023 | Publicado: 01/04/2023

Roberto Carlos Lyra da Silva¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-9525>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: roberto.c.silva@unirio.br

Carlos Roberto Lyra da Silva¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4327-6272>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: profunirio@gmail.com

Ayla Maria Farias de Mesquita

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6777-9352>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: aylamesquita@gmail.com

Ana Paula Siqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8786-0334>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: anasiqueira2401@gmail.com

Jessica Silva Brunoni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-2179>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: jessicasbrunoni@gmail.com

Lilian Reinaldi Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-9041>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: lilianreinaldi@hotmail.com

Regina Bokehi Nigri

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-243X>
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: rnigri6@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar se a radioiodoterapia com ^{131}I -metaiodobenzilguanidina (^{131}I -mIBG) aumenta a sobrevida de pacientes com diagnóstico de neuroblastoma, mIBG-ávido, refratários ao tratamento ou de alto risco para recidiva, independentemente do estadiamento da doença. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura. Consultadas as bases Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library, sendo incluídos estudos disponíveis em texto completo, publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português. Os desfechos de interesse foram a sobrevida global e livre de progressão da doença. **Principais Resultados:** O tratamento pode ser viável e tolerável em pacientes com neuroblastoma de alto risco, entretanto, os benefícios deste regime para os desfechos de sobrevida são observados apenas nos pacientes que estavam em resposta completa ou muito boa resposta parcial após quimioterapia de indução, antes do início do tratamento com ^{131}I -mIBG. **Conclusões:** Existem incertezas quanto a efetividade do tratamento com ^{131}I -mIBG para o aumento da sobrevida de pacientes com diagnóstico de neuroblastoma.

Palavras-chave: Tratamento por radiação; Sobrevida; ^{131}I -meta-iodobenzilguanidina; Neuroblastoma.

Abstract

Objective: To assess whether radioiodine therapy with ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (^{131}I -mIBG) increases the survival of patients diagnosed with neuroblastoma, avid-mIBG, refractory to treatment or at high risk for recurrence, regardless of disease stage. **Methods:** Systematic review of the literature. Medline databases (PUBMED), EMBASE and Cochrane Library were consulted, including studies available in full text, published in English, Spanish or

¹ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Escola de Enfermagem Alfredo Pinto, Coordenação de Pós-graduação, Rio de Janeiro, Brasil

Portuguese. Outcomes of interest were overall and progression-free survival. Main Results: The treatment may be feasible and tolerable in patients with high-risk neuroblastoma, however, the benefits of this regimen for survival outcomes are seen only in patients who were in complete response or very good partial response after induction chemotherapy, before the beginning of treatment with ^{131}I -mIBG. Conclusions: There are uncertainties regarding the effectiveness of treatment with ^{131}I -mIBG for increasing the survival of patients diagnosed with neuroblastoma.

Keywords: Radiation treatment; Survival; I-meta-iodobenzylguanidine; Neuroblastoma.

Resumen

Objetivo: Evaluar si la terapia con yodo radioactivo con ^{131}I -metayodobencilguanidina (^{131}I -mIBG) aumenta la supervivencia de pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, ávido-MIBG, refractarios al tratamiento o con alto riesgo de recurrencia, independientemente del estadio de la enfermedad. Métodos: Revisión sistemática de la literatura. Se consultaron las bases de datos Medline (PUBMED), EMBASE y Cochrane Library, incluidos los estudios disponibles en texto completo, publicados en inglés, español o portugués. Los resultados de interés fueron la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión. Resultados principales: el tratamiento puede ser factible y tolerable en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, sin embargo, los beneficios de este régimen para los resultados de supervivencia se observan solo en pacientes que tenían una respuesta completa o una respuesta parcial muy buena después de la quimioterapia de inducción, antes del comienzo de tratamiento con ^{131}I -mIBG. Conclusiones: existen dudas sobre la efectividad del tratamiento con ^{131}I -mIBG para aumentar la supervivencia de los pacientes diagnosticados de neuroblastoma.

Palabras clave: Radioterapia; Supervivencia; I-metayodobencilguanidina; Neuroblastoma.

1. Introdução

O termo neuroblastoma (NB) se refere a um conjunto de tumores que se originam nas células nervosas indiferenciadas da crista neural que dão origem à parte medular da adrenal e a todos os gânglios e plexos simpáticos, caracterizando-se como um tumor sólido maligno muito freqüente na infância, sendo comumente diagnosticado no primeiro ano de vida. De acordo com as definições do *Children's Oncology Group* (COG), os pacientes pediátricos com neuroblastoma são classificados como tendo doença de baixo, intermediário ou de alto risco (Wakabayashi et al, 2020).

O NB também pode ocorrer em adultos, porém com freqüência muito menor. O tumor se localiza principalmente na região medular da suprarrenal, mas pode surgir também ao longo da cadeia de gânglios simpáticos, como região paravertebral e mediastino posterior (Lucena et al, 2018).

Em estudo feito no Brasil, com análise de registro do câncer em 12 cidades e Distrito Federal, a incidência de NB foi de 5,9 por milhão de habitantes com idade inferior a 15 anos (de Camargo et al, 2011). Cerca de 70% das mortes de crianças de 0 a 4 anos por neoplasia maligna no Brasil são por neuroblastoma (Spironello et al, 2020).

O tratamento é indicado com base no estágio da doença e do grau de risco, bem como da existência ou não de metástase, recidiva ou resistência a tratamentos anteriores. Os protocolos de indução atuais consistem em regimes intensivos de quimioterapia multiagentes. Em alguns casos, realiza-se a ressecção cirúrgica extensa do tumor primário, irradiação de feixe externo do tumor primário residual assim como a quimioterapia mieloablativa e imunoterapia, porém isso não garante melhores prognósticos (Kraal et al, 2017; Yalcin et al, 2013). No tratamento multimodal a sobrevida global de 5 anos é menor do que 40%, e se uma resposta parcial não for alcançada com o tratamento ou se a doença residual da medula óssea persistir, as taxas de sobrevivência podem ser menores do que 10%, provavelmente devido à resistência inicial às drogas (Bleeker et al, 2013).

O ^{131}I -metaiodobenzilguanidina (^{131}I -mIBG) é uma substância análoga a norepinefrina (Matthay et al, 2012; Yanik et al, 2013) que tem sido apontada como promissora na modalidade de tratamento radioterápico alternativo para pacientes com neuroblastoma de alto risco como forma de consolidação, porém sua eficácia ainda não está bem estabelecida (Wakabayashi et al, 2020; Miano et al, 2001; Ladenstein et al, 2011). Esse tratamento ainda não está disponível no Sistema único de Saúde (SUS) para tratamento do neuroblastoma.

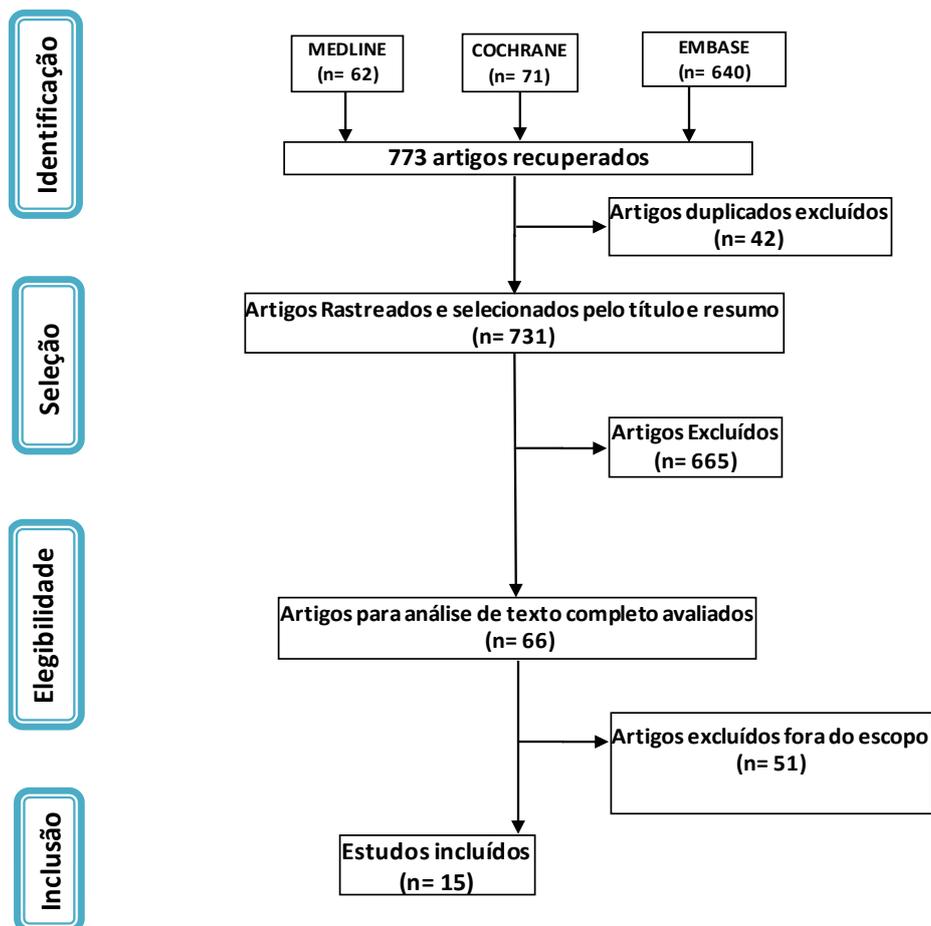
EMBASE 640 documentos
('neuroblastoma'/exp OR 'ganglioneuroblastoma' OR 'neuroblastoma' OR 'sympathicoblastoma' OR 'sympathoblastoma' OR 'sympathoma') AND ('(3 iodobenzyl)guanidine i 131'/exp OR '131i mibg' OR '3 iodobenzylguanidine i131' OR 'mibg i 131' OR 'i 131 metaiodobenzylguanidine') AND ('adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'teenager' OR 'adult'/exp OR 'adult' OR 'adults' OR 'child'/exp OR 'child' OR 'children')
Cochrane Library 71 documentos
#1- "3-Iodobenzylguanidine" OR MIBG OR 131I OR iobenguane OR "meta iodobenzylguanidine" OR guanidinate OR "guanidines" OR "3 iodobenzylguanidine" #2- Neuroblastoma #3- #1 and #2

Fonte: Autores.

Seleção dos estudos

Foram incluídos 15 estudos. As etapas do processo, desde a identificação até a inclusão dos estudos na revisão, encontram-se descritas na Figura 1. A seleção dos estudos foi feita por dois juízes independentes e as discordâncias resolvidas por consenso. O software livre Rayyan (web) foi utilizado para gerenciar as referências e facilitar a realização da revisão sistemática.

Figura 1 - Fluxograma Prisma com todas as etapas de seleção dos estudos.



Fonte: Autores.

Critério de elegibilidade

Foram incluídos estudos delineados como ensaios clínicos explanatórios ou pragmáticos, randomizados ou não, controlados ou não controlados; estudos de coortes prospectivas ou retrospectivas; revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e relatórios de recomendações de agências internacionais de avaliações de tecnologias em saúde, disponíveis em texto completo, nos idiomas inglês, espanhol ou português.

Foram excluídos os estudos duplicados e referenciados em revisões sistemáticas selecionadas ou que analisaram o ¹³¹I-mIBG como método de rastreamento (cintilografia) e estudos com número de participantes menor do que oito, o que poderia caracterizar mais claramente como um estudo de série de casos.

Caracterização dos estudos selecionados

No Quadro 2, são apresentados e caracterizados os 15 estudos selecionados e incluídos para a análise para a síntese de evidências e análise qualitativa. Nenhum desses estudos teve algum grupo comparador, mesmo quando o delineamento foi ensaio clínico. Portanto, todos os estudos incluídos são de um único braço.

Dos 15 estudos incluídos, 03 são ensaios clínicos e 12 são estudos de coorte, sendo 03 prospectivas e 09 retrospectivas. Os estudos foram publicados no idioma inglês entre os anos de 1991 e 2020, sendo os Estados Unidos da América (EUA) o país de origem com o maior número de artigos incluídos. Nenhum estudo brasileiro foi recuperado nas bases consultadas.

Para os desfechos analisados, foram incluídos 13 estudos para a análise de evidências clínicas acerca da sobrevida global de pacientes com neuroblastoma submetidos ao tratamento com ¹³¹I-mIBG (total de 660 pacientes); outros 09 para a análise de evidências clínicas acerca da sobrevida livre de eventos (total de 273 pacientes) e 04 para a análise de evidências clínicas acerca da sobrevida livre de progressão da doença (total de 114 pacientes).

Os pacientes incluídos nos estudos são de alto risco, em estágios II, III ou IV, recidivados ou refratários ao tratamento de primeira ou segunda linha, com idades que variaram de 1 ano incompleto a 30 anos de idade.

Quadro 2 – Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Ref.	Estudo/Desenho /Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
16	Castel et al, 2000 Espanha Coorte Prospectiva	Pacientes de zero a 14 anos de idade, com neuroblastoma estágios II a IV, com recaídas locais ou metastáticas. Seguimento mediano de 9 meses.	Radioterapia com ¹³¹ I-mIBG em dois ciclos distintos de quimioterapia.	Sobrevida global	35 pacientes receberam 20 doses de mIBG, com uma dose mediana de 200 mCi (faixa de 100-500. A sobrevida global de 5 anos foi de 19%.
28	De Kraker et al, 1995 Holanda Coorte Prospectiva	Pacientes pediátricos de zero a 16 anos de idade, com neuroblastoma em estágios IIA, III e IV sem tratamento prévio. Seguimento de 3 anos.	Radioterapia com ¹³¹ I-mIBG como primeira linha de tratamento com dois ou três ciclos.	Sobrevida livre de progressão da doença	33 pacientes foram incluídos. Estabilização da doença foi observada em 33,3%. Progressão da doença foi observada e 9%.
18	Freng et al, 2020 China Coorte Retrospectiva	Pacientes com idades de zero a 16 anos, recém diagnosticados com neuroblastoma de alto risco (INSS IV) sem progressão da doença. Seguimento de 5 anos.	Radioterapia com ¹³¹ I-mIBG + MAC ² (protocolo N7 ³ ou COJEC ⁴).	Sobrevida global e livre de eventos	24 pacientes foram incluídos. As taxas de sobrevivência livre de eventos e de sobrevivência global em 5 anos foram de 29% e 38% para todos os pacientes e 53% e 67% para os pacientes em resposta completa e muito boa resposta parcial.
12	Garaventa et al, 1999 Itália Coorte Retrospectiva	Pacientes com idades de 1 a 15 anos com neuroblastoma (INSS III vs IV) com resposta parcial aos regimes de primeira linha. 5 anos de seguimento	Radioterapia ¹³¹ I-MIBG.	Sobrevida global e livre de progressão da doença	13 pacientes foram incluídos. Progressão da doença foi observada em 7% INSS III, e 13% INSS IV. 92,3% dos pacientes INSS III e 40% INSS IV mantiveram-se vivos por uma mediana de 5 anos.
17	Hamidieh et al, 2014 Irã Ensaio Clínico	Pacientes de 1 a 14 anos com neuroblastoma de alto risco ou recaída, ambos tratados previamente com radioterapia ou cirurgias. Seguimento de 3 anos.	Radioterapia com ¹³¹ I-mIBG + quimioterapia (mIBG-ávido) comparado a apenas quimioterapia (mIBG-não-ávido).	Sobrevida global e livre de eventos	20 pacientes foram incluídos. 66% (± 21%) com sobrevida global em 3 anos no mIBG-ávido, e 53% (± 20%) no mIBG-não-ávido. 66% (± 21%) de sobrevida livre de eventos de 3 anos no mIBG-ávido e 47% (± 19%) no não-mIBG-ávido.
13	Kayano et al, 2020 Japão Coorte Retrospectiva	Pacientes ≤ 18 anos com neuroblastoma refratário ou recidivante. Seguimento de 5 anos.	Radioterapia com altas doses (HD) de ¹³¹ I-mIBG.	Sobrevida global e livre de eventos	20 pacientes foram incluídos. A taxa de sobrevida livre de eventos e global de 1 ano após a terapia ¹³¹ I-MIBG foi de 42% e 58%, e de 5 anos, de 16% e 42%, respectivamente.
22	Lee et al, 2017 Coreia Coorte Prospectiva	Pacientes com neuroblastoma de alto risco recém diagnosticados em estágio IV. Tempo de seguimento de 5 anos.	Radioterapia com altas doses (HD) de ¹³¹ I-MIBG ao invés de radiação total do corpo (TBI).	Sobrevida global e livre de eventos	54 pacientes foram incluídos. A sobrevida global de 5 anos foi de 72,4% (± 6,4) e a sobrevida livre de eventos de 58,3% (± 6,9).
14	Matthay et al, 2007 Estados Unidos Ensaio Clínico	Pacientes de 2 a 30 anos, com neuroblastoma progressivo, refratários ao tratamento com risco alto de recidiva. Seguimento de 1 ano.	Radioterapia com ¹³¹ I-mIBG com doses de 18 mCi/Kg e 12 mCi/Kg.	Sobrevida global e livre de eventos	164 pacientes foram incluídos. A sobrevida livre de eventos e sobrevida global de 1 ano para todos os pacientes foi de 18% e 49%, respectivamente. A sobrevida Global foi incerta. 70% dos pacientes morreram devido a progressão da doença durante o seguimento.
15	Matthay et al, 2009 Estados Unidos	Pacientes entre 1 e 30 anos, com neuroblastoma de alto risco, refratários ou em recidiva.	Radioterapia com ¹³¹ I-mIBGA intervenção com esquema de escala de doses de 4.0, 6.0, 8.0	Sobrevida global e livre de progressão da	21 pacientes foram incluídos. A sobrevida livre da doença de 6 e 12 meses foi de 57% e 33% respectivamente. A sobrevida global de 12 e 18 meses foi de 67% e 48% respectivamente. A mediana da Sobrevida livre de eventos foi de 81 dias.

² Quimioterapia mieloablativa.

³ Protocolo de quimioterapia de indução utilizado em pacientes com neuroblastoma de baixo risco com doses intensivas de quimioterápicos e menor dose de vincristina.

⁴ Regime de quimioterapia de indução que inclui o uso de cisplatina [C], vincristina [O], carboplatina [J], etoposide [E], e ciclofosfamida.

	Ensaio Clínico		e 8.0 Gy.	doença	
19	Suh et al, 2020 Coréia Coorte Retrospectiva	Pacientes com neuroblastoma de alto risco.	Altas doses de quimioterapia (HDCT) e transplante de células tronco (ASCT) e radioterapia alvo com ¹³¹ I-MIBG.	Sobrevida global e livre de eventos	19 pacientes foram diagnosticado com neuroblastoma e 18 pacientes foram incluídos. As taxas de 5 anos de sobrevida global e livre de eventos foram 79% e 61%, respectivamente para todos os 19 pacientes com neuroblastoma de alto risco, e 83% e 64%, respectivamente, para 18 pacientes que completaram a terapia HDCT/ASCT combinada com ¹³¹ I-MIBG e 26% de óbito.
25	Zhou et al, 2015 EUA Coorte Retrospectiva	Pacientes > 1 ano, com neuroblastoma de alto risco, MIBG-ávidos, tratados em 9 diferentes protocolos.	Radioterapia com ¹³¹ I-MIBG.	Sobrevida global	218 pacientes foram incluídos. A sobrevida de 2 anos foi de 47,0% (IC 95%: 39,9 a 53,9%). A sobrevida global de 2 anos para pacientes refratários foi significativamente maior, 65,3% (IC 95%: 51,8 a 75,9%) comparado a 38,7% (IC 95%: 30,4 a 46,8%) para pacientes com recaída ($p < 0,001$).
24	Schoot et al, 2013 Coorte retrospectiva Holanda	Pacientes pediátricos de 0 a 5,5 anos de idade com neuroblastoma localizado e irressecável, estágio 1 a 3, com comprometimento da função respiratória ou de outros órgãos. Seguimento de 8,5 anos (mediana).	Radioterapia com ¹³¹ I-MIBG com dose mediana de 13,4 mCi/Kg (5,8 – 20,6), com mediana de 2 ciclos/infusões (1 – 7).	Sobrevida global e livre de eventos	21 pacientes foram incluídos. A sobrevida global e a livre de eventos de 10 anos foi de 90,5%.
21	Matthay et al, 2006 Coorte prospectiva Estados Unidos	Pacientes entre 0,4 e 15,9 anos de idade (média 5,4 anos), com neuroblastoma de alto risco refratário.	Radioterapia com ¹³¹ I-MIBG em associação com quimioterapia mieloablativa e transplante autólogo de células tronco. Seguimento de 3 anos.	Sobrevida global e livre de eventos	24 pacientes foram incluídos. A sobrevida livre de eventos foi de 18 meses (mediana IC 95% 13,5 – 34,2 meses). A sobrevida global foi de 48,1 meses (mediana IC 95% 18,7 – 49,5 meses). A Sobrevida de 2 anos foi de 42% e de 3 anos 31%.
27	Klingebl et al, 1991 Coorte Prospectiva Alemanha	Pacientes com neuroblastoma em estágio III e IV, refratários ao tratamento, em recidiva ou com metástase.	Radioterapia com ¹³¹ I-MIBG (protocolos AIEOP NB-82 e NB-85).	Sobrevida livre de progressão da doença	47 pacientes foram incluídos. A média de sobrevida após o tratamento foi de 2,8 anos (80 a 1.641 dias) para os pacientes em estágio III e média de 1,6 anos (30 a 1.884 dias). A sobrevida foi maior entre os pacientes em estágio III tratados com o protocolo NB85.
26	Howard et al, 2005 Coorte retrospectiva Estados Unidos	Pacientes de 0 a 27 anos com neuroblastoma de alto risco, refratários ao tratamento ou em recidiva. Seguimento de 1 ano.	Radioterapia com ¹³¹ I-MIBG em mais de um curso/ciclo.	Sobrevida global e livre de eventos	28 pacientes foram incluídos e receberam entre 2 e 4 infusões de ¹³¹ I-MIBG. 57% dos pacientes receberam tratamento prévio com quimioterapia mieloablativa. O tempo mediano para a progressão da doença foi de 47 dias (27 – 146 dias). A sobrevida global e livre de eventos de 5 anos foi menor que 20%.

¹ O regime NB 85 consiste em seis blocos alternados de ACVD (adriamicina 35 mg/m², ciclofosfamida 1.050 mg/ m², vincristina 1,5 mg/m², decarbacina 1.000 mg/m²), PCVm (cisplatina 100 mg/m², ciclofosfamida 1.000 mg/ m², Vm26 500 mg/m²), e IVp (ifosfamida 10.000 mg/ m², Vpi6 300 mg/m²) e em NB 82 de cinco alternados blocos de ACVD e PCVm.

Risco de viés

Todos os 15 estudos, por não serem randomizados, foram avaliados pela ferramenta ROBINS-I. Todos os estudos apresentam importantes limitações como pequeno número de participantes, heterogeneidade em relação aos participantes, sobretudo em termos de faixa-etária, além da ausência de comparadores.

A população analisada nesses estudos variou de 1 ano incompleto a 30 anos e o tempo de seguimento, de seis meses a mais de 10 anos. Ao todo, 757 pacientes foram analisados. Os estudos foram publicados entre 1991 e 2020 e todos foram realizados em outros países.

Os estudos são bastante heterogêneos. Analisaram a radioterapia com ^{131}I -mIBG como monoterapia ou em combinação com alternativas terapêuticas disponíveis, em diferentes regimes, sobretudo, de quimioterapia. Devido a isso, não foi possível a realização da síntese quantitativa e a combinação das estimativas dos resultados reportados nos estudos.

Na avaliação do risco de viés, embora tivesse predominado o julgamento de baixo risco de viés entre os domínios avaliados, com exceção do domínio “desvios das intervenções”, para todos os demais, o risco de viés foi avaliado como sério ou crítico em pelo menos um dos estudos incluídos. O sumário da avaliação do risco de viés é apresentado no Quadro 3.

Quadro 3 - Avaliação da qualidade do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I.

Viés Devido								
Estudos	Fatores de confusão	Seleção de indivíduos	Classificação de intervenções	Desvio das intervenções	Dados incompletos	Avaliação de desfechos	Relato seletivo	Outros
Castel, 2000	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
De Kraker, 1995	Crítico	Moderado	Sério	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Crítico
Feng et, 2020	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Garaventa, 1999	Moderado	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
Kayano, 2020	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Sério	Moderado	Baixo	Sério
Lee, 2017	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado
Suh, 2015	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Sério	Baixo	Sério
Zhou, 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado
Hamidieh, 2014	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Matthay, 2006	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo
Matthay, 2009	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Schoot, 2013	Crítico	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Crítico
Matthay, 2006	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Klingebiel, 1991	Baixo	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério	Sério
Howard, 2005	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado

Fonte: Autores.

3. Resultados

Sobrevida Global

Após o tratamento com ^{131}I -MIBG em uma coorte retrospectiva de formada por 13 pacientes com idades entre 1 e 15 anos com neuroblastoma, resposta mista ou sem resposta foi observada em 76,9% dos pacientes classificados como INSS III e 50% naqueles classificados como INSS IV. Progressão da doença em 7% INSS III, e 13% INSS IV. 92,3% INSS III e 40% INSS IV mantiveram-se vivos por uma mediana de 5 anos (Kayano et al, 2020).

Em uma coorte retrospectiva que analisou 20 pacientes ≤ 18 anos com neuroblastoma refratário ou recidivante tratados com altas doses de ^{131}I -MIBG, as taxas de sobrevida global de 1 ano após a terapia ^{131}I -MIBG foi de 42% e 58%, e de 5 anos, de 16% e 42%, respectivamente. A sobrevida global após a terapia ^{131}I -MIBG foi significativamente maior por um intervalo de tempo < 3 anos entre o diagnóstico inicial e a terapia ^{131}I -MIBG ($p = 0,017$) (Matthay et al, 2020).

A sobrevida global de 1 ano para todos os pacientes reportada em um ensaio clínico que incluiu e acompanhou por um ano, 164 pacientes de 2 a 30 anos, com neuroblastoma progressivo, refratários ao tratamento com risco alto de recidiva, tratados com ^{131}I -MIBG nas doses de 18 mCi/Kg e 12 mCi/Kg, foi de 18% e 49%, respectivamente (Matthay et al, 2009).

Em um ensaio clínico incluindo 21 pacientes com neuroblastoma de alto risco, refratários ou em recidiva incluídos, com idades de 1 a 3 anos que foram tratados com ^{131}I -MIBG em regimes de doses de 4,0, 6,0, 8,0 e 8,0 Gy, 35% dos pacientes tiveram progressão da doença. A sobrevida global de 12 e 18 meses foi de 67% e 48% respectivamente (Castel et al, 2000).

Uma coorte prospectiva acompanhou 11 pacientes pediátricos com neuroblastoma estágios II a IV, com recaídas locais ou metastáticas durante de nove meses (mediana), para avaliar a sobrevida proporcionada pelo tratamento com ^{131}I -MIBG em dois ciclos distintos de quimioterapia. A sobrevida global de 5 anos foi de 19%, em pacientes pediátricos com neuroblastoma estágios II a IV, com recaídas locais ou metastáticas. Entre os pacientes MIBG-ávido, avançado, refratário ou com recidiva, tratados com ^{131}I -MIBG + MAC (protocolo HD-BuMel) a sobrevida foi de 53% (IC 0,33 - 0,69) e 41% (IC 0,22 - 0,59) respectivamente (Hamidieh et al, 2014).

Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo, um ensaio clínico que incluiu 20 pacientes de 1 a 14 anos com neuroblastoma de alto risco ou recaída, tratados previamente, incluindo radioterapia ou cirurgias. O estudo comparou a radioterapia com ^{131}I -MIBG + quimioterapia (MIBG-ávido) com apenas quimioterapia (MIBG-não-ávido), e observou as seguintes taxas: 66% ($\pm 21\%$) de sobrevida global de 3 anos no MIBG-ávido, e 53% ($\pm 20\%$) no MIBG-não-ávido. A taxa de sobrevida global de 10 anos entre pacientes com neuroblastoma localizado, ≤ 5 anos de idade tratados com ^{131}I -MIBG (50 a 20 mCi) foi maior que 90% (Feng et al, 2020).

Um coorte retrospectiva acompanhou por 5 anos, 24 pacientes recém diagnosticados com neuroblastoma de alto risco (INSS IV) sem progressão da doença, e observaram que a taxa de sobrevida global de 5 anos foi de 38% para todos os pacientes. Para aqueles com resposta completa e muito boa resposta parcial, a sobrevida global foi de 53% e 67%, respectivamente (Suh et al, 2020).

Em uma coorte retrospectiva incluindo 18 pacientes > 1 ano, com neuroblastoma de alto risco, MIBG-ávídios de alto risco e submetidos a altas doses de quimioterapia (HDCT) em nove diferentes protocolos e transplante de células tronco (ASCT) com radioterapia alvo com ^{131}I -MIBG resultou em taxas de recaída da doença e óbitos de 31,5% e 26% respectivamente, em que pese o fato das taxas de sobrevida global de 5 anos de 79%. A sobrevida global de 2 anos para todos os pacientes foi de 47,0% (IC 95%: 39,9 a 53,9%). A sobrevida global de dois anos para pacientes refratários ao tratamento foi significativamente maior, 65,3% (IC 95%: 51,8 a 75,9%) comparado a 38,7% (IC 95%: 30,4 a 46,8%) para pacientes com recaída ($p < 0,001$) (Kraal et al, 2020).

Sobrevida livre de eventos

Após o tratamento com ^{131}I -MIBG em uma coorte retrospectiva de formada por 13 pacientes com idades entre 1 e 15 anos com neuroblastoma, A sobrevivência livre de eventos de cinco anos entre os pacientes classificados como INSS III foi de 92% ($\pm 0,07$). Para pacientes INSS IV a sobrevida foi de 40% ($\pm 0,08$) (Matthay et al, 2006).

Em uma coorte retrospectiva que analisou 20 pacientes ≤ 18 anos com neuroblastoma refratário ou recidivante tratados com altas doses de ^{131}I -MIBG, a taxa de sobrevida livre de eventos de 5 anos após o diagnóstico inicial foi de 21%. A taxa de sobrevida livre de eventos de um ano após a terapia ^{131}I -MIBG foi de 42% e a de 5 anos, apenas de 16% (Lee et al, 2017).

A sobrevida livre de eventos de um ano para todos os pacientes reportada em um ensaio clínico que incluiu e acompanhou por um ano, 164 pacientes de 2 a 30 anos, com neuroblastoma progressivo, refratários ao tratamento com risco alto de recidiva, tratados com ^{131}I -MIBG nas doses de 18 mCi/Kg e 12 mCi/Kg, foi de 18%. Como esperado a sobrevida livre de eventos foi melhor com pacientes com mais idade, sugerindo que o tratamento com ^{131}I -MIBG deve proporcionar maior benefício para os pacientes com mais idade do que entre os mais novos (Claudiani et al, 1991).

Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo, um ensaio clínico que incluiu 20 pacientes de 1 a 14 anos com neuroblastoma de alto risco ou recaída, tratados previamente, incluindo radioterapia ou cirurgias. O estudo comparou a radioterapia com ^{131}I -MIBG + quimioterapia (MIBG-ávido) com apenas quimioterapia (MIBG-não-ávido), e observou as seguintes taxas: 66% ($\pm 21\%$) de sobrevida livre de eventos de três anos no grupo de pacientes MIBG-ávido e 47% ($\pm 19\%$) no não-MIBG-ávido. A sobrevida livre de eventos de 10 anos entre pacientes com neuroblastoma localizado ≤ 5 anos de idade tratados com ^{131}I -MIBG (50 a 20 mCi) chegou a mais de 90%, sugerindo que entre os pacientes mais jovens e MIBG-ávídios (Schoot et al, 2013).

Em uma coorte retrospectiva incluindo 18 pacientes > 1 ano, com neuroblastoma de alto risco, MIBG-ávídios de alto risco e submetidos a altas doses de quimioterapia (HDCT) em 9 diferentes protocolos e transplante de células tronco (ASCT) com radioterapia alvo com ^{131}I -MIBG resultou em taxas de recaída da doença e óbitos de 31,5% e 26% respectivamente, embora a taxa de sobrevida livre de eventos de 5 anos fosse 61% (Zhou et al, 2015).

Uma coorte retrospectiva acompanhou por aproximadamente 8 anos, um grupo de 21 pacientes pediátricos de até 6 anos de idade com neuroblastoma localizado e irressecável, estágio I a III, com comprometimento da função respiratória ou de outros órgãos, para avaliar a sobrevida proporcionada pelo tratamento com ^{131}I -MIBG com dose mediana de 13,4 mCi/Kg (5,8 – 20,6), com mediana de 2 ciclos/infusões (1 – 7). A sobrevida global e a livre de eventos de 10 anos foi de 90,5%, a maior taxa de sobrevida livre de eventos reportada nos estudos incluídos nesta revisão (Howard et al, 2005).

A sobrevida livre de eventos reportada em uma coorte prospectiva formada por 24 pacientes com até 16 anos de idade e com neuroblastoma de alto risco e refratários, submetidos a radioterapia com ^{131}I -MIBG em associação da quimioterapia mieloablativa e transplante autólogo de células tronco e seguidos por 3 anos, foi de 18 meses (mediana IC 95% 13,5 – 34,2 meses). A sobrevida global foi de 48,1 meses (mediana IC 95% 18,7 – 49,5 meses). A Sobrevida de dois anos foi de 42% e de três anos, de 31% (Klingebiel et al, 1991).

Em outro estudo, que avaliou a sobrevida global de 218 pacientes, também de 2 anos, de pacientes que receberam ^{131}I -MIBG de 6.3 a 20.9 mCi/kg (233–773 MBq/kg), para toso eles, a taxa de sobrevida foi de 47,0% (IC 95%: 39,9 a 53,9%). A sobrevida global de 2 anos para pacientes refratários foi significativamente maior, 65,3% (IC 95%: 51,8 a 75,9%) comparado a 38,7% (IC 95%: 30,4 a 46,8%) para pacientes com recaída ($p < 0,001$) (de Kraker et al, 2008).

Entre os 28 pacientes com neuroblastoma de alto risco, refratários ou em recidiva, até 27 anos de idade e submetidos a radioterapia com ^{131}I -MIBG em mais de um curso/ciclo, seguidos ao longo de 12 meses, a sobrevida global e livre de eventos de 5 anos foi menor que 20% e o tempo mediano para que houvesse a progressão da doença foi de 47 dias (27 – 146 dias) (Matthay et al, 2006).

Sobrevida livre de progressão da doença

Em pacientes com neuroblastoma de alto risco, refratários ou em recidiva incluídos, com idades de 1 a 3 anos que foram tratados com ¹³¹I-MIBG em regimes de doses de 4.0, 6.0, 8.0 e 8.0 Gy, um ensaio clínico incluindo 21 indivíduos, reportou que 35% dos pacientes tiveram progressão da doença, e que a sobrevida livre deste evento de 6 e 12 meses foi de 57% e 33% respectivamente. A mediana da sobrevida livre de qualquer evento foi de 81 dias (Howard et al, 2005).

Uma coorte prospectiva acompanhou 11 pacientes pediátricos com neuroblastoma estágios II a IV, com recaídas locais ou metastáticas durante de nove meses (mediana) e avaliou a sobrevida livre de progressão da doença, proporcionada pelo tratamento com ¹³¹I-MIBG em dois ciclos distintos de quimioterapia. As taxas de risco cumulativo de progressão e recaída de 3 e 5 anos foram de 64% (IC 0,47 - 0,81) e 73% (CI 0,55 - 0,88), respectivamente (Klingebiel et al, 1991).

Qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*. Todos os desfechos avaliados apresentaram qualidade da evidência muito baixa. Os resultados da avaliação estão descritos abaixo, com as justificativas para rebaixar a qualidade, quando aplicável (Quadro 4).

Quadro 4 - Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Nº dos estudos	Desenho	Avaliação da Confiança					Nº de pacientes		Efeito		Confiança	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	131I-IMIGB	Cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida livre de progressão da doença (seguimento mediano de 5 anos; avaliado como sem progressão da doença de 6 meses, 1, 3 e 5 anos; Escala de 0 a 100)												
04	estudo observacional	extremamente sério ^{a,c}	grave ^{a,c}	grave ^{b,c,d}	grave ^{a,d}	*	114	-	-	média 56,00 % (33 a 79)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida global (seguimento mediana de 5 anos; avaliado como sobrevida de 1,2,3,5 e 10 anos; Escala de 0 a 100)												
13	estudo observacional	extremamente sério ^a	grave ^{a,c}	grave ^{a,d}	grave ^{a,d}	*	660	-	-	média 54,10 % (16 a 92)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida livre de eventos (seguimento mediana de 5 anos; avaliado como sem outras doenças ou tumores distantes do primário e complicações; Escala de 0 a 100)												
9	estudo observacional	extremamente sério ^a	grave ^{a,c}	grave ^{a,d}	grave ^{a,d}	*	273	-	-	média 55,50 % (16 a 92)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança

Explicações:

a. A maioria dos estudos são observacionais ou são ensaios clínicos não randomizados, de um único braço, com poucos participantes e com enorme heterogeneidade entre eles.

b. Não foi possível determinar se a toxicidade reportada nos estudos estava associada tão somente aos efeitos do ¹³¹I-MIBG no organismo dos pacientes, tendo em vista que os estudos não foram adequadamente controlados para os fatores de confundimento.

c. Diante da heterogeneidade dos estudos, não foi possível a combinação meta-analítica dos efeitos. Poucos foram os estudos que reportaram os efeitos com os intervalos de confiança. Todos usaram variáveis contínuas.

*= todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado.

4. Discussão

Apesar dos estudos dos quais as evidências científicas foram extraídas apresentarem muitas limitações, tais como a natureza retrospectiva da maioria dos estudos incluídos, quase sempre, de braço e centro únicos e a heterogeneidade de pacientes e protocolos de tratamento entre os estudos, principalmente no que se refere a dose e ao número de infusões/ciclos de ^{131}I -MIBG e regimes utilizados para mieloablação ou indução, elas sugerem que alguns pacientes podem se beneficiar do tratamento com o ^{131}I -MIBG.

Alguns estudos sugerem que os uso do ^{131}I -MIBG como tratamento de primeira linha no gerenciamento de casos de neuroblastoma localmente avançados com metástase limitada pode melhorar a sobrevida a longo prazo, para os casos com metástases múltiplas. Outros, porém sugerem que a quimioterapia ainda é a melhor opção de tratamento de primeira linha, embora em caso de falha ou recaída, a terapia com ^{131}I -MIBG pode proporcionar melhores resultados como terapia de segunda linha, sobretudo em crianças que não respondem isoladamente à quimioterapia (Kraal et al, 2015; Klingebiel et al, 1991).

O tratamento com ^{131}I -MIBG como regime de consolidação pode proporcionar melhores taxas de resposta em pacientes com neuroblastoma de alto risco, recidivante e/ou refratário, mas o benefício para pacientes em estágio IV pode ser pequeno, embora a associação com radiosensibilizadores, como o topotecan possa aumentar a sobrevida global e livre de progressão da doença destes pacientes, mas sem qualquer esperança realista de cura, mas apenas como palição (Castel et al, 2000; Hamidieh et al, 2014; Lee et al, 2017).

O tratamento de consolidação inicial do tumor em pacientes com neuroblastoma utilizando o ^{131}I -mIBG mais quimioterapia mieloablative e transplante autólogo de células tronco pode ser viável e tolerável em pacientes com neuroblastoma de alto risco, entretanto o benefício da sobrevivência deste regime é observado apenas nos pacientes que estavam em resposta completa ou muito boa resposta parcial após quimioterapia de indução, antes do início do tratamento com ^{131}I -mIBG (Matthay et al, 2007).

A grande heterogeneidade em relação a faixa etária dos pacientes inclusive intra estudos e o estadiamento da doença, assim como a diversidade de protocolos ou regimes de tratamento, impossibilitou a análises de subgrupos para avaliar em que grupos de pacientes o uso do ^{131}I -MIBG poderia resultar em maiores benefícios.

5. Conclusão

As evidências encontradas nos 15 estudos publicados em periódicos científicos e incluídos neste artigo assim como o conjunto das evidências para os desfechos de sobrevida analisados, não se mostraram capazes de reduzir as incertezas acerca da efetividade do tratamento de pacientes com neuroblastoma com o ^{131}I -MIBG em termos de sobrevida, devido a pouca robustez e baixa confiança.

Nesse sentido, ainda que os estudos isoladamente possam sugerir que o tratamento de pacientes com neuroblastoma de alto risco, com ou sem recidiva ou refratários ao tratamento, com o ^{131}I -MIBG pode aumentar as taxas de sobrevida dos pacientes, em que pese os eventos adversos reportados, a confiança muito baixa no conjunto das evidências não permite afirmar com a devida e necessária confiança que o uso do ^{131}I -metaiodobenzilguanidina é mais efetivo, quando comparado a outras alternativas de regimes de tratamento disponíveis no SUS.

Referências

Alexandre Spironello, R., Souza Silva-Comar, F. M., Esteves Cardia, G. F., Janeiro, V., Bocchi Pedroso, R., & Nakamura Cuman, R. K. (2020). Mortalidade infantil por câncer no Brasil. *Saúde e Pesquisa*, 13(1);115-122.

- Bleeker, G., Schoot, R. A., Caron, H. N., de Kraker, J., Hoefnagel, C. A., van Eck, B. L., & Tytgat, G. A. (2013). Toxicity of upfront 131 I-metaiodobenzylguanidine (131 I-MIBG) therapy in newly diagnosed neuroblastoma patients: a retrospective analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 40, 1711-1717.
- Castel, V., Canete, A., Melero, C., Acha, T., Navajas, A., García-Miguel, P., ... & Cruz, O. (2000). Results of the cooperative protocol (N-III-95) for metastatic relapses and refractory neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*, 35(6), 724-726.
- Claudiani, F., Garaventa, A., Bertolazzi, L., Villavecchia, G. P., Cabria, M., Scopinaro, G., ... & Scielzo, G. (1991). [131I] metaiodobenzylguanidine therapy in advanced neuroblastoma. *Journal of nuclear biology and medicine* (Turin, Italy: 1991), 35(4), 224-227. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L22269301&from=export>
- de Camargo, B., de Oliveira Ferreira, J. M., de Souza Reis, R., Ferman, S., de Oliveira Santos, M., & Pombo-de-Oliveira, M. S. (2011). Socioeconomic status and the incidence of non-central nervous system childhood embryonic tumours in Brazil. *BMC cancer*, 11, 1-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21545722>
- Feng, J., Cheng, F. W., Leung, A. W., Lee, V., Yeung, E. W., Lam, H. C., ... & Li, C. K. (2020). Upfront consolidation treatment with 131I-mIbG followed by myeloablative chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation in high-risk neuroblastoma. *Pediatric Investigation*, 4(03), 168-177. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006798855&from=export>
- Garaventa, A., Bellagamba, O., Piccolo, M. S., Milanaccio, C., Lanino, E., Bertolazzi, L., ... & De Bernardi, B. (1999). 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. *British journal of cancer*, 81(8), 1378-1384.
- Hamidieh, A. A., Beiki, D., Paragomi, P., Fallahi, B., Behfar, M., Fard-Esfahani, A., ... & Ghavamzadeh, A. (2014). The potential role of pretransplant MIBG diagnostic scintigraphy in targeted administration of 131I-MIBG accompanied by ASCT for high-risk and relapsed neuroblastoma: A pilot study. *Pediatric Transplantation*, 18(5), 510-517. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L373480980&from=export>
- Howard, J. P., Maris, J. M., Kersun, L. S., Huberty, J. P., Cheng, S. C., Hawkins, R. A., & Matthay, K. K. (2005). Tumor response and toxicity with multiple infusions of high dose 131I-MIBG for refractory neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer*, 44(3), 232-239. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L40209432&from=export>
- Kayano, D., Wakabayashi, H., Nakajima, K., Kuroda, R., Watanabe, S., Inaki, A., ... & Kinuya, S. (2020). High-dose 131 I-metaiodobenzylguanidine therapy in patients with high-risk neuroblastoma in Japan. *Annals of nuclear medicine*, 34, 397-406. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004496894&from=export>
- Klingebiel, T., Feine, U., Treuner, J., Reuland, P., Handgretinger, R., & Niethammer, D. (1991). Treatment of neuroblastoma with [131I] metaiodobenzylguanidine: long-term results in 25 patients. *Journal of Nuclear Biology and Medicine* (Turin, Italy: 1991), 35(4), 216-219. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L22269299&from=export>
- Kraal, K. C., Tytgat, G. A., van Eck-Smit, B. L., Kam, B., Caron, H. N., & van Noesel, M. (2015). Upfront treatment of high-risk neuroblastoma with a combination of 131I-MIBG and topotecan. *Pediatric blood & cancer*, 62(11), 1886-1891.
- Kraal, K. C., van Dalen, E. C., Tytgat, G. A., & Van Eck-Smit, B. L. (2017). Iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy for patients with newly diagnosed high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010349.pub2>
- Kraker, J., Hoefnagel, K. A., Verschuur, A. C., van Eck, B., van Santen, H. M., & Caron, H. N. (2008). Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *European Journal of Cancer*, 44(4), 551-556. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L50061829&from=export>
- Ladenstein, R. (2011). 102 INVITED Recent Advancements for High Risk Neuroblastoma (HRN) in Europe Through the SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEX). *European Journal of Cancer*, (47), S26. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01021218/full>
- Lee, J. W., Lee, S., Cho, H. W., Ma, Y., Yoo, K. H., Sung, K. W., ... & Lim, D. H. (2017). 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. *Journal of Hematology & Oncology*, 10, 1-11.
- Lucena, J. N., Alves, M. T. S., Abib, S. C. V., Souza, G. O. D., Neves, R. P. D. C., & Caran, E. M. M. (2018). Aspectos clínicos, epidemiológicos e sobrevida de crianças com neuroblastoma: 21 anos de experiência do instituto de oncologia pediátrica, São Paulo. *Revista Paulista de Pediatria*, 36, 254-260. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0103-05822018000300254&lng=pt&lng=pt
- Matthay, K. K., Quach, A., Huberty, J., Franc, B. L., Hawkins, R. A., Jackson, H., ... & Maris, J. M. (2009). Iodine-131—metaiodobenzylguanidine double infusion with autologous stem-cell rescue for neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy phase I study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(7), 1020.
- Matthay, K. K., Tan, J. C., Villablanca, J. G., Yanik, G. A., Veatch, J., Franc, B., ... & Maris, J. M. (2006). Phase I Dose Escalation of Iodine-131—Metaiodobenzylguanidine With Myeloablative Chemotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Refractory Neuroblastoma: A New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. *Journal of Clinical Oncology*, 24(3), 500-506.
- Matthay, K. K., Weiss, B., Villablanca, J. G., Maris, J. M., Yanik, G. A., DuBois, S. G., ... & Babich, J. (2012). Dose escalation study of no-carrier-added 131I-metaiodobenzylguanidine for relapsed or refractory neuroblastoma: new approaches to neuroblastoma therapy consortium trial. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(7), 1155-1163. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L365165473&from=export>
- Matthay, K. K., Yanik, G., Messina, J., Quach, A., Huberty, J., Cheng, S. C., ... & Maris, J. M. (2007). Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *Journal of clinical oncology*, 25(9), 1054-1060.

- Miano, M., Garaventa, A., Pizzitola, M. R., Piccolo, M., Dallorso, S., Villavecchia, G. P., ... & De Bernardi, B. (2001). Megatherapy combining I131 metaiodobenzylguanidine and high-dose chemotherapy with haematopoietic progenitor cell rescue for neuroblastoma. *Bone marrow transplantation*, 27(6), 571-574.
- Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, & Ahmed Elmagarmid. (2016). *Rayyan* — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, 10.1186/s13643-016-0384-4.
- Schoot, R. A., Bleeker, G., Caron, H. N., van Eck, B. L., Heij, H. A., de Kraker, J., & Tytgat, G. A. (2013). The role of 131 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) therapy in unresectable and compromising localised neuroblastoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40, 1516-1522. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52618838&from=export>
- Sterne J A, Hernán M A, Reeves B C, Savović J, Berkman N D, Viswanathan M, et al. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ [Internet]*. 355:i4919. <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4919>
- Suh, J. K., Koh, K. N., Min, S. Y., Kim, Y. S., Kim, H., Im, H. J., ... & Seo, J. J. (2020). Feasibility and effectiveness of treatment strategy of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in combination with 131I-MIBG therapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatric Transplantation*, 24(2), e13658. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004155152&from=export>
- Wakabayashi, H., Kayano, D., Inaki, A., Araki, R., Kuroda, R., Ikawa, Y. & Kinuya, S. (2020). High-dose 131 I-mIBG as consolidation therapy in pediatric patients with relapsed neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: the Japanese experience. *Annals of Nuclear Medicine*, 34, 840-846. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006010535&from=export>
- Yalcin, B., Kremer, L. C., Caron, H. N., & van Dalen, E. C. (2013). High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006301.pub4>
- Yanik, G. A., Parisi, M. T., Shulkin, B. L., Naranjo, A., Kreissman, S. G., London, W. B., & Matthay, K. K. (2013). Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's oncology group. *Journal of nuclear medicine*, 54(4), 541-548. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L368653971&from=export>
- Zhou, M. J., Doral, M. Y., DuBois, S. G., Villablanca, J. G., Yanik, G. A., & Matthay, K. K. (2015). Different outcomes for relapsed versus refractory neuroblastoma after therapy with 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG). *European Journal of Cancer*, 51(16), 2465-2472. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L605511968&from=export>