Localizador web
Artículo 158.879

A debate: tratamiento con ^{131}I en el microcarcinoma de tiroides

DIFFERENTIATED THYROID MICROCARCINOMA AND DIFFERENTIATED LOW-RISK CARCINOMA: OBJECTIONS TO RADIOIODINE ABLATION THERAPY

Among the controversial issues in differentiated thyroid carcinoma is the indication for radioiodine ablation therapy in microcarcinoma and low-risk differentiated thyroid carcinoma. The controversy should be based on precise definitions of papillary microcarcinoma, follicular microcarcinoma and low-risk differentiated carcinoma, which we define in the present article. When the criterion of size alone is applied, 2.8% of microcarcinomas can manifest with initial distant metastases. However, most are included within the group of low-risk microcarcinomas: monofocal and unilateral, without extrathyroidal extension, invasion, metastases or encapsulation. When tumors have these characteristics and there is no history of ionizing radiotherapy in the neck, hemithyroidectomy is recommended.
In the remaining tumors, total thyroidectomy is recommended, which shows a lower rate of recurrences and metastases than lobectomy, although mortality is not reduced. With total thyroidectomy and predictive factors for low risk, ^{131}I ablation therapy is not recommended, and follow-up should include neck ultrasonography and evaluation of circulating Tg with negative anti-Tg antibodies. Ablation therapy is only useful to achieve closer monitoring of disease persistence or recurrence.
There is no scientific evidence that radioiodine therapy of microcarcinoma and low-risk differentiated thyroid carcinoma reduces mortality due to the tumor or locoregional recurrence. It may increase the risk of second primary tumors, particularly leukemias, and produce mild secondary effects in the gonads, delayed fertility planning, mild transitory dysfunction of the salivary and tear glands and transitory hematological abnormalities.
Postsurgical radioiodine therapy of microcarcinoma and low-risk differentiated thyroid carcinoma should be restricted to patients with factors predicting high risk.

Key words: Thyroid carcinoma. Microcarcinoma. Thyroidectomy. Radioiodine.

Microcarcinoma diferenciado de tiroides y carcinoma diferenciado de bajo riesgo: objeciones al tratamiento ablativo con radioyodo

FRANCO SÁNCHEZ FRANCO

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Carlos III. Madrid. España.

Entre los puntos controvertidos del tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) está la indicación de tratamiento ablativo con radioyodo en microcarcinoma y en carcinoma diferenciado de bajo riesgo. La controversia debe fundamentarse en definiciones precisas de microcarcinoma papilar, microcarcinoma folicular y carcinoma diferenciado de bajo riesgo que quedan aquí definidos. Aunque un 2,8% de los microcarcinomas, según criterio de tamaño, pueda manifestarse con metástasis a distancia iniciales, el mayor número se produce en condiciones predictivas de bajo riesgo: monofocal y unilateral, sin extensión extratiroidea, invasión ni metástasis, encapsulado. Cuando el tumor tenga esas propiedades y no haya historia de radioterapia ionizante previa en cuello, se recomienda la hemitiroidectomía.
En el resto de los tumores, se recomienda la tiroidectomía intencionalmente total, que determina menor frecuencia de recurrencia y metástasis que la lobectomía, aunque no menor mortalidad. Con tiroidectomía total y factores predictivos de bajo riesgo, no se recomendaría el tratamiento ablativo con yodo-131 y su seguimiento se realizaría con ecografía de cuello y tiroglobulina (Tg) circulante con autoanticuerpos anti-Tg negativos. El tratamiento ablativo se justificaría sólo para establecer control más preciso evolutivo referido a persistencia o recurrencia de enfermedad.
El tratamiento con radioyodo del microcarcinoma y del CDT de bajo riesgo no tiene evidencia científica de que disminuya la mortalidad específica por el tumor, ni la recurrencia locorregional. Puede aumentar el riesgo de segundos tumores primarios, particularmente de leucemias y producir algunos efectos secundarios leves en gonadas, retraso de planificación de fertilidad, leve disfunción transitoria de glándulas salivares y lagrimales y leves trastornos hematológicos transitorios.
El tratamiento posquirúrgico con radioyodo de microcarcinoma y CDT de bajo riesgo debe ser selectivo para pacientes con factores predictivos de alto riesgo.

Palabras clave: Carcinoma de tiroides. Microcarcinoma. Tiroidectomía. Radioyodo.

Correspondencia: Dr. F. Sánchez Franco.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Carlos III.
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.

Manuscrito recibido el 6-3-2006 y aceptado para su publicación el 6-3-2006.

INTRODUCCIÓN

El esfuerzo actual por uniformar las actuaciones terapéuticas en el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) mantiene todavía algunos puntos controvertidos. La controversia se fundamenta en la amplia heterogeneidad de las características clínicas de estos pacientes y la falta de datos suficientes de estudios prospectivos bien controlados que creen evidencia científica de las actuaciones terapéuticas. Un punto en cierta discusión es la indicación o recomendación de tratamiento ablativo con radioyodo en el microcarcinoma diferenciado de tiroides (MDT) y el CDT de bajo riesgo.

Para analizar con precisión esta controversia y en particular los argumentos contrarios a este tratamiento ablativo en esos pacientes de bajo riesgo, es necesario precisar las correspondientes definiciones.

DEFINICIONES

Microcarcinoma papilar

Se define como tumor con tamaño igual o menor de 1 cm de diámetro mayor en la pieza operatoria (en algunas series se ha admitido que el límite de tamaño fuese hasta 1,5 cm de diámetro mayor). Además, se exige que sea monofocal, que no haya adenopatías regionales, que no haya extensión microscópica ni macroscópica, que tenga grado histológico bien diferenciado (sin atipias nucleares marcadas, necrosis tumoral ni invasión vascular) y que sea de variantes histológicas no agresivas (células altas, insular, esclerosante, columnar o Hürthle)[1,2].

Microcarcinoma folicular

En esta definición se incluyen tumores foliculares de tamaño igual o menor de 1 cm de diámetro mayor, unifocales, mínimamente invasivos (invasión capsular y vascular) y sin metástasis locorregionales y a distancia[1,2].

Carcinoma diferenciado de bajo riesgo

Este grupo de tumores diferenciados de tiroides de bajo riesgo (estadio I) incluye a pacientes entre 15 y 45 años con tumores de hasta 4 cm de diámetro mayor, sin metástasis linfáticas, metástasis a distancia ni extensión microscópica o macroscópica.

En pacientes de menos de 15 y más de 45 años, se incluye los tumores de hasta sólo 2 cm de diámetro mayor, sin metástasis linfáticas, metástasis a distancia ni extensión microscópica o macroscópica tisular.

Esta estadificación o categorización de riesgo se basa en datos postoperatorios y puede corregirse según hallazgos del rastreo terapéutico con radioyodo cuando se realice por razones especiales. También se basa en hallazgos histológicos valorándose grado de diferenciación, según los criterios anteriormente referidos y el diagnóstico histológico que excluiría del de bajo riesgo las variantes histológicas agresivas[1-3].

PROPIEDADES CLÍNICAS DEL MICROCARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES

Hay pocos estudios dirigidos al análisis específico de los microcarcinomas de tiroides. En la serie más amplia de 281 casos[4] se incluyen tamaños desde 1 hasta 10 mm, y éste es el de mayor frecuencia (el 75% de los casos). Considerando sólo el tamaño del tumor, se encontró 8 casos (2,8%) con metástasis a distancia iniciales. La edad al diagnóstico de este pequeño grupo osciló entre 6 y 63 años, con alguna mayor frecuencia en varones que en mujeres, 6 de ellos eran tumores papilares y 2 tumores foliculares; el tamaño en este subgrupo varió entre 4 y 10 mm, 7 de ellos tenían multifocalidad y 3 de éstos, bilateralidad del tumor; los 8 tenían metástasis linfáticas regionales y metástasis a distancia, y en 5 de ellos había metástasis hepáticas, en 2 casos en cerebro y en 1 caso en huesos.

En este y otros estudios específicamente focalizados a las particularidades clínicas del microcarcinoma diferenciado de tiroides, no se han encontrado datos suficientes para diferenciar características clínicas de los microcarcinomas papilar y folicular.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Lobectomía

Puede realizarse hemitiroidectomía con o sin istmectomía cuando el tumor sea menor de 1 cm de diámetro mayor, unifocal, sin invasión capsular o vascular, de variante histológica no agresiva, sin metástasis a distancia ni invasión local y sin historia de radioterapia ionizante previa en cuello[5].

Tiroidectomía intencionalmente total

En todos los demás tumores diferenciados de tiroides de bajo riesgo (estadio I) debe realizarse tiroidectomía intencionalmente total, con resto tiroideo de menos de 2 g. Esta cirugía se realiza por cirujanos expertos sin riesgo de morbilidad, determina mayor frecuencia de ablación eficaz del tumor que la tiroidectomía subtotal o lobectomía (el 83,6 frente al 64,3%), tiene menor frecuencia de recurrencia en lóbulo opuesto, locorregional y metástasis pulmonares. No se ha demostrado, en cambio, menor mortalidad con cirugía intencionalmente total que con subtotal. La cirugía intencionalmente total también facilita el seguimiento tanto para establecer la situación de remisión como para determinar recidivas tumorales. También se puede considerar fundamento importante para evitar el tratamiento ablativo postoperatorio con radioyodo[1,5].

TRATAMIENTO ABLATIVO CON ^{131}I

El reciente consenso europeo para tratamiento de carcinoma diferenciado de tiroides ha establecido que en pacientes con microcarcinoma, según las definiciones anteriores, y en los carcinomas diferenciados de bajo riesgo no hay indicación de tratamiento ablativo con radioyodo posquirúrgico, si se ha realizado cirugía completa, si la histología es favorable y no está incluida en las variantes histológicas agresivas y si el tumor tiene grado histológico bien diferenciado y es unifocal[1].

Los requisitos anteriores para no indicar tratamiento ablativo con radioyodo se fundamentan, por tanto, en los hallazgos quirúrgicos y patológicos, no en hallazgos añadidos del rastreo terapéutico ni del diagnóstico, que no se considera necesario.

Aunque no hay datos científicos definitivos, los estudios existentes hasta la actualidad[1] confirman que este tipo de tumores tiene bajo riesgo de recidiva y de mortalidad por tumor, que además no depende de que se realice o no el tratamiento ablativo con ^{131}I.

SEGUIMIENTO DEL MICROCARCINOMA Y EL CDT DE BAJO RIESGO

La ecografía de cuello realizada por ecografista experto, con estudio sistemático de los compartimentos linfáticos de cuello y con el análisis detallado de las características de posibles nódulos linfáticos, se considera el apoyo de seguimiento morfológico más importante en este grupo de pacientes.

La cuantificación de tiroglobulina, con un análisis inmunométrico muy sensible (sensibilidad funcional < 1,0 ng/ml) normalizado para la estándar europea de referencia (CRM 457), con cuantificación negativa de anticuerpos antitiroglobulina con técnica sensible, es el mejor marcador tumoral de seguimiento, incluso con restos tiroideos de tejido normal o potenciales micrometástasis o cuando sólo se ha realizado hemitiroidectomía.

En pacientes con anticuerpos antitiroglobulina positivos puede ser útil la cuantificación de estos anticuerpos en el seguimiento, si se define una tendencia a la baja de las concentraciones.

En el grupo de sujetos tratados con lobectomía solamente, no es necesario retirar la tiroxina (T_4) para el seguimiento de los valores de tiroglobulina[1,6].

BENEFICIOS POTENCIALES DEL TRATAMIENTO DE LOS CDT CON ^{131}I

El tratamiento con radioyodo produce destrucción de restos microscópicos tumorales en carcinoma diferenciado.

La ablación con radioyodo también facilita la monitorización sensible y específica para el seguimiento del tumor, particularmente para establecer persistencia o recurrencia de enfermedad. La ablación de tiroides residual normal permite usar tiroglobulina circulante en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina y rastreo terapéutico con máxima sensibilidad para el seguimiento[7].

En pacientes con CDT de alto riesgo, el tratamiento ablativo con radioyodo reduce la mortalidad específica por CDT y también por otras causas relacionadas. En estos pacientes de alto riesgo, varios estudios han confirmado también la reducción de recurrencias en los pacientes tratados con radioyodo[8].

LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO CON ^{131}I DE LOS CDT DE BAJO RIESGO

En pacientes con CDT de bajo riesgo a los que se ha realizado cirugía total o intencionalmente total, no hay evidencia de que el tratamiento adicional con radioyodo determine beneficio en mortalidad específica ni en recurrencia locorregional. Los estudios que analizan el beneficio del tratamiento con radioyodo no hacen análisis específico de la subcategoría de bajo riesgo. Tampoco hay evidencia de que este tratamiento tenga efecto beneficioso en las metástasis a distancia en la subcategoría de bajo riesgo[9,10].

En un metaanálisis reciente[11] y en estudios sistemáticos de dosis variables de radioyodo[8] se concluye que no hay dosis establecida para el posible tratamiento con radioyodo de restos tisulares y tumorales de CDT de bajo riesgo. La necesidad de usar dosis empíricas o individualizadas y la potencialidad de usar dosis guiadas por dosimetría podrían condicionar cambios en la valoración de la efectividad de este tratamiento.

En algunos estudios se ha indicado el beneficio de tratar con radioyodo los CDT: el 69%[11,12] menos riesgo de recurrencia locorregional y el 50% menos riesgo de metástasis a distancia. Sin embargo, estos estudios no son selectivos para bajo riesgo, no son estudios de alta evidencia científica por no ser aleatorizados, adolecen de uniformidad en la definición de recurrencia, no establecen métodos uniformes de detectar recurrencias y en todos ellos el tiempo de seguimiento es corto[7].

RIESGOS DEL TRATAMIENTO ABLATIVO CON ^{131}I

El tratamiento con radioyodo en pacientes con CDT de bajo y de alto riesgo puede ser causa de algunos efectos secundarios perjudiciales, como tumores primarios secundarios, leves alteraciones de función reproductora, sialoadenitis, xerostomía y leve alteración de medula ósea[7].

Segundos tumores primarios

En pacientes tratados con radioyodo como tratamiento ablativo de CDT se han descrito tumores se-

cundarios como leucemia, carcinoma de mama *in situ,* carcinoma de riñón, melanoma, carcinoma de próstata, carcinoma de glándulas salivales y cáncer colorrectal. Se han descrito incidencias variables en distintos estudios, entre el 2,5% en seguimiento medio de 4,5 años[13] y el 7,5% en otro estudio de varones y mujeres con seguimiento de 10 años[14]. De estos tumores, la leucemia[15] es el que se ha asociado con mayor probabilidad al tratamiento con ^{131}I.

Al interpretar con rigor científico estos hallazgos hay que considerar factores de confusión, como que se diagnostiquen más tumores por mayor vigilancia médica o por asociación positiva por etiologías similares o por factor genético, lo que crea consecuencia confusa con respecto al significado clínico de relación causa-efecto entre el tratamiento y la aparición de estos tumores.

En algún estudio se ha intentado establecer relación entre riesgo de segundos tumores primarios y la dosis de radioyodo administrada para el tratamiento ablativo. Se ha indicado un 4% de aumento de riesgo por GBq ^{131}I. También se ha intentado hacer una aproximación en relación con la dosis ablativa, y se ha referido 53 tumores sólidos malignos añadidos y 3 leucemias por cada 100 mCi y 10 años[15].

No hay datos científicos que confirmen que haya riesgo de segundos tumores primarios para dosis bajas en torno a 25 mCi[8].

Gónadas y fertilidad

Se han descrito alteraciones del eje gonadal con características de leves y transitorias, amenorrea o irregularidad menstrual transitoria en el 17% de los sujetos tratados, y frecuencia de síntomas mayor en los pacientes de mayor edad. A pesar de la dificultad para establecer el riesgo de infertilidad en relación con el tratamiento de radioyodo, se ha hecho una aproximación que indica que esta complicación podría ocurrir en el 0,2% de las mujeres tratadas[16].

Se ha descrito también elevación transitoria de la folitropina (FSH) y descenso transitorio de inhibina, pero no se ha confirmado una alteración permanente en ningún caso[17,18].

Tampoco se ha demostrado riesgo de anomalías congénitas cuando el embarazo ha ocurrido después del tratamiento con radioyodo con un intervalo de más de 6 meses en varones y más de 12 meses en mujeres[16,17].

Aunque con baja evidencia científica, se ha hecho alguna aproximación para recomendar banco de semen en varones cuando la dosis acumulativa es superior a 500 mCi, en sujetos jóvenes y en pacientes con metástasis a distancia y particularmente de localización pelviana[19].

Disfunción de glándulas salivales y lagrimales

Se ha descrito sialoadenitis con frecuencias oscilantes entre el 30 y el 50% en distintos estudios[5,20,21]. En un estudio que comparó la frecuencia de síntomas clínicos con la frecuencia de hiperamilasemia superior a 200 U/l, se encontró elevación de amilasa en el 37,3% de los sujetos, mientras que la frecuencia de síntomas fue sólo del 13,2%[22]. Los síntomas más frecuentes son dolor e hinchazón bilateral, con preferencia de localización en parótidas, que ocurren de forma inmediata y transitoria y en algunos casos de forma duradera y progresiva. Son más frecuentes en mujeres, y en algún estudio se ha relacionado con la dosis de radioyodo por kg de peso[20,22].

Se han descrito casos de xerostomía crónica sin que pueda establecerse una frecuencia clara ni cuáles pueden ser los factores de riesgo implicados[22].

En los últimos años se ha publicado con mayor frecuencia obstrucción del drenaje nasolacrimal, y particularmente en sujetos con dosis acumuladas altas[23].

Otras disfunciones de glándulas salivales y lacrimales incluyen alteraciones transitorias del sabor, infecciones bucofaríngeas, caries, estomatitis y candidiasis y en alguna publicación se pretendía establecer relación con neoplasia maxilofacial[21].

Médula ósea

Los pocos estudios realizados para determinar la influencia del tratamiento con radioyodo en la médula ósea no son concluyentes.

En estudios realizados administrando radioyodo después de retirar T_4 se ha descrito disminución transitoria de recuento periférico de hematíes, plaquetas y leucocitos. Esta alteración se ha relacionado con la dosis de radioyodo administrada[5].

En otro estudio específicamente dirigido a ver el efecto en la médula del tratamiento con radioyodo administrado después de estímulo con tirotropina recombinante humana (rhTSH), no se vio efecto en las plaquetas 3 meses después de una dosis media de 200 mCi en sujetos con CDT de alto riesgo y metástasis a distancia[24].

EL TRATAMIENTO POSQUIRÚRGICO CON ^{131}I DE LOS CDT DEBE SER SELECTIVO

Todos los datos recogidos en los estudios anteriormente referidos que confirman que no hay evidencia de disminución de recurrencia en bajo riesgo, incluido microcarcinoma, que no hay evidencia de disminución de mortalidad en este subgrupo de pacientes, considerando además el costo de este tratamiento tanto por el procedimiento como por el tiempo de disminución de actividad laboral, así como las molestias que producen el hipotiroidismo, aunque sean menores con rhTSH, puede deducirse que el tratamiento posquirúrgico con radioyodo de CDT sea selectivo[1,4,7,10,11].

Condicionantes del tratamiento

La extensión inicial del tumor, la edad del paciente, la experiencia y calidad del cirujano para realizar tiroidectomía más completa y las características histo-

TABLA 1. Factores predictivos de alto riesgo en los carcinomas diferenciados del tiroides

Edad > 45 años (¿< 15?)
Tumor > 4 cm
Enfermedad bilateral
Extensión extratiroidea
Invasión (vascular y capsular/extracapsular)
Metástasis linfáticas o a distancia
Algunos tumores: *Hürthle cell, tall cell, columnar cell,* esclerosante, insular
Grado histológico poco diferenciado: atipias nucleares, necrosis tumoral, invasión vascular
Tiroglobulina aumentando (evolución)
Varón
Historia familiar de carcinoma de tiroides (?)

TABLA 2. Factores predictivos de bajo riesgo en el carcinoma diferenciado del tiroides

Edad < 45 años (¿> 15?)
Tamaño del tumor < 4 cm de diámetro mayor
Monofocal y unilateral
Sin extensión extratiroidea
Sin invasión (vascular o capsular/extracapsular en carcinoma papilar)
Sin metástasis linfáticas o a distancia
Tumor encapsulado y papilar quístico
Grado histológico bien diferenciado: sin atipias, necrosis tumoral ni invasión vascular
Buena captación de yodo por el tumor
Tiroglobulina no detectable o descendiendo (evolución)

lógicas del tumor serían condicionantes para decidir el tratamiento ablativo con radioyodo después de cirugía en pacientes con CDT de bajo riesgo.

Así el tamaño tumoral de más de 1 cm de diámetro mayor, la multifocalidad, la tiroidectomía incompleta, los malos factores pronósticos para recurrencia o mortalidad, la tiroglobulina elevada y/o con tendencia a aumentar serían factores favorables para realizar el tratamiento ablativo con radioyodo posquirúrgico[1] (tabla 1).

Otros criterios para indicación de tratamiento serían la edad mayor de 45 años, tumores en límite alto de tamaño, aunque estén incluidos en el grupo de bajo riesgo de menos de 4 cm, edad menor de 45 años, tumores con metástasis, tumores de histología agresiva (Hürthle, *tall cell,* esclerosis difusa, variante insular) y los tumores con invasión vascular o capsular/extracapsular[1,7,25].

Otros factores indicativos de mayor riesgo serían la edad menor de 15 años, el tamaño tumoral de más de 4 cm, la enfermedad bilateral, el grado histológico poco diferenciado (atipias nucleares, necrosis tumoral, invasión vascular), tiroglobulina aumentando en el seguimiento evolutivo, y se puede considerar también la situación de varón y la historia familiar de cáncer de tiroides, aunque éste sea un hecho poco frecuente[1,5].

Por el contrario, debieran considerarse factores predictivos de bajo riesgo la edad entre 15 y 45 años, el tamaño del tumor menor de 4 cm, la monofocalidad y unilateralidad, la no extensión extratiroidea, la no invasión vascular o capsular/extracapsular, la ausencia de metástasis linfáticas o a distancia, la existencia de tumor encapsulado y papilar quístico, el grado histológico bien diferenciado, la buena captación de yodo por el tumor y la tiroglobulina no detectable o descendiendo en el seguimiento evolutivo[1,5] (tabla 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Dralle H, Elisei R, Wiersinga W, and the European Thyroid Cancer Taskforce. European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 2006 [en prensa].
2. Sánchez Franco F. Directrices para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. Endocrinol Nutr. 2005;52:23-31.
3. UICC. Sobin LH, Wittekind CH, editores. TNM classification of malignant tumors. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 52-6.
4. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. Cancer. 1998;83:553-9.
5. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1447-63.
6. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. 1998;138:249-52.
7. Haugen BR. Patients with differentiated thyroid carcinoma benefit from radioiodine remnant ablation. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3665-7.
8. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89: 1666-73.
9. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83: 4195-203.
10. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg. 2002;26:879-85.
11. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. J Clin Endoxrinol Metab. 2004;89:3668-76.
12. Dragoiescu C, Hoekstra OS, Kuik DJ, Lips P, Plaizier MA, Rodrigus PT, et al. Feasibility of a randomized trial on adjuvant radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol. 2003;58:451-5.
13. Canchola AJ, Horn-Ross PL, Purdie DM. Risk of Second Primary Malignancies in Women with Papillary Thyroid Cancer. Am J Epidemiol. 2006;163:521-7.
14. Ronckers CM, McCarron P, Ron E. Thyroid cancer and multiple primary tumors in the SEER cancer registries. Int J Cancer. 2005; 117: 281-8.
15. Rubino C, De Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer. 2003;89:1638-44.
16. 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.
17. Hyer S, Vini L, O'Connell M, et al. Testicular dose and fertility in men following I (131) therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol. 2002;56:755-8.

18. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Pratt B, Harmer C. Testicular function alter radioiodine therapy for thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med. 2000;27:503-7.
19. Krassas GE, Pontikides N. Gonadal effect of radiation from 131 I in male patients with thyroid carcinoma. Arch Androl. 2005;51:171-5.
20. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. Thyroid. 2003;13:265-71.
21. Kita T, Yokoyama K, Higuchi T, Kinuya S, Taki J, Nakajima K, et al. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. Ann Nucl Med. 2004;18:345-9.
22. Rosario PW, Maia FF, Barroso A, Padrao EL, Rezende L, Purisch S. Sialoadenitis following ablative therapy with high doses of radioiodine for treatment of differentiated thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004;48:310-4.
23. Kloos RT; Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thryroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:5817-20.
24. De Keizer B, Hoekstra A, Konijnenberg MW, de Vos F, Lambert B, van Rijk PP, Bone marrow dosimetry and safety of high 131 I activities given after recombinant human thyroid-stimulating hormone to treat metastatic differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 2004;45:1549-54.
25. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. Ann Surg. 2005;242:708-15.