

EFEITOS DA RADIOIODOTERAPIA NAS GERAÇÕES FUTURAS DE MULHERES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREÓIDE*

Carmen Dolores Gonçalves Brandão¹, Jane Antonucci², Nilson Duarte Correa³, Rossana Corbo⁴, Mario Vaisman⁵

Resumo A radioiodoterapia tem conseguido desempenhar um papel significativo no tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide. A literatura é limitada em relação a possíveis efeitos secundários do ¹³¹I, embora o interesse tenha aumentado nesse campo. A importância de se saber mais sobre os efeitos mutagênicos da radiação em filhos de mães expostas ao ¹³¹I para tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide é devida à possibilidade de ocorrência de abortos, anormalidades genéticas e aparecimento de malignidades nas crianças. Nesta revisão da literatura vários estudos têm demonstrado a segurança desse tipo de tratamento em mulheres na idade fértil, sendo apenas aconselhadas a evitar gravidez pelo período de, pelo menos, um ano após a administração da radioiodoterapia.

Unitermos: Radioiodoterapia; Carcinoma diferenciado de tireóide; Gravidez.

Abstract *Radioiodine therapy effects on offspring of patients with differentiated thyroid carcinoma.* Radioiodine therapy has attained a significant role in the treatment of differentiated thyroid cancer. The literature addressing possible secondary effects of ¹³¹I is limited, although there has been increasingly interest in this field. A more comprehensive understanding of the mutagenic effects of radiation on the offspring of women exposed to ¹³¹I is mandatory in view of the possibility of occurrence of miscarriages, congenital abnormalities and malignancies in these children. In this review, we found that many reports on safety of this type of treatment in female patients in reproductive age recommend that pregnancy should be avoided for at least one year after therapeutic administration of radioiodine.

Key words: Radioiodine therapy; Differentiated thyroid carcinoma; Pregnancy.

INTRODUÇÃO

A terapia com radioiodo tem sido utilizada com sucesso por mais de 50 anos no tratamento do carcinoma diferenciado da tireóide⁽¹⁾. Desde 1943, quando Seidlin administrou radioiodo a um paciente com metástase do adenocarcinoma de tireóide e teve a oportunidade de acompanhar vários outros, fizeram-se importantes observações nos indivíduos tratados⁽²⁾. Uma pro-

porção alta de pacientes com câncer de tireóide é curada após tratamento apropriado com cirurgia e radioiodoterapia⁽³⁾. O controle de metástases a distância pode requerer vários cursos de tratamento com radioiodo, resultando em centenas de doses cumulativas de milicurie (mCi). Apesar de os inúmeros trabalhos demonstrarem os efeitos benéficos da terapêutica, a literatura ainda é limitada em relação a possíveis efeitos secundários⁽¹⁾.

As pacientes com câncer de tireóide recebem doses para diagnóstico que variam de 1 a 5 mCi e doses terapêuticas entre 100 e 150 mCi ou mais⁽³⁾. Nessas situações, para qualquer dose dada, a exposição à radiação do ¹³¹I para a gônada feminina pode ser maior, devido às metástases funcionantes, que podem ocasionalmente estar perto das gônadas. Pelo fato de as pacientes estarem em estado de hipotireoidismo na época da administração do ¹³¹I, o "clearance" renal do iodo diminui, resultando numa exposição do corpo inteiro e gonadal mais prolongada ao radioiodo⁽²⁻⁵⁾. As principais indicações da terapia com ¹³¹I são ablação do tecido tireoidiano residual após tireoi-

dectomia, tratamentos de recorrência local e de metástases a distância que envolvem principalmente pulmão e osso^(6,7).

Embora sua incidência venha aumentando⁽⁸⁾, o câncer de tireóide é pouco frequente, representando menos de 1% de todos os cânceres em humanos. Com predominância do sexo feminino sobre o masculino (3:1), mais da metade acomete a mulher na idade reprodutiva⁽⁹⁻¹²⁾, quando é grande a possibilidade de gravidez⁽¹⁰⁾. Estudos têm mostrado que a administração prévia de altas doses do ¹³¹I não é razão para se evitar a gravidez^(10,13,14), desde que seja respeitado um espaço de tempo de 6 a 12 meses entre a dose e a concepção.

Os tipos mais comuns dos carcinomas de tireóide são o papilífero (60% a 80%) e o folicular (10% a 20%), também chamados de carcinomas diferenciados⁽⁸⁾. A taxa de mortalidade desse tipo de carcinoma é muito baixa, e 85% a 93% dos pacientes adultos que se submeteram ao tratamento adequado encontram-se vivos dez anos após o diagnóstico inicial⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Sua incidência em crianças é mais rara ainda, sendo estimada uma em dois milhões de crianças

* Trabalho realizado nos Serviços de Endocrinologia e de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), do Hospital do Câncer I (HCI) do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HSE-RJ), Rio de Janeiro, RJ.

1. Mestre em Endocrinologia pela UFRJ.
2. Mestre em Medicina Nuclear pela UFRJ, Chefe do Serviço de Medicina Nuclear do HCI-INCA.
3. Médico Endocrinologista do Serviço de Medicina Nuclear do HSE-RJ, Médico do Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Bonsucesso.
4. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRJ, Tecnologista Senior do INCA.
5. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRJ, Pesquisador 1-A do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Endereço para correspondência: Dra. Carmen Dolores Gonçalves Brandão. Rua Joseph Zogaib, 55/203, Praia da Costa. Vila Velha, ES, 29101-270. E-mail: loloi@zaz.com.br

Recebido para publicação em 18/7/2003. Aceito, após revisão, em 1/9/2003.

por ano na Inglaterra e País de Gales⁽¹⁹⁾. Menos de 10% de todos os carcinomas papilíferos e foliculares ocorrem em grupos etários jovem e pediátrico, em idade inferior a 20 anos, e cerca de dois terços deles são do sexo feminino^(6,15).

Várias publicações têm revelado que o aparecimento do carcinoma diferenciado de tireóide em crianças geralmente se apresenta em estágio avançado^(19,20), ainda assim o prognóstico é bom⁽¹⁹⁾. Com possibilidade de morte por doença recorrente tardia, uma abordagem agressiva para minimizar essa recorrência e mortalidade torna-se justificada⁽²¹⁾. Landau *et al.*⁽¹⁹⁾ demonstraram que o uso do radioiodo em crianças, como parte inicial para ablação do tecido tireoidiano remanescente, foi associado a menor recorrência da doença. O uso do ¹³¹I para tratamento do câncer diferenciado da tireóide com metástases óssea e pulmonar prolonga a sobrevida e melhora a qualidade de vida dos pacientes⁽²²⁻²⁸⁾.

Uma preocupação em relação às crianças é quanto ao efeito da irradiação para as gônadas. Desde que o carcinoma diferenciado da tireóide possa afetar crianças e jovens em idade reprodutiva, com uma excelente expectativa de vida quando tratado apropriadamente, esses pacientes podem ser expostos a grandes doses do ¹³¹I no curso do tratamento da doença⁽²⁹⁾. A menção de que a radiação possa ser mutagênica e acometa as gônadas, podendo levar a danos genéticos em proles e suas gestações, tem aumentado a preocupação do uso do radioiodo no tratamento do carcinoma de tireóide durante a idade reprodutiva^(3,30). Efeitos genéticos do ¹³¹I foram avaliados em humanos no seguimento de gravidezes, e estudos limitados não têm demonstrado aumento de risco de infertilidade, intercorrências na gravidez e anormalidades nas crianças^(1,4,13,22,30-35).

Após a administração de 1 mCi de ¹³¹I (37 MBq) para paciente eutireoidiano, as doses liberadas para os ovários são de 1,4 mGy (0,038 mGy/MBq), e para os testículos, de 0,85 mGy (0,023 mGy/MBq)^(30,36,37). São da mesma magnitude das doses liberadas por raio-X pélvico.

A administração do ¹³¹I é estritamente proibida em mulheres grávidas. À medida que a gestação avança, ocorre diferença entre a relação de dose de radiação mãe/

feto. Esta é menor que 1 antes da 12ª semana de gestação, menor que 6 durante a 15ª à 20ª semana e menor que 2 a 4 no final da gravidez^(38,39). A habilidade da tireóide fetal em captar o iodo aparece entre a 10ª e 12ª semana de gestação: a dose liberada para a tireóide fetal varia de centenas a milhares de cGy/mCi de ¹³¹I administrado para a mãe e o pico é por volta da 20ª semana, sendo, nesse momento, de 6.500 a 12.000 cGy/mCi. No caso de administração inadvertida de mais de 15 mCi antes da 10ª semana, nenhum efeito aparente foi encontrado ao nascer, mas uma administração realizada mais tarde na gravidez resultou em hipotireoidismo ao nascimento⁽³⁸⁾. A quantidade de ¹³¹I concentrado no leite materno é de aproximadamente 25 µCi/mCi administrados para a mãe. Sendo a dose absorvida pela tireóide do recém-nato de 25 cGy/µCi, uma radiação de cerca de 550 cGy seria liberada após administração de 1 mCi para a mãe, e como o iodo radioativo é secretado no leite até aproximadamente dez semanas, isto reforça que o aleitamento é contra-indicado após a administração do ¹³¹I na mãe⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Evans *et al.*⁽⁴¹⁾ relataram três casos de mulheres jovens que foram expostas ao ¹³¹I quando grávidas. Uma recebeu 542 MBq de ¹³¹I com oito semanas de gestação. A dose fetal absorvida foi estimada em 45 mGy e o risco calculado de câncer fatal em criança na primeira década de vida por um feto exposto com cinco semanas foi de 1 em 800 (ICPR, 1991). Este valor, comparado com o risco natural de câncer fatal em crianças na Grã-Bretanha, é de 1 em 1.800, ou seja, duas vezes o valor natural. A paciente decidiu prosseguir a gravidez, dando à luz uma criança saudável. A segunda paciente recebeu 572 MBq de ¹³¹I na terceira semana de gestação e decidiu interrompê-la. A terceira recebeu 379 MBq entre a quarta e sexta semana de gestação e nasceu uma criança do sexo masculino. No sexto dia de vida a criança apresentou um quadro de hipertireoidismo, sendo tratada com Lugol[®] e carbimazol por oito semanas. Até os 13 anos de idade seu crescimento e desenvolvimento mental eram normais, embora apresentasse algumas características de retardo de crescimento intra-uterino, com fácies típica, clinodactilia e leve hemiatrofia esquerda⁽⁴¹⁾.

Há poucos relatos na literatura a respeito da fertilidade em mulheres com carcinoma diferenciado de tireóide tratadas com ¹³¹I^(13,30,33). Acometimento da gônada feminina e infertilidade pós-terapia com ¹³¹I não têm sido tão estudados quanto a gônada masculina⁽⁴²⁾. Pacini *et al.*⁽²⁹⁾ estudaram a função testicular e relataram que a gônada masculina pode ser afetada após a radioiodoterapia, particularmente com altas doses. O dano é limitado ao epitélio germinativo e pode tornar-se irreversível. Em outro trabalho, um terço dos homens tratados com ¹³¹I para câncer de tireóide apresentou azoospermia, com aumento do hormônio folículo estimulante. Na maioria dos pacientes esse efeito foi transitório, mas pode tornar-se permanente após doses múltiplas^(29,43-45). Não há diminuição da concentração de testosterona após o tratamento com ¹³¹I.

Em relação à amenorréia causada pelo uso do ¹³¹I, em um estudo retrospectivo de avaliação da dose recebida pelo ovário após radioiodoterapia para câncer de tireóide, 48 mulheres foram selecionadas, das quais 12 tiveram amenorréia temporária⁽⁵⁾. Raymond *et al.*⁽⁴⁶⁾ relataram falência ovariana temporária associada a fogachos em 18 casos de 66 mulheres portadoras de carcinoma diferenciado da tireóide tratadas com o ¹³¹I. Quinze das 18 mulheres apresentaram amenorréia temporária durante os seis primeiros meses após o uso do radioiodo. A disfunção ovariana temporária nessas mulheres pode ser devida a outros fatores como hipotireoidismo ou distúrbio do eixo hipófise-gonadal⁽⁴⁶⁾. Vini *et al.*⁽⁴⁷⁾ observaram amenorréia transitória em 8% das pacientes estudadas e distúrbios menstruais em 12%.

Sarkar *et al.*⁽³³⁾ estudaram 20 mulheres. Duas (10%) tiveram história de infertilidade após a terapia com ¹³¹I, uma delas por 14 anos e a outra por três anos e que depois engravidou. Essas pacientes tinham recebido 217 e 121 mCi de ¹³¹I, respectivamente. Uma outra teve uma criança com anomalia cardíaca congênita, que morreu logo após o nascimento, e outras três crianças saudáveis. Esse estudo não mostrou evidência de dano genético e as incidências de infertilidade, aborto, prematuridade e anomalias congênitas não foram significativamente diferentes da população geral.

Lin *et al.*⁽¹⁰⁾ estudaram 58 gravidezes em 37 mulheres, em que ocorreram 47 nascimentos, três episódios de abortos artificiais, oito abortos espontâneos, duas ameaças de abortos e três partos prematuros. Sete dessas pacientes conceberam nos seis meses após a última administração de ¹³¹I, incluindo dois casos com um mês, quatro casos com quatro meses e uma paciente com cinco meses após a terapia com radioiodo. Dessas duas que engravidaram no período de um mês após a última administração do ¹³¹I, uma teve aborto espontâneo; em contrapartida, a outra teve um parto sem intercorrência⁽¹⁰⁾. O peso ao nascer e taxas de abortos no estudo sugerem que o radioiodo não influenciou a evolução das gestações. No estudo de Balan *et al.*⁽⁹⁾, de 15 gravidezes estudadas, 13 foram normais. Uma criança nasceu com anormalidade congênita quatro anos após a radioiodoterapia de sua mãe e, depois da correção cirúrgica, teve vida normal. Outra paciente teve um natimorto como resultado de insuficiência placentária sete anos após a terapia com radioiodo. O fato de a mesma mulher, que não recebeu qualquer outro tipo de terapia, ter tido duas crianças normais um e dois anos mais tarde torna improvável a possibilidade de a radioatividade ter sido a causa do evento⁽⁹⁾. O interessante foi que uma paciente, nesse estudo, engravidou aos 37 anos de idade, cinco meses após a radioiodoterapia, e apesar do aconselhamento, deu à luz uma criança normal⁽⁹⁾. Concluíram que, embora com 23 anos de experiência e com pequeno número de mulheres que engravidaram, é recomendado que a concepção ocorra 12 meses após a terapia com ¹³¹I.

Outro estudo, feito no Royal Marsden Hospital⁽⁴⁸⁾, em 333 adultos com menos de 40 anos de idade tratados com radioiodo, não evidenciou aumento de risco em relação à população normal, de infertilidade, menopausa precoce ou malformação congênita durante 20 anos de seguimento.

Dottorini *et al.*⁽²²⁾ compararam 627 mulheres tratadas com radioiodo e 187 não tratadas. Dentre as crianças nascidas de mulheres submetidas ao tratamento com radioiodo, somente um caso de defeito do septo ventricular e um do ducto arterial permeável foram encontrados, embora malformações cardíacas sejam defeitos

congenitos mais frequentes na Europa (44,3 por 10⁴ nascimentos)^(22,49). Um aspecto curioso foi a prevalência de nascimentos de crianças do sexo masculino. Esse achado pode ter ocorrido por uma flutuação estatística devido ao pequeno número estudado. Todas as outras crianças, de ambos os grupos, tiveram boa saúde e cresceram normalmente. A taxa de fertilidade também foi comparada entre os dois grupos e foi sugerido que o uso do ¹³¹I para fim terapêutico não reduz a fertilidade das mulheres. Também foi notado que, no grupo que usou o ¹³¹I, o risco de aparecimento de tumor secundário é baixo, com perda de impacto clínico.

O seguimento de poucas centenas de crianças tratadas com ¹³¹I para hipertireoidismo não revelou nenhum aumento significativo da incidência de câncer de tireóide⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾. A dose elevada liberada para a glândula tireóide provavelmente induz à morte celular⁽⁵⁰⁾. Estudos de gravidezes e filhos de mulheres tratadas com ¹³¹I para câncer de tireóide falharam em revelar qualquer efeito significativo relacionado a esse tratamento^(13,22,30,33-35,55). O valor desta informação, entretanto, é limitado, devido ao pequeno grupo de pacientes estudadas. Schlumberger *et al.*⁽⁴⁾ observaram que, com exceção de abortos, não houve aumento de intercorrências nas gravidezes devido à exposição ao radioiodo, mesmo após doses cumulativas. Em um outro estudo, colaborativo com o Institut Gustave-Roussy, Villejuif e Universidade de Pisa, 2.471 gravidezes foram registradas em mulheres que não tinham recebido qualquer radiação externa para os ovários. A incidência de abortos foi de 13% antes de qualquer tratamento para câncer de tireóide e apresentou leve aumento após a cirurgia para câncer de tireóide, ambos antes e após o uso do ¹³¹I, mas não variou com a dose cumulativa do ¹³¹I. Abortos foram mais frequentes em mulheres tratadas com radioiodo durante o ano anterior à concepção. Uma possível explicação para esse achado é um inadequado controle do hormônio tireoidiano após a tireoidectomia⁽³⁾. Concluem que, com exceção de abortos, não há evidência de que a exposição ao radioiodo afeta o êxito de gravidezes subsequentes e suas proles. Natimorto, nascimento de pré-termo, baixo peso ao nascer,

malformação congênita e morte durante o primeiro ano de vida não foram diferentes antes e após o ¹³¹I. A incidência de doença tireoidiana e malignidades não tireoidianas foi similar em crianças nascidas antes e após a exposição de suas mães ao ¹³¹I^(3,38). Com base nesses dados, não há razão para que pacientes expostas ao radioiodo evitem engravidar. De fato, as dosagens hormonais devem ser cuidadosamente monitoradas antes da concepção e durante a gravidez, com medidas do TSH a cada dois meses⁽³⁸⁾. Esses dados estão em concordância com um grande estudo japonês envolvendo sobreviventes da bomba atômica, no qual não foram demonstrados efeitos genéticos estatisticamente significativos^(38,56-58).

No relato de Krassas⁽³⁰⁾, abortos foram mais frequentes (40%) entre dez mulheres tratadas com ¹³¹I (dose média de 109 mCi) no ano que antecedeu a concepção. Os dados apontam que o risco de um tumor secundário ou dano nas gônadas é baixo e não tem significado clínico. A fertilidade ao longo do tempo não é alterada, não sendo, portanto, contra-indicada a radioiodoterapia por essa razão. Contudo, deveria ser evitada por um ano após a exposição, para que não ocorra aumento do risco de abortos, garanta a completa eliminação do radioiodo e permita confirmação completa da remissão da doença^(13,30). Todos os autores concordam que a administração terapêutica do ¹³¹I para a mãe deve ser acompanhada por imediata cessação da amamentação nas crianças^(30,59-62).

Ayala *et al.*⁽¹⁾ analisaram a concepção após o uso da radioiodoterapia no carcinoma diferenciado de tireóide em 39 gravidezes, dentre as quais seis ocorreram durante o primeiro ano pós-radioiodo. Em três casos ocorreram anomalias: uma criança do sexo masculino nasceu com trissomia do 18 (síndrome de Edward), uma menina com anemia aplástica constitucional e um menino com displasia congênita do quadril. Nas 33 gravidezes após um ano do uso do ¹³¹I ocorreram dois abortos espontâneos e um menino com estenose ureteral. Os autores concluíram que as desordens congênitas encontradas nesse estudo não podem ser atribuídas ao uso do iodo.

Em relação à carcinogênese, no estudo de Landau *et al.*⁽¹⁹⁾ nenhum paciente desenvolveu câncer secundário, enquanto

Dottorini *et al.*⁽⁶³⁾ relataram um caso de câncer de mama e gástrico após uso do ¹³¹I na infância, mas relato de malignidade como complicação tardia da radioiodoterapia é raro⁽¹⁹⁾. Dois estudos^(64,65) que investigaram a incidência de leucemia seguida da administração do ¹³¹I em qualquer idade não encontraram evidência de aumento.

Em conclusão, apesar da indicação da radioiodoterapia para o carcinoma diferenciado de tireóide, cuidados importantes deverão ser tomados em mulheres na idade fértil. A primeira será obter dados do ciclo menstrual e do uso de contraceptivo. Se a mulher apresentar ciclos irregulares ou houver dúvidas sobre a veracidade da história, teste de gravidez deverá ser realizado e, após o uso terapêutico do ¹³¹I, aconselhamento para evitar gravidez por um período de um ano.

REFERÊNCIAS

- Ayala C, Navarro E, Rodriguez JR, Silva H, Venegas E, Astorga R. Conception after iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1998;8:1009-11.
- Siegel E. The beginnings of radioiodine therapy of metastatic thyroid carcinoma: a memoir of Samuel M. Seidlin, M.D. (1895-1955) and his celebrated patient. *Cancer Biother Radiopharm* 1999;14:71-9.
- Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Francese C, Pinchera A, Parmentier C. Outcome of pregnancy in women with thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995;18:150-1.
- Schlumberger M, Vathaire F, Ceccarelli C, *et al.* Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996;37:606-12.
- Izembart M, Chavaudra J, Aubert B, Vallée G. Retrospective evaluation of the dose received by the ovary after radioactive iodine therapy for thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1992;19:243-7.
- Salvatori M, Rufini V, Garganese MC, Di Giuda D. Radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma. *Rays* 2000;25:221-38.
- Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med* 1999;43:313-23.
- Reiners C, Farahati J. ¹³¹I therapy of thyroid cancer patients. *Q J Nucl Med* 1999;43:324-35.
- Balan KK, Critchley M. Outcome of pregnancy following treatment of well-differentiated thyroid cancer with 131 iodine. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:1021-2.
- Lin JD, Wang HS, Weng HF, Kao PF. Outcome of pregnancy after radioactive iodine treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest* 1998;21:662-7.
- Samaan NA, Maheshwari YK, Nader S, *et al.* Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1131-8.
- Lin JD, Weng HF, Huang MJ, Huang BY, Huang HS, Jeng LB. Thyroid cancer treated in Chang Gung Memorial Hospital (northern Taiwan) during the period 1979-1992: clinical presentation, pathological finding, analysis of prognostic variables, and results of treatment. *J Surg Oncol* 1994;57:252-9.
- Casara D, Rubello D, Saladini G, *et al.* Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. *Eur J Nucl Med* 1993;20:192-4.
- Balan KK, Raouf AH, Critchley M. Outcome of 249 patients attending a nuclear medicine department with well differentiated thyroid cancer; a 23 year review. *Br J Radiol* 1994;67:283-91.
- Maciel RM, Biscolla RP. Carcinoma papilífero. In: Coronho V, Petroianu A, Santana E, Pimenta L. Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2001:530-8.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
- Mazzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
- Landau D, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer* 2000;36:214-20.
- Schlumberger M, Pacini F. Prognostic factors. In: Thyroid tumors. Paris: Éditions Nucléon, 1999: 85-100.
- Schlumberger M, Pacini F. Initial treatment. In: Thyroid tumors. Paris: Éditions Nucléon, 1999: 107-31.
- Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995; 36:21-7.
- Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer* 1984;53:982-92.
- Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, *et al.* Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63: 960-7.
- Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A. Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 1982;23:561-8.
- 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.
- Nêmec J, Zamrazil V, Pohunková D, Rohling S. Radioiodine treatment of pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer. Results and prognostic factors. *Nuklearmedizin* 1979;18:86-90.
- Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordóñez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:376-80.
- Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, *et al.* Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994;35:1418-22.
- Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000;74:1063-70.
- Maxon HR III, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:685-718.
- Bushnell DL, Boles MA, Kaufman GE, Wadas MA, Barnes WE. Complications, sequela and dosimetry of iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1992;33:2214-21.
- Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976;17:460-4.
- Einhorn J, Hulten M, Lindsten J, Wicklund H, Zetterqvist P. Clinical and cytogenetic investigation in children of parents treated with radioiodine. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1972;11:193-208.
- Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol* 1986;59:45-51.
- Loevinger R, Budinger TF, Watson EE. MIRD primer for absorbed dose calculations. New York: Society of Nuclear Medicine, 1988.
- Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* 1993;39:137-41.
- Schlumberger M, Pacini MF. Hazards of medical use of iodine-131. In: Thyroid tumors. Paris: Éditions Nucléon, 1999:223-35.
- Zanzonico PB. Radiation dose to patients and relatives incident to ¹³¹I therapy. *Thyroid* 1997;7:199-204.
- Kiy Y, Marone MMS, Sapienza MT. Tratamento com radioiodo em tireóide. In: Coronho V, Petroianu A, Santana E, Pimenta L. Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2001:592-606.
- Evans PMS, Webster J, Evans WD, Bevan JS, Scanlon MF. Radioiodine treatment in unsuspected pregnancy. *Clin Endocrinol* 1998;48:281-3.
- Sweeney DC, Johnston GS. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:803-39.
- Handelsman DJ, Turtle JR. Testicular damage after radioactive iodine (I-131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;18:465-72.
- Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grünwald F, Klingmüller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:503-7.
- Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I (131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2002;56:755-8.
- Raymond JP, Izembart M, Marliac V, *et al.* Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:186-90.
- Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002;78:92-3.
- Vini L, Pratt B, Al-Saadi A, McCready VR, Hamer CL. Fertility after iodine 131 therapy for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1998;78 (Suppl. 2):16 (abstract).
- A Eurocat Working Group. Surveillance of congenital anomalies, years 1980-1986. Brussels: Eurocat Report 3, 1989.
- Schlumberger M, Cailleux A, Suarez HG, De Vathaire F. Irradiation and second cancers. The thy-

- roid as a case in point. *CR Acad Sci* 1999;322:205–13.
51. Holm LE, Hall P, Wiklund K, *et al.* Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1072–7.
52. Freitas JE, Swanson DP, Gross MD, Sisson JC. Iodine-131: optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? *J Nucl Med* 1979;20:847–50.
53. Hayek A, Chapman EM, Crawford JD. Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1970;283:949–53.
54. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (I-131) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975;292:167–71.
55. Winship T, Rosvoll RV. Cancer of the thyroid in children. *Proc Natl Cancer Conf* 1970;6:677–81.
56. Yoshimoto Y. Cancer risk among children of atomic bomb survivors. A review of RERF epidemiologic studies. *JAMA* 1990;264:596–600.
57. Schull WJ, Otake M, Neel JV. Genetic effects of the atomic bombs: a reappraisal. *Science* 1981;213:1220–7.
58. Yoshimoto Y, Neel JV, Schull WJ, *et al.* Malignant tumors during the first two decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. *Am J Hum Genet* 1990;46:1041–52.
59. Hedrick WR, Di Simone RN, Keen RL. Excretion of radioiodine in breast milk. *J Nucl Med* 1989;30:127–8.
60. Weaver JC, Kamm ML, Dobson RL. Excretion of radioiodine in human milk. *JAMA* 1960;173:872–5.
61. Dydek GJ, Blue PW. Human breast milk excretion of iodine-131 following diagnostic and therapeutic administration to a lactating patient with Graves' disease. *J Nucl Med* 1988;29: 407–10.
62. Hedrick WR, Di Simone RN, Kenn RL. Radiation dosimetry from breast milk excretion of radioiodine and pertechnetate. *J Nucl Med* 1986;27:1569–71.
63. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997;38:669–75.
64. Hall P, Boice JD Jr, Berg G, *et al.* Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet* 1992;340:1–4.
65. De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, *et al.* Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997;75:734–9.