

Segurança da Radioiodoterapia em Pacientes Com Carcinoma de Tireóide Com Menos de 21 Anos

artigo original

RESUMO

Avaliamos 20 pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide que receberam radioiodoterapia (dose $\geq 100\text{mCi}$) antes dos 21 anos: 10 sem metástases distantes receberam uma dose média de 145mCi e 10 com acometimento pulmonar difuso, 270mCi . Após um ano ou mais da terapia ablativa, xerostomia estava presente em dois pacientes sem complicações mais sérias, como úlceras orais ou fissuras, e a cintilografia com $^{99\text{mTcO}_4^-}$ confirmou a disfunção salivar. Um deles apresentava ceratoconjuntivite seca. O hemograma não revelou anormalidades atribuíveis à radioiodoterapia. FSH foi normal em 18 deles, e os pacientes com valores elevados haviam recebido radioiodo há pouco mais de um ano e, na repetição do exame em 6 meses, houve normalização. Os seis pacientes masculinos tinham LH e testosterona normais. Nossa avaliação não revelou sinais de fibrose pulmonar secundária ao tratamento nos 10 casos com metástases captantes neste órgão. Nossos dados sugerem que a terapia ablativa com dose de 100 a 300mCi é segura em jovens, mas complicações persistentes como disfunção salivar e conjuntivite podem ocorrer. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49/2:241-245)

Descritores: Câncer de tireóide; Radioiodo; Jovens

ABSTRACT

Safety of Radioiodine Therapy in Patients With Thyroid Carcinoma Younger Than 21 Years.

We studied 20 patients with differentiated thyroid carcinoma undergoing radioiodine therapy ($\geq 100\text{mCi}$ dose) before the age of 21: 10 patients without distant metastases received a mean dose of 145mCi and 10 with lung involvement received 270mCi . One or more years after ablative therapy, xerostomia was present in two patients but was not accompanied by more severe complications such as oral ulcers or fissures, and $^{99\text{mTcO}_4^-}$ scintigraphy confirmed salivary dysfunction. One patient showed keratoconjunctivitis sicca. Blood counts did not reveal abnormalities caused by radioiodine therapy. FSH was normal in 18 patients. Patients with elevated levels had received radioiodine just over a year ago and repetition of the exam after 6 months showed that FSH had returned to normal. The 6 male patients had normal LH and testosterone levels. Analysis did not reveal signs of pulmonary fibrosis secondary to treatment in the 10 cases with iodine-accumulating metastases in this organ. Our data suggest that ablative therapy employing a dose of 100 to 300mCi is safe in young individuals, but persistent complications such as salivary dysfunction and conjunctivitis may occur. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49/2:241-245)

Keywords: Thyroid cancer; Radioiodine; Younger

OTRATAMENTO INICIAL DO CARCINOMA diferenciado de tireóide consiste em tireoidectomia total seguida da radioiodoterapia (1,2). Em jovens, pelo fato de metástases linfonodais (3-6), invasão extratireoi-

Pedro Wesley S. Rosário
Ludmilla David Cardoso
Álvaro Luís Barroso
Eduardo L. Padrão
Leonardo Lamego Rezende
Saulo Purisch

*Departamento de Tireóide da
Clínica de Endocrinologia e
Metabologia e Serviço de Medicina
Nuclear da Santa Casa de Belo
Horizonte, MG.*

*Recebido em 15/01/04
Revisado em 12/07/04
Aceito em 08/09/04*

deana (4) e até metástases distantes (3-6) serem mais comuns na apresentação e pela maior taxa de recorrência (4,6), a radioiodoterapia é uma rotina em muitos centros (4,5). Mesmo pacientes com remanescentes tireoidianos apenas podem receber altas doses de iodo-131 (1,2,7), sabidamente necessárias para o tratamento de metástases (2,8). Doses elevadas de radioiodo aumentam os efeitos adversos (9,10): sialoadenite (9,11); conjuntivite (9,12); alterações hematológicas (13); comprometimento transitório da função testicular (14-17) e ovariana (17-19), mas infertilidade permanente é rara (17); pneumonite e fibrose pulmonar se metástases difusas e iodocaptantes (13,20-22); e possível aumento do risco de leucemia (10,23), carcinoma de bexiga (23) e cólon (10).

O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança da radioiodoterapia em altas doses ($\geq 100\text{mCi}$) antes dos 21 anos em pacientes com carcinoma de tireóide.

PACIENTES E MÉTODOS

Avaliamos 20 pacientes (14 do sexo feminino e 6 masculino) com carcinoma diferenciado de tireóide atendidos na Santa Casa de Belo Horizonte (Serviços de Medicina Nuclear e Endocrinologia) que haviam recebido radioiodoterapia em altas doses ($\geq 100\text{mCi}$) antes dos 21 anos (9 a 20 anos, média de 16,2 anos) e há mais de 1 ano (considerando a última terapia nos casos com mais de uma), para afastarmos alterações transitórias. Pesquisamos sintomas (relatados espontaneamente ou durante interrogatório médico) de disfunção salivar (xerostomia, presença de úlceras orais e fissuras), lacrimal (conjuntivite) e pulmonar (dispnéia aos esforços ou limitação da capacidade funcional por este sintoma). A propedêutica consistiu em dosagem de FSH em todos, LH e testosterona nos homens; hemograma com hematoscopia; radiografia de tórax e medida do *peak flow*. Nos casos com sintomas salivares, realizamos cintilografia com 99mTcO_4^- (24); se lacrimais, avaliação oftalmológica. Em todos os pacientes, procuramos afastar a possibilidade de doenças semelhantes às complicações da radioiodoterapia antes do tratamento, para estabelecermos a relação da terapia ablativa e possíveis complicações.

Dez pacientes haviam recebido apenas uma dose de iodo 131, com intervalo até nossa avaliação de 15 meses a 5 anos (média de 2,8 anos) e 10 receberam mais de uma dose, e nestes o intervalo entre a primeira

dose e nossa avaliação foi de 18 meses a 6,5 anos, média de 3,2 anos e 1,6 anos da última dose.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Avaliação Laboratorial

LH foi medido com kit IRMA (*immunoradiometric assay*) LH MAIAclone (*Biochem ImmunoSystems, Italy*) com sensibilidade de 0,15UI/l; coeficiente de variabilidade (CV) intra- e interensaio de 1,4 a 10% e 3,9 a 12,5%, respectivamente; e referência de 1,5 a 9,2UI/l. Para o FSH, usamos o kit IRMA FSH MAIAclone com sensibilidade de 0,25UI/l; CV intra- e interensaio de 1,2 a 3,5% e 2 a 5,4%, respectivamente; e valor de referência de 1 a 14UI/l. Já a testosterona livre foi por radioimunoensaio (DSL – 4900 ACTIVE *Free Testosterone kit, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, USA*) com sensibilidade de 0,18pg/ml; CV intra- e interensaio de 3,7 a 6,2% e 7,3 a 9,7%, respectivamente; e a faixa de normalidade variando de 8,7 a 54,7pg/ml.

RESULTADOS (tabela 1)

Pacientes sem metástases distantes receberam, em média, 145mCi, e com acometimento pulmonar bilateral difuso, 270mCi.

Xerostomia sem complicações (úlceras orais ou fissuras) estava presente em dois pacientes (referida apenas durante o interrogatório médico). A cintilografia com 99mTcO_4^- confirmou a disfunção das glândulas salivares e esta foi atribuída ao radioiodo.

Um paciente apresentava clínica de conjuntivite, diagnóstico confirmado pela avaliação oftalmológica que não identificou outra etiologia específica.

Hemograma e hematoscopia não revelaram anormalidades em 17 pacientes. Nos 3 com anemia, a etiologia foi estabelecida (ferropriva em 2 e outro era sabidamente portador de drepanocitose).

FSH estava normal em 18 pacientes (4 homens e em todas as 14 mulheres). Os 2 casos com FSH elevado haviam recebido radioiodo há pouco mais de um ano, e, na repetição do exame em 6 meses, houve normalização dos valores. Os 6 pacientes do sexo masculino tinham LH e testosterona livre normais.

Nenhum dos 10 pacientes com metástases pulmonares captantes difusas e bilaterais referiu limitação da capacidade funcional por dispnéia, o *peak flow* foi normal em todos e a radiografia de tórax não revelou sinais de fibrose pulmonar.

Tabela 1. Características dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide tratados com radioiodo e os efeitos adversos relacionados à terapia ablativa.

Sexo	Idade (anos)	Varredura pós-dose*	Dose de I131**	Efeito adverso observado***
F	20	Metástases pulmonares	200mCi	
F	20	Leito tireoidiano		
		Cervical ectópica	150mCi	
F	16	Metástases pulmonares	350mCi	
F	15	Leito tireoidiano	150mCi	
F	14	Metástases pulmonares	300mCi	
F	16	Leito tireoidiano	150mCi	
F	09	Leito tireoidiano	100mCi	
F	13	Metástases pulmonares	150mCi	
F	18	Leito tireoidiano	150mCi	Disfunção salivar
F	14	Leito tireoidiano		
		Cervical ectópica	150mCi	
F	18	Leito tireoidiano		
		Mediastinal	150mCi	
F	18	Metástases pulmonares	350mCi	
F	18	Metástases pulmonares	300mCi	
F	15	Leito tireoidiano		
		Cervical ectópica	150mCi	
M	20	Metástases pulmonares	250mCi	
M	15	Leito tireoidiano		
		Cervical ectópica	150mCi	Disfunção salivar
		Conjuntivite		
M	15	Leito tireoidiano	150mCi	
M	18	Metástases pulmonares	300mCi	FSH elevado (19UI/l) Após 6 meses: FSH 11UI/l
M	16	Metástases pulmonares	350mCi	FSH elevado (21UI/l) Após 6 meses: FSH 8,6UI/l
M	16	Metástases pulmonares	150mCi	

* Primeira varredura pós-dose.

** Dose acumulada até a avaliação por este estudo.

*** Considerando apenas os efeitos associados ao radioiodo.

DISCUSSÃO

A sialoadenite actínica é comum, pode ocorrer mesmo após a administração de doses de 100mCi de iodo-131, mas geralmente é reversível (9,11). Esta complicação é mais freqüente na ausência de metástases captantes (11) e com restos tireoidianos discretos (9), situações com maior disponibilização de radioiodo às glândulas salivares. Mais de um ano após a ablação, 10% dos nossos pacientes tinham xerostomia, mas não como queixa espontânea, e a disfunção salivar foi confirmada pela cintilografia com $^{99m}\text{TcO}_4^-$, excelente exame para este fim (24).

Apenas um caso no grupo que investigamos apresentava conjuntivite persistente mesmo após 18 meses do radioiodo. Esta complicação pouco pesquisada e relatada, mas muito incômoda, acometeu 22% dos casos em um outro estudo, na forma crônica ou recorrente (9), com alguns pacientes podendo necessitar de cirurgia desobstrutiva da via lacrimal (9,12). Pacientes

com esta complicação quase sempre apresentam disfunção salivar concomitante (9).

Um comprometimento transitório da espermatogênese com incremento do FSH (14-17), decréscimo da inibina B (14) e alteração no espermograma (15) é observado após a terapia ablativa com altas doses de iodo 131. Infertilidade permanente é possível com doses acumuladas elevadas (17). Geralmente a produção de testosterona é preservada (14-17), ainda que uma elevação do LH possa ocorrer (14). Em mulheres, um incremento do FSH e alterações menstruais reversíveis (17-19) e até mesmo infertilidade (17) e menopausa precoce (25) podem ocorrer após altas doses de radioiodo. Considerando a dose máxima absorvida pelas gônadas de 5mGy/mCi, Maxon inferiu que infertilidade permanente não ocorre em mulheres com dose de até 300mCi de iodo-131 e aconteceria em <10% dos homens com esta mesma dose (17). Com doses de 800mCi ou mais, infertilidade ocorreria em até 60% das mulheres e mais

de 90% dos homens (17). Iodo radioativo não parece aumentar o risco de malformações nos filhos destes pacientes (16,19). Como previsto, já que avaliamos os pacientes tardiamente e a dose acumulada foi baixa (em média, 207mCi), não encontramos indícios de insuficiência gonadal neste grupo. Esta dose resultou em uma radiação total absorvida pelas gônadas de aproximadamente 0,3Gy, em média (26).

Pneumonite e fibrose pulmonar podem ocorrer após a administração de altas doses de iodo 131 em pacientes com metástases difusas captantes (13,20-22). Esta complicação não ocorre quando a retenção pulmonar de iodo-131 em 48h é menor que 80mCi (20). Quando a medida da dose absorvida não for possível, recomenda-se a administração de doses <200mCi a cada tratamento (1) ou até 150mCi em intervalos de pelo menos 3 meses (27). Apesar de avaliarmos o comprometimento pulmonar através da avaliação clínica e radiológica, considerados suficientes para muitos casos (28), reconhecemos que a frequência desta complicação pode ter sido subestimada por não termos realizado exames mais sensíveis como tomografia computadorizada de alta resolução (28). Nenhum caso foi relatado na nossa pequena série, pois os pacientes receberam no máximo 200mCi por vez, o intervalo entre as doses foi, em média, de 6 meses e a dose acumulada média de 270mCi apenas.

Doses >1Ci estão associadas a um aumento do risco de morte por tumores de bexiga ou leucemia (23). O risco de câncer de cólon também é aumentado após 5 anos do tratamento com iodo 131 (10). Catorze casos de leucemia foram reportados em 2753 pacientes de 13 grandes séries (10), com uma ocorrência (0,5%) superior à esperada. Intervalos anuais (10,29), uma oferta de <2Gy no sangue (10) e dose acumulada não superior a 600-800mCi (29) tornam esta complicação pouco provável de ocorrer. Após 10 anos, nenhum caso de leucemia foi diagnosticado numa série de 1771 pacientes tratados com uma dose média acumulada de 195mCi (30). Em oposição, alterações hematológicas transitórias podem ocorrer, mas são reversíveis e não graves, com doses que resultam em radiação <2Gy no sangue (13). Nossos pacientes não apresentaram alterações hematológicas relacionadas ao radioiodo após uma radiação estimada de aproximadamente 0,3Gy no sangue (26).

Quando a medida da dose absorvida for disponível, uma retenção corporal total de iodo-131 em 48h inferior a 120mCi pode ser usada como parâmetro para prevenir as complicações mais graves da radioiodoterapia (20).

Concluimos que, na nossa casuística, o tratamento ablativo com radioiodo foi aparentemente seguro em pacientes jovens, com raras complicações, persistindo após um ano da terapia.

REFERÊNCIAS

1. Mazzaferri EL, Kloos R. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
2. Schlumberger MJ. Medical progress-papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
3. Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. Carcinoma of the thyroid in children - a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:561-8.
4. La Quaglia MP, Black T, Holcomb GW 3rd, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 2000;35:955-9; discussion 960.
5. Rybakov SJ, Komissarenko IV, Tronko ND, Kvachenyuk AN, Bogdanova TI, Kovalenko AE, et al. Thyroid cancer in children of Ukraine after the Chernobyl accident. *World J Surg* 2000;24:1446-9.
6. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW 3rd, Sklar C, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients < 21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg* 1998;227:533-41.
7. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and ¹³¹I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2000;52:765-73.
8. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:598-605.
9. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1551-4.
10. Maxon III HR, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:685-718.
11. Rosário PW, Maia FF, Barroso AL, Padrão EL, Rezende LL, Purisch S. Sialoadenite após terapia ablativa com altas doses de radioiodo no tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48:310-4.
12. Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5817-20.

13. Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. **Clin Endocrinol Metab** 1980;9:383-406.
14. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. **Eur J Nucl Med** 2000;27:503-7.
15. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. **J Nucl Med** 1994;35:1418-22.
16. Handelsman DJ, Turtle JR. Testicular damage after radioactive iodine (I-131) therapy for thyroid cancer. **Clin Endocrinol** 1983;18:465-72.
17. Maxon HR. The role of I-131 in the treatment of thyroid cancer. **Thyroid Today** 1993;16:1-9.
18. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69:186-90.
19. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognostic for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. **Postgrad Med J** 2002;78:92-3.
20. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. **Am J Roentgenol** 1962;87:171-8.
21. Maheshwari YK, Hill Jr CS, Haynie 3rd TP, Hickey RC, Samaan NA. ¹³¹I therapy in differentiated thyroid carcinoma: M.D. Anderson Hospital experience. **Cancer** 1981;47:664-71.
22. Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. **Br J Radiol** 1984;57:323-7.
23. Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. **Br J Radiol** 1986;59:45-51.
24. Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996;35:535-40.
25. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. ¹³¹I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3512-5.
26. **Society of Nuclear Medicine procedure guideline for therapy of thyroid disease with iodine-131 (sodium iodide)**. Society of Nuclear Medicine, Inc – Medical Specialty Society. 2002 Feb 10.
27. Rall JE, Alpers JB, Lewallen CG, Sonenberg M, Berman M, Rawson RW. Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. **J Clin Endocrinol Metab** 1957;17:1263-76.
28. Jindal SK, Gupta D. Algorithm for diagnosing pulmonary fibrosis in tropical countries. **Curr Opin Pulm Med** 1998;4:294-9.
29. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. **J Nucl Med** 1986;27:1519-27.
30. De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, de la Genardiere E, et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. **Br J Cancer** 1997;75:734-9.

Endereço para correspondência:

Pedro Wesley S. Rosário
Centro de Estudos e Pesquisa da
Clínica de Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)
Av. Francisco Sales 1111, 5º andar, Ala "D"
30150-221 Belo Horizonte, MG
Fax: (31) 3213-0836
E-mail: pedrorosario@globo.com