

Disfunción tiroidea por I¹³¹-Metayodo Benzilguanidina en pacientes con neuroblastoma

Thyroid dysfunction due to ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine in patients with neuroblastoma

Eulalia Garrido Magaña^a, Jorge Alberto Silva Estrada^b, Elisa Nishimura Meguro^a, Aleida de Jesús Rivera Hernández^a, Jessie Nallely Zurita Cruz^{c,d}

^aServicio de Endocrinología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

^bHospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (PEMEX), Ciudad de México, México.

^cFacultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. México.

^dHospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud. México.

Recibido: 13 de mayo de 2019; Aceptado: 26 de marzo de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La disfunción tiroidea posterior a dosis de I131-MIBG en los pacientes con neuroblastoma es una complicación frecuente. Un seguimiento inadecuado puede traer consecuencias graves, como retraso neurológico.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

La frecuencia de hipotiroidismo posterior a dosis de I131-MIBG fue de 56%. Se debe realizar perfil tiroideo semestralmente y valoración anual por un endocrinólogo pediatra durante los primeros 5 años posteriores al diagnóstico de neuroblastoma.

Resumen

El tratamiento del neuroblastoma en estadios avanzados incluye quimioterapia, cirugía y terapia con I¹³¹-Metayodo benzilguanidina (I¹³¹-MIBG). La disfunción tiroidea se reporta entre 12 y 85% a pesar de la protección tiroidea. **Objetivo:** Identificar la frecuencia de disfunción tiroidea en casos de neuroblastoma tratados con I¹³¹-MIBG. **Pacientes y Método:** Estudio transversal. Se incluyeron todos los casos con diagnóstico de neuroblastoma que recibieron I¹³¹-MIBG en el periodo de 2002-2015, a los cuales se les realizó antropometría completa, perfil de tiroides: hormona estimulante de tiroides (TSH), Triyodotironina total y libre (T3t y T3l), tiroxina total y libre (T4t, T4l), y anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasas. **Resultados:** Se identificaron un total de 27 pacientes; once fallecieron (40%). De los 16 casos sobrevivientes, 9 (56%) presentaron disfunción tiroidea: 2 (13%) casos con hipotiroidismo subclínico y 7 (44%) casos con hipotiroidismo clínico (3 casos por retraso en el desarrollo psicomotor y 4 por desaceleración del crecimiento). Los pacientes presentaron manifestaciones

Palabras clave:
Neuroblastoma;
hipotiroidismo;
tiroides;
quimioterapia;
Metayodo
benzilguanidina

Correspondencia:
Jessie Nallely Zurita Cruz
zuritajn@hotmail.com

clínicas a los 16,1 meses (1,2-66,3 meses) de recibir el radiofármaco a una dosis acumulada de 142 mCi (96-391.5 mCi). No se logró evidenciar diferencias en la edad al diagnóstico, la edad al inicio del tratamiento con el I¹³¹-MIBG, la dosis acumulada del I¹³¹-MIBG y el tiempo transcurrido entre la dosis y el perfil tiroideo entre los casos con o sin disfunción tiroidea. **Conclusiones:** El 56% de los pacientes con neuroblastoma presentaron disfunción tiroidea. La mayoría de los casos con hipotiroidismo fueron referidos cuando los datos de disfunción tiroidea eran clínicamente evidentes. Se propone en esta población realizar perfil tiroideo semestral y valoración anual por un endocrinólogo pediatra durante los primeros 5 años posteriores al diagnóstico oncológico.

Abstract

The treatment of advanced neuroblastoma includes chemotherapy, surgery, and radiotherapy with 131-I-Metaiodobenzylguanidine (131-I-MIBG). Despite strategies to protect thyroid function, its dysfunction is reported between 12 and 85%. **Objective:** To identify the frequency of thyroid dysfunction in cases of neuroblastoma treated with 131-I-MIBG. **Patients and Method:** Cross-sectional study. We included all the cases with neuroblastoma treated with 131-I-MIBG between 2002 and 2015, with complete somatometry, and complete thyroid profile (TSH, free and total T3 and T4, and anti-thyroglobulin and antiperoxidase antibodies). **Results:** 27 patients were identified out of which eleven died (40%). Out of the 16 surviving cases, 9 (56%) presented thyroid dysfunction: 2 (13%) cases with subclinical hypothyroidism and 7 (44%) cases with clinical hypothyroidism (3 cases due to psychomotor developmental delay and 4 due to growth deceleration). The patients presented clinical manifestations at 16.1 months (1.2-66.3 months) after receiving the radiopharmaceutical at a cumulative dose of 142 mCi (96-391.5 mCi). No differences were found in the age at diagnosis, age at the start of treatment with 131-I-MIBG, the cumulative dose of 131-I-MIBG, and the time elapsed between the dose and the thyroid profile among the cases with or without thyroid dysfunction. **Conclusions:** 56% of patients with neuroblastoma had thyroid dysfunction. Most of the cases with hypothyroidism were referred when thyroid dysfunction was clinically evident. A thyroid profile should be performed every 6 months, along with an annual endocrinological evaluation during the next 5 years in these patients.

Keywords:

Neuroblastoma;
hypothyroidism;
thyroid;
chemotherapy;
Metaiodo
benzylguanidine

Introducción

El neuroblastoma, es un tumor embrionario del sistema nervioso periférico simpático que ocupa el primer lugar de los tumores sólidos extracraneales en la etapa pediátrica y que posee un comportamiento biológico y clínico muy heterogéneo¹.

La incidencia a nivel internacional es de 7 a 14 casos por un millón de niños/año², mientras que en México se reportó una incidencia de 3,8 casos por un millón de niños/año en población con seguro médico en el periodo de 1995 a 2005³. La edad de presentación en el 80% de los casos es en menores de 4 años de edad^{2,4}.

En un estudio realizado en México en el periodo de 1996 a 2001, entre los pacientes ingresados con neuroblastoma se determinó que el 70% eran estadios avanzados (III y IV) al diagnóstico inicial, con una supervivencia de 27% a 5 años⁵.

El tratamiento que se realiza para estadios avanzados es multidisciplinario, que incluye quimioterapia, cirugía, radioterapia y terapia con I¹³¹-metayodobencilguanidina (I¹³¹ MIBG)⁶. Radioisótopo que es utilizado con fines diagnósticos y terapéuticos^{6,7}.

La MIBG es un derivado de la guanetidina y es un análogo de la norepinefrina con afinidad específica por los nervios de los tejidos de la cresta neural. Las células de neuroblastoma expresan el transportador de norepinefrina. Cuando está marcado con Iodo-¹³¹, el I¹³¹-MIBG es captado por las células del neuroblastoma, añadiéndose a los esquemas de quimioterapia de inducción, consolidación y recaída^{8,9} y con tasas de respuesta para enfermedad refractaria que van desde 20% a 40%⁷.

Los efectos adversos que se han observado con la administración de este radiofármaco a corto y largo plazo son variables, incluyendo náusea, vómito¹⁰, hepatotoxicidad¹¹, mielotoxicidad, disfunción tiroidea^{12,13} y segundas neoplasias¹⁴.

La disfunción tiroidea que se ha presentado posterior al tratamiento con I¹³¹-MIBG va desde un 12% hasta un 85%, dependiendo de la serie realizada y del bloqueo transitorio de la función tiroidea^{12,15-17}. Se ha observado en múltiples estudios que, a pesar de realizar el bloqueo tiroideo con yodo estable oral, la incidencia de disfunción tiroidea es alta¹⁵.

Los pacientes con neuroblastoma tienen factores

propios de su enfermedad y de los tratamientos recibidos (quimioterapia, radioterapia, terapia con I^{131} MIBG) que les aumentan el riesgo de presentar alteración de la función tiroidea, por lo que es indispensable identificar la disfunción lo más temprano posible para realizar sustitución hormonal, y seguimiento¹⁸. Por otro lado, el riesgo de presentar una segunda neoplasia es 20% más que la población en general, y la segunda neoplasia (se reporta leucemia, cáncer tiroideo, rabdomiosarcoma o shwanoma) puede acontecer hasta 10 años después¹⁴.

Los estudios que reportan la incidencia de disfunción tiroidea en pacientes con neuroblastoma son escasos y sus resultados muy variables, por lo que el objetivo de nuestro estudio fue identificar la frecuencia de disfunción tiroidea en pacientes portadores de neuroblastoma que recibieron I^{131} -MIBG en dosis terapéutica.

Pacientes y Método

Diseño

Se realizó un estudio transversal, en un hospital pediátrico de tercer nivel durante el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2015. En la base de datos del hospital se identificaron todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de neuroblastoma, basado en el estudio histopatológico realizado al inicio del padecimiento, y que recibieron I^{131} -MIBG como parte de su tratamiento oncológico del periodo de enero de 2012 a diciembre de 2015. Se excluyeron aquellos pacientes con estudios bioquímicos incompletos o que no aceptaron participar en el estudio. Se buscó en el expediente clínico la fecha de diagnóstico, edad, antropometría inicial, estadio del neuroblastoma, dosis acumulativa de I^{131} -MIBG y estudios hormonales realizados.

En aquellos pacientes que no tuvieran perfil tiroideo después de la aplicación del I^{131} -MIBG, se les realizó exploración física completa y perfil de tiroides, durante el periodo de estudio.

Protocolo oncológico

El protocolo oncológico de tratamiento en estos pacientes fue a base de quimioterapia con ciclofosfamida y epirrubina, alternado con Cisplatino, ifosfamida y etoposido cada 3 semanas por un periodo de 12 meses. Ningún paciente recibió radioterapia de cráneo. Posterior haber completado 6 ciclos de quimioterapia, se administró dosis terapéutica de I^{131} -MIBG de 100 a 150 mCi/dosis. Dos días previo a la administración de I^{131} -MIBG se indicó al paciente por vía oral solución lugol al 1%, una gota por cada kilo de peso al día, con un máximo de 40 gotas al día, dividido en 2 dosis, el cual continuó durante 5 días después de la dosis terapéutica de I^{131} -MIBG.

Medición de niveles séricos de hormonas tiroideas

Se obtuvieron niveles séricos de hormonas tiroideas por venopunción posterior a 12 h de ayuno entre las 7 y 8 h de la mañana. Por medio de electroquimioluminiscencia (ECLIA) se midieron: hormona estimulante de tiroides (TSH), Triyodotironina total y libre (T3t y T3l) y tiroxina total y libre (T4t, T4l). Se utilizó el equipo COBAS 6000 e601 (Roche Diagnostics GmbH, Indianapolis, IN, USA) de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo para todas las mediciones fueron < 7%. Se incluyó una curva estándar en cada ensayo.

Diagnóstico determinado por el perfil hormonal

Se definió hipotiroidismo subclínico con niveles séricos elevados de TSH (entre 6 mu/ml y 9,9 mu/ml) y niveles séricos normales de hormonas tiroideas. Se definió hipotiroidismo con niveles séricos de TSH > 10 mu/ml y niveles séricos normales o bajos de hormonas tiroideas.

Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas se calcularon mediana, mínimo y máximo y para las variables cualitativas se utilizaron porcentajes y frecuencias. Se aplicó U de Mann Whitney para estimar la diferencia de las variables cuantitativas entre los pacientes con y sin disfunción tiroidea. Se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. Se utilizó el programa STATA v.12.0 para análisis estadístico.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital. Los padres firmaron el consentimiento informado y en el caso de pacientes mayores de 8 años también firmaron asentimiento informado de acuerdo a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se identificaron un total de 27 pacientes, con una mediana para la edad al diagnóstico de neuroblastoma de 8 años con un mínimo de 1 mes y máximo de 12 años 9 meses. Al momento del diagnóstico 33% tenían estadio III y 67% tenían estadio IV (tabla 1).

Con respecto a la aplicación del I^{131} -MIBG, la mediana para la edad de los pacientes que recibieron la primera dosis fue de 3,6 años (mínima de 8 meses y máximo de 13 años). Del total de los pacientes, trece (48%) recibieron una sola dosis del I^{131} -MIBG, siete (26%) recibieron dos dosis, cinco pacientes (19%) recibieron tres dosis y un paciente (4%) recibió cuatro

Tabla 1. Características generales de los pacientes con neuroblastoma que recibieron I¹³¹-MIBI

	Todos (n = 27)	Sobrevivientes (n = 16)
	Mediana (mín-máx)	
Edad al diagnóstico (años)	2,8 (0-12)	3,6 (0-12)
Sexo masculino*	10 (37%)	8 (50%)
Estadio IV del neuroblastoma*	18 (66%)	10 (62%)
Edad al tratamiento (años)	3,6 (0-12)	2,6 (0-12)
Dosis acumulada de I ¹³¹ -MIBI (mCi)	116 (84-392)	173 (84-392)
*n (%)		

dosis, con una mediana de dosis acumulada de 116 mCi (mínima de 84 y máxima de 392 mCi). De los 27 pacientes que recibieron el I¹³¹-MIBG, fallecieron once (41%) pacientes con una mediana de supervivencia de 14 meses a un seguimiento a 5 años, seis pacientes fallecieron en el primer año de diagnóstico y cinco a los tres años de seguimiento (tabla 1).

De los 16 pacientes sobrevivientes, ocho no contaban con pruebas de función tiroidea posterior a la aplicación del I¹³¹-MIBG, por lo que se citaron y tomaron estudios de laboratorio y evaluación clínica. Nueve de los 16 (56,2%) presentaron alteraciones en el perfil tiroideo, el cual fue realizado con una mediana de 16 meses posterior a la dosis de I¹³¹-MIBG, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 66 meses. La mediana de la edad al tratamiento fue de 3 años, mínima de 9 meses y máxima de 7 años. La mediana de la dosis acumulada de I¹³¹-MIBG fue de 142 mCi, mínima de 96 mCi y máxima de 392 mCi (tabla 2).

La disfunción tiroidea que se presentó en el 100% de los pacientes fue hipotiroidismo, con una mediana de TSH de 75 mU/l (mínima de 13,7 y máxima de 605). La determinación de anticuerpos anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina fue negativa en todos.

A los siete sobrevivientes eutiroideos (43,8%) se les realizó perfil tiroideo a los 40 meses (mínimo 14, máxi-

mo 100) posterior a la dosis de I¹³¹-MIBG. La mediana de la dosis acumulada fue de 216 mCi, con una mínima de 84 mCi y máxima de 223 mCi (tabla 2).

Siete de los 9 niños con disfunción tiroidea tuvieron manifestaciones clínicas antes de realizar el diagnóstico bioquímico de hipotiroidismo: tres con retraso en el desarrollo psicomotor y cuatro presentaron desaceleración del crecimiento.

Se comparó la edad al diagnóstico del neuroblastoma, la edad al inicio del tratamiento con el I¹³¹-MIBG, la dosis acumulada del I¹³¹-MIBG y el tiempo transcurrido entre la dosis y el perfil tiroideo, sin evidenciar diferencias estadísticas entre los casos con o sin disfunción tiroidea (tabla 2).

Discusión

Es nuestro estudio observamos que la mitad de los pacientes con neuroblastoma presentaron disfunción tiroidea y 19% tuvieron retraso neurológico secundario a un diagnóstico tardío del hipotiroidismo.

El MIBG no causa efecto adverso sobre la glándula tiroidea, sino el I¹³¹. I¹³¹-MIBG es excretado en casi su totalidad por orina, sin embargo, un porcentaje es metabolizado vía hepática y se forma I¹³¹ libre. En consecuencia, la tiroides también concentrará yodo radiactivo y producirá desde destrucción de los tirocitos hasta aumento en el riesgo de tumores tiroideos¹⁹. De aquí la importancia de la protección de la glándula tiroidea mediante la administración de altas dosis de yodo estable oral que condiciona el efecto de Wolff-Chaikoff^{20,21}. El efecto de Wolff-Chaikoff es un mecanismo autoregulatorio de la glándula tiroidea cuando existe un aumento brusco de la disponibilidad de yodo circulante, provocando supresión en la respuesta de las células tiroideas a la TSH, disminuyendo la síntesis de tiroglobulina, su yodación y la liberación de hormonas tiroideas²¹.

Dentro de las recomendaciones en el manejo de los pacientes con neuroblastoma que reciben I¹³¹-MIBG terapéutico, incluye administración con yodo estable

Tabla 2. Comparación de características generales entre los pacientes sobrevivientes con y sin disfunción tiroidea

	Hipotiroidismo (n = 9)	Eutiroideo (n = 7)	p
	Mediana (mín-máx)		
Edad al diagnóstico (años)	3 (1 mes -6)	9 meses (1 mes -12)	0,25
Edad al tratamiento (años)	3 (9 meses -7)	1 (9 meses-12)	0,59
Dosis acumulada de I ¹³¹ -MIBI (mCi)	142 (96-391)	216 (84-223)	0,79
Tiempo entre dosis y perfil tiroideo (meses)	16 (1-66)	40 (14-100)	0,086
Hormona estimulante de tiroides (mU/l)	75 (13,7-605)	3,2 (1,51-4,2)	-

oral, dos días antes y hasta 10 días después²²; sin embargo, nuestros pacientes solo recibieron tratamiento por 5 días, semejante a otras series de casos^{11,12,15-17,23-25}. Y a pesar de haber recibido algún tipo de protección a la glándula tiroidea, se detectó una frecuencia de disfunción tiroidea del 56%^{26,27}.

En nuestros pacientes, la media del tiempo con que se detecta el hipotiroidismo fue de 16 meses, mayor a la reportada por otros estudio¹³. Y cabe recalcar que en algunos casos el diagnóstico se hizo hasta 5 años después de recibir el I¹³¹-MIBG.

Existen otros fármacos que pueden bloquear la captación de yodo (yodo estable oral), bloquear la unión del yodo a la tiroglobulina (metimazol), disminuir la captación del yodo (levotiroxina), bloquear el transportador de yoduro de sodio (perclorato), y algunos grupos han intentado realizar el bloqueo conjugado con administración de metimazol y levotiroxina, sin embargo el riesgo de mielotoxicidad por el metimazol podría sobrepasar el beneficio¹⁵.

Si bien, el uso de múltiples medicamentos para bloquear la captación del yodo, puede mejorar la posibilidad de no desarrollar hipotiroidismo (aunque no en 100%), el uso de monoterapia, con solo yodo estable oral, pudo ser un factor determinante en la alta proporción de casos detectados en los pacientes estudiados.

La quimioterapia puede ser otro mecanismo para la disfunción tiroidea en estos pacientes. Específicamente la vincristina interfiere con el microfilamento microtubular del tirocito e inhibe la endocitosis de la tiroglobulina por las células tiroideas y la secreción de la hormona tiroidea, mientras que el cisplatino tiene un efecto citotóxico directo sobre los tirocitos²⁸. La radioterapia total corporal se ha reportado como un factor de riesgo para hipotiroidismo en pacientes con neuroblastoma que no recibieron dosis terapéutica de I¹³¹-MIBG²⁷.

Por otro lado, si bien no tenemos un perfil tiroideo antes del inicio de la quimioterapia y aplicación del I¹³¹-MIBG, todos los pacientes tenían tamiz neonatal normal, el cual incluye perfil tiroideo, con lo que podemos tener la certeza, que ninguno tenía hipotiroidismo congénito y que el hipotiroidismo adquirido fue secundario al tratamiento oncológico.

Debido a que las hormonas tiroideas tienen una función primordial para el adecuado desarrollo global y neurológico durante los primeros 2 años de vida extrauterina en el humano, su disfunción puede ocasionar detención del crecimiento y retraso mental²⁹.

De acuerdo a lo observado en esta serie de casos, nosotros recomendamos, que todo paciente con neuroblastoma debe realizarse al inicio y en forma anual

un perfil tiroideo; en caso de recibir, dosis terapéutica de I¹³¹-MIBG, el seguimiento de la función tiroidea se debe realizar en forma semestral, hasta 5 años posteriores al diagnóstico oncológico, con la finalidad de detectar en forma precoz alteraciones a este nivel.

Es importante destacar, que este tipo de pacientes, además del seguimiento para la función tiroidea, existen otras alteraciones endocrinas como deficiencia de hormona de crecimiento, hipogonadismo y diabetes, que se deben identificar en forma oportuna^{27,30}.

Limitaciones del estudio: Se requiere de un estudio prospectivo para evaluar mejor los factores implicados en el desarrollo del hipotiroidismo. El tamaño de muestra es limitado, por lo que se deben tomar con reservas. Por último, dada su naturaleza retrospectiva no se pudieron realizar mediciones seriadas del perfil tiroideo que permita reforzar asociación entre factores de riesgo y la disfunción tiroidea.

En conclusión, la frecuencia de hipotiroidismo posterior a dosis de I¹³¹-MIBG fue de 56%. No se lograron identificar todos los factores que influyen en el desarrollo de la disfunción tiroidea en niños con neuroblastoma; sin embargo, un seguimiento inadecuado puede traer consecuencias graves, como retraso neurológico. Ante esto, en los pacientes con neuroblastoma se debe realizar perfil tiroideo semestralmente y valoración anual por un endocrinólogo pediatra durante los primeros 5 años posteriores al diagnóstico oncológico.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Speleman F, Park JR HT. Neuroblastoma: A Tough Nut to Crack. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2016;35:e548-57.
- Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R CS. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369:2106-20.
- Palma V, Juárez S, González G, et al. Incidencia y tendencia del neuroblastoma en niños derechohabientes del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48(2):151-8.
- Marshall GM, Carter DR, Cheung BB, Liu T, Mateos MK, Meyerowitz JG. WWA. The prenatal origins of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:277-89.
- López E, Cerecedo F, Rivera H, et al. Neuroblastoma: factores pronósticos y sobrevida. Experiencia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y revisión de la literatura. *Gac Méd Mex*. 2003;139(3):209-14.
- Newman EA NJ. Recent biologic and genetic advances in neuroblastoma: Implications for diagnostic, risk stratification, and treatment strategies. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25:257-64.
- Parisi MT, Eslamy H, Park JR, Shulkin BL YG. ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine Theranostics in Neuroblastoma: Historical Perspectives; Practical Applications. *Semin Nucl Med*. 2016;46:184-202.
- Gaze MN, Gains JE, Walker C BJ. Optimization of molecular radiotherapy with [¹³¹I]-meta Iodobenzylguanidine for high-risk neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;57(1):66-78.
- Kraal KC, van Dalen EC, Tytgat GA VE-SB. Iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy for patients with newly diagnosed high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD010349.
- Modak S, Pandit-Taskar N, Kushner BH, et al. Transient sialoadenitis: A complication of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1271-3.
- Quach A, Ji L, Mishra V, Sznnewajs A VJ. Thyroid and Hepatic Function After High-Dose ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) Therapy for Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:191-201.
- van Santen HM, de Kraker J, van Eck BL, de Vijlder JJ VT. High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during (¹³¹I)-meta-iodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. *Cancer*. 2002;94:2081-9.
- Bhandari S, Cheung N, Kushner B, et al. Hypothyroidism After ¹³¹I-Monoclonal Antibody Treatment of Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:76-80.
- Garaventa A, Gambini C, Villavecchia G, et al. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine. *Cancer*. 2003;97:1332-8.
- Van Santen HM, de Kraker J, van Eck BLF, de Vijlder JJM VT. Improved radiation protection of the thyroid gland with thyroxine, methimazole, and potassiumiodide during diagnostic and therapeutic use of radiolabeled metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma. *Cancer*. 2003;98:389-96.
- Brans B, Monsieurs M, Laureys G, Kaufman J-M, Thierens H DR. Thyroidal uptake and radiation dose after repetitive I-¹³¹-MIBG treatments: influence of potassium iodide for thyroid blocking. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38:41-6.
- Picco P, Garaventa A, Claudiani F, Gattorno M, De Bernardi B BC. Primary hypothyroidism as a consequence of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine treatment for children with neuroblastoma. *Cancer*. 1995;76:1662-4.
- Bongers-Schokking J de MK-SS. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2005;147:768-74.
- Clement SC, van Eck-Smit BLF, van Trotsenburg ASP K, LCM, Tytgat GAM van SH. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with (¹³¹I)-metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: importance of continuous surveillance. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1833-8.
- Picco P, Garaventa A, Claudiani F, Garibaldi L BC. Primary hypothyroidism and ¹³¹I-MIBG therapy in neuroblastoma. *Lancet*. 1993;342:57.
- 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.
- Clement SC, van Rijn RR, van Eck-Smit BL, et al. Long-term efficacy of current thyroid prophylaxis and future perspectives on thyroid protection during ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(5):706-15.
- Cohen LE, Gordon JH, Popovsky EY, Gunawardene S, Duffey-Lind E, Lehmann LE DL. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: high incidence of endocrine and growth problems. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(4).
- Perwein T, Lackner H, Sovinz P, Benesch M, Schmidt S, Schwinger W UC. Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastomae. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):629-35.