



Revisão

Doença da tiróide secundária a radioterapia

Joana Couto*, Ana Paula Santos e Isabel Torres

Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia FG do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 9 de novembro de 2012

Aceite a 10 de junho de 2013

On-line a 29 de outubro de 2013

Palavras-chave:

Tiróide

Radiação

Carcinoma

Hipotiroidismo

Keywords:

Thyroid

Radiation

Carcinoma

Hypothyroidism

R E S U M O

A glândula tiroideia é particularmente sensível aos efeitos da exposição a radiação e a disfunção tiroideia constitui uma consequência frequente e muitas vezes subestimada. As sequelas da irradiação tiroideia direta incluem: hipotiroidismo, tiroidite, doença de Graves, adenomas, bócio multinodular e carcinoma. O hipotiroidismo primário constitui a manifestação mais frequente dos efeitos da radiação sobre a tiroide. A sua irradiação determina um efeito carcinogénico importante nas crianças e aparentemente limitado nos adultos. Embora não seja consensual, muitos estudos verificaram que o risco de hipotiroidismo aumenta proporcionalmente à dose administrada, enquanto o risco de desenvolver uma neoplasia maligna é máximo com doses relativamente baixas, declinando a partir de doses mais elevadas. Atendendo ao longo período entre a RT e o aparecimento de lesões neoplásicas malignas, torna-se fundamental um follow-up a longo prazo dos sobreviventes de cancro na infância. Doentes submetidos a RT cervical por qualquer causa devem manter vigilância prolongada, uma vez que as consequências funcionais da RT cervical sobre a tiroide também se podem manifestar tardiamente. Uma vez que os doentes irradiados apresentam um risco elevado de desenvolver complicações subsequentes, deverá ser definido um plano de vigilância específico das mesmas e a instituição atempada de terapêutica, caso se justifique.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Radiotherapy induced thyroid disorders

A B S T R A C T

The thyroid gland is particularly sensitive to the effects of exposure to radiation and thyroid dysfunction is a frequent consequence that is often underestimated. The direct effects of thyroid irradiation include: hypothyroidism, thyroiditis, Graves' disease, adenomas, multinodular goiter and carcinoma. Primary hypothyroidism is the most common manifestation of radiation effects on thyroid gland. Thyroid's irradiation presents a significant carcinogenic effect in children but in adults it is apparently limited. Although not consensual, many studies found that the risk of hypothyroidism increases with higher doses of radiation, while the risk of developing a malignant tumor is considerable at relatively low doses, declining with very high doses. Given the long period between RT and the onset of malignant neoplastic lesions, it is essential to provide long-term follow-up for the survivors of childhood cancer. Other patients should also maintain extended surveillance because of late functional consequences of cervical RT. Since patients undergoing thyroid irradiation are at high risk of developing subsequent complications, a specific follow-up plan should be defined and therapy should be promptly provided, if appropriate.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A radioterapia (RT) é frequentemente utilizada no tratamento de neoplasias da cabeça e pescoço, sendo praticamente inevitável a exposição de estruturas e órgãos «não-alvo»¹. Tal pode ter

consequências funcionais a nível da pele, mucosas, glândulas salivares e da glândula tiroideia². Sabe-se que esta última é particularmente sensível aos efeitos da exposição a radiação e a disfunção tiroideia constitui uma consequência frequente e muitas vezes subestimada da mesma¹. As sequelas da irradiação tiroideia direta podem incluir: hipotiroidismo, tiroidite, doença de Graves, adenomas, bócio multinodular e carcinoma. O hipotiroidismo primário constitui a manifestação mais frequente da irradiação da glândula³. As consequências da irradiação da tiroide podem manifestar-se

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joanamcouthotmail.com (J. Couto).

numa fase inicial (cerca de 2 meses após tratamento) ou mais tardia^{1,4-7}, com provável impacto na qualidade de vida dos doentes.

Mecanismos de lesão

O mecanismo subjacente à disfunção tiroideia associada à RT não está esclarecido, mas será provavelmente multifatorial. A disfunção tiroideia pós-RT cervical será causada por lesão vascular, lesão celular direta e lesão da cápsula da glândula. Julga-se também que poderá estar relacionada com mecanismos imunológicos^{4,5,8}. Nos doentes submetidos a cirurgia cervical, a lesão direta da glândula e o dano vascular também poderão contribuir para a disfunção tiroideia². A aterosclerose da artéria carótida após RT também poderá ter um papel etiológico, já que pode resultar em isquemia da tiroide⁹. As alterações histológicas verificadas dependem da dose de radiação e do tempo após exposição^{3,10}. O exame histológico da glândula após exposição a radiação mostrou lesão vascular e folicular após doses de apenas 2,25 Gy⁴. Contudo, foi sugerido que os efeitos agudos serão consequência sobretudo da lesão direta do parênquima e os tardios da lesão vascular⁶. A diminuição do volume da glândula, em provável relação com os mecanismos supracitados, foi verificada em alguns estudos^{11,12}.

Tipo de alterações

Lesões neoplásicas

A radiação é um agente carcinogénico que, interagindo com o DNA, pode originar mutações. Células irradiadas também apresentam instabilidade genómica, tal como as células adjacentes não irradiadas (efeito *bystander*)¹³.

A glândula tiroideia nas crianças é particularmente sensível aos efeitos carcinogénicos da radiação e a exposição à mesma durante a infância é um dos fatores de risco estabelecidos de desenvolvimento de carcinoma da tiroide¹⁴⁻¹⁸. Tal é apoiado por estudos envolvendo os sobreviventes de bombas atômicas e doentes expostos a radiação por patologia benigna ou maligna, durante a infância, que mostraram um aumento significativo do risco de desenvolvimento de lesões tumorais^{14,19-21}.

O carcinoma da tiroide relacionado com a exposição a radiação é frequentemente precedido por adenomas, podendo também surgir simultaneamente. Estima-se que cerca de 30-50% das lesões neoplásicas diagnosticadas em doentes submetidos a RT cervical na infância correspondam a carcinomas da tiroide^{22,23}. O tipo histológico mais frequentemente associado é o carcinoma papilar, quer em doentes submetidos a RT cervical por outra neoplasia quer em vítimas do acidente de Chernobyl (70-97% dos casos)^{17,22,24}.

Os indivíduos do sexo feminino apresentam um risco de desenvolver patologia nodular da tiroide (benigna ou maligna) cerca de 2 vezes superior, após a irradiação durante a infância^{14,22,25}. Contudo, sabe-se que as mulheres têm maior incidência natural de carcinoma da tiroide. O período de latência desde a RT até ao desenvolvimento de nódulos tiroideus é de entre 5-10 anos^{22,26,27} e um tempo menor encontra-se associado a um risco de recidiva superior³. Julga-se que os carcinomas tiroideus que surgem em doentes irradiados têm um comportamento semelhante aos de doentes não irradiados^{14,28}. O estudo de Vivanco et al. avaliou a ocorrência de patologia nodular da tiroide (benigna ou maligna) em crianças com neoplasia hematológica maligna submetidas a irradiação corporal total fracionada (pré- transplante de medula óssea). A incidência cumulativa em 10 anos de patologia nodular da tiroide benigna e maligna foi de respetivamente 16% (IC 95%: 4-27) e 8% (IC 95%: 0-16)²³.

Relativamente ao desenvolvimento de lesões malignas, o estudo de Ron et al. descreve um excesso de risco relativo significativo por Gy de 7,7 (IC 95%: 2,1-28,7) e um excesso de risco absoluto de 4,4

por 10.000 pessoas/ano por Gy para os indivíduos expostos antes dos 15 anos (IC 95%: 1,9-10,1). O risco relativo aumenta aos 10-15 anos após exposição e é máximo aos 15-30 anos, declinando a partir daí, sendo ainda aparente um excesso de risco aos 40 anos após irradiação da glândula. Verificou-se um aumento significativo do risco com doses de apenas 0,1 Gy. Acima desta dose existe uma relação linear entre a dose de radiação e o risco de desenvolver carcinoma²⁶. Contudo, foi descrito que para doses superiores a 20-30 Gy (dependendo da série o risco diminui, provavelmente devido a morte celular^{25,29-31}). Nas crianças o risco é máximo quando a irradiação da tiroide ocorre antes dos 5 anos de idade³², sendo o excesso de risco muito inferior ou mesmo pouco significativo em adultos²⁶.

Em alguns estudos foi verificado que a quimioterapia não modifica o risco de desenvolvimento de lesões neoplásicas pós-RT^{24,25,29,33}. A terapêutica supressiva com tiroxina (TSH entre 0,4-0,6 mIU/ml) foi associada a uma diminuição das dimensões das lesões nodulares^{34,35}. Massimo et al. publicaram um estudo comparativo incluindo uma avaliação retrospectiva e prospetiva de doentes submetidos a RT envolvendo a região cervical. Após um seguimento mediano de 6 anos, concluiu-se haver uma menor incidência e menor dimensão de nódulos tiroideus no grupo da avaliação prospetiva, que estaria provavelmente relacionado com o tratamento mais precoce do hipotiroidismo³⁶. Um estudo realizado por Rabes et al. envolvendo 191 doentes com carcinoma papilar da tiroide (CPT) (crianças expostas a radiação ionizantes «pós- Chernobyl») verificou que os rearranjos do RET foram as alterações genéticas mais prevalentes³⁷. Foi verificado que o subtipo e as alterações moleculares «pós-Chernobyl» dependeram do tempo de latência: a maioria dos casos iniciais correspondeu a CPT com rearranjos no RET-PTC3 e mais tarde CPT com rearranjos RET-PTC1. Um pequeno número de outros rearranjos do RET foram também constatados, assim como rearranjos do BRAF^{13,38}. Contudo, o estudo de Eli-sei et al. mostrou que a prevalência de rearranjos do RET/PTC em neoplasias da tiroide de doentes irradiados não foi superior comparativamente aos doentes não irradiados³⁹.

Hipotiroidismo

O hipotiroidismo primário é a manifestação mais frequente da lesão da glândula tiroideia após RT cervical^{3,5}. A incidência de hipotiroidismo secundário a RT descrita na literatura varia consoante as séries provavelmente devido à patologia de base, história de cirurgia cervical, diferenças no seguimento, pontos de corte analíticos e às distintas técnicas e doses de radiação.

Podem ser verificados níveis elevados de TSH a partir de apenas 4 semanas após a terapêutica² e foi demonstrado que o risco de hipotiroidismo aumenta com o tempo após exposição, podendo ser diagnosticado até cerca de 24 anos depois, embora se tenha encontrado heterogeneidade entre as séries^{5,8,40-43}. Contudo, a incidência mais elevada parece ocorrer nos primeiros 2 anos após tratamento⁴⁴⁻⁴⁶. Nos doentes submetidos a RT cervical por neoplasias malignas da cabeça e pescoço (NMCP), a incidência de hipotiroidismo clínico ou subclínico, variou entre 24-67%^{2,4,12,41,47-52}. Em algumas NMCP, nomeadamente o carcinoma da nasofaringe e algumas neoplasias da base do crânio, a irradiação da hipófise poderá contribuir para o desenvolvimento da referida disfunção^{1,53}.

O estudo prospetivo de Tell et al. incluindo 269 doentes irradiados por NMCP mostrou um risco significativo de hipotiroidismo clínico (15%) e subclínico (40%) aos 3 anos após RT cervical⁴⁷. Estima-se que o risco de progressão de hipotiroidismo subclínico para clínico seja de 2-5% por ano⁵⁴.

Em relação aos doentes tratados por Linfoma de Hodgkin (LH), a incidência de hipotiroidismo parece ser superior à dos doentes que

realizaram RT por NMCP, o que poderá ser explicado por um período de seguimento superior, inerente à patologia em causa¹. Um estudo envolvendo 1.787 indivíduos com diagnóstico de LH de todas as idades mostrou um risco de hipotiroidismo (clínico ou subclínico) atingindo 47% aos 27 anos após a terapêutica. Cerca de metade deste risco foi verificado aos 5 anos pós-RT⁵⁵. Noutro estudo envolvendo sobreviventes de LH na infância, o risco de hipotiroidismo foi de 50% aos 20 anos após o diagnóstico⁴³.

Nos doentes submetidos a irradiação corporal total (transplante de medula óssea) a incidência de hipotiroidismo clínico ou subclínico estima-se que seja inferior, provavelmente relacionado com uma menor irradiação tiroideia, e na literatura revista a incidência variou entre 6,5–44%^{56–58}. O risco de hipotiroidismo em doentes submetidos a irradiação por carcinoma da mama (nos casos em que foi dirigida à região supraclavicular, com campo envolvendo a tiroide), os dados revistos não são uniformes, tendo sido encontrada maior incidência da referida disfunção nestes doentes em alguns estudos^{59–61}, não sendo confirmada por outros⁶². Alguns fatores como a terapêutica hormonal com tamoxifeno e a quimioterapia poderão influenciar a avaliação e estudos adicionais nesta área serão necessários⁶². A dose de RT administrada e o volume da glândula irradiada parecem influenciar o desenvolvimento de hipotiroidismo^{12,43,63–65}. Bhandare et al. encontraram diferenças estatisticamente significativas na sua incidência entre doses diferentes de radiação. Para doses superiores a 45 Gy a incidência foi de 27% e 39% e para dose inferiores, de 21% (aos 5 e 10 anos após RT, respetivamente). No mesmo estudo foi verificado hipotiroidismo em 23–25% dos doentes cujo volume de glândula irradiado foi superior a 85%, enquanto para volumes inferiores a 50% foi constatado em 0–10% dos casos⁶³. Outros estudos não encontram diferenças na incidência de hipotiroidismo, dependentes da dose^{66–68}. Uma meta-análise realizada por Vogelius et al. identificou 2 fatores de risco consistentemente associados ao desenvolvimento de hipotiroidismo após RT: antecedentes de cirurgia cervical e o sexo feminino. A quimioterapia não parece influenciar o risco do seu desenvolvimento⁶⁹. Outros fatores de risco identificados noutros estudos, embora com resultados mais heterogêneos entre si, incluem: raça caucasiana e realização concomitante de hemitiroidectomia e idade na altura do tratamento^{5,43,44,70}.

Outras alterações

Foram descritas em alguns estudos alterações menos frequentes, secundárias à irradiação da tiroide, sendo escassa a evidência disponível.

Num coorte de 1.791 doentes com antecedentes de LH na infância (*Childhood Cancer Survivor Study*), a incidência de hipertiroidismo foi de cerca de 5%, significativamente superior à do grupo controlo (RR, 8; P < 0,0001). O tempo médio entre o diagnóstico de LH e o desenvolvimento de hipertiroidismo foi de 8 anos (0–22 anos). A dose administrada e o tempo de latência foram ambos fatores preditivos independentes para o desenvolvimento de um quadro de hiperfunção da glândula^{30,43}.

O estudo de Hancock et al. em 1.787 doentes irradiados por LH identificou um quadro de hipertiroidismo em 34 doentes (1,9%), idêntico ao da doença de Graves em 30 doentes, apresentando uma glândula difusamente aumentada, níveis suprimidos de TSH e elevados de hormonas tiroideias, evidência de aumento da captação de iodo e presença de anticorpos antitiroideus. Dezassete destes desenvolveram oftalmopatia infiltrativa.

Neste estudo foram ainda identificados 6 casos de tiroidite, que desenvolveram sinais ligeiros e transitórios de tireotoxicose, sem dor ou aumento das dimensões da glândula, com alterações analíticas sugestivas de tireotoxicose, mas com baixa captação de iodo pela glândula. Todos estes doentes desenvolveram hipotiroidismo posteriormente³.

Outros estudos evidenciaram casos de tiroidite durante ou imediatamente após a RT, geralmente transitórios e na maioria dos casos subclínicos^{6,45}.

Lo Galbo et al. verificaram que cerca de 50% dos doentes com anticorpos antiperoxidase e antitiroglobulina doseáveis desenvolveram hipotiroidismo⁵.

Foi sugerido que nos doentes que realizaram RT por LH, a tiroidite observada pode ser causada parcialmente por alterações da regulação imunológica, uma vez que também ocorre em doentes com a mesma patologia, não irradiados⁷¹.

Na literatura revista não foi encontrada associação entre o doseamento de anticorpos antitiroideus antes da realização de RT e o desenvolvimento de alterações subsequentes.

O estudo de Bakhshandeh et al. avaliou 50 doentes durante a realização de RT cervical e verificou uma diminuição estatisticamente significativa dos níveis médios de TSH (P < 0,0001) e aumento dos níveis de T4L (P < 0,0001) e T4 total (P < 0,022) durante a mesma, a partir de doses superiores a 12 Gy. Foram ainda encontradas alterações ecográficas sugestivas de fenómenos de tiroidite⁷².

Abordagem e prevenção

Face ao já descrito, o rastreio do hipotiroidismo está indicado em todos doentes submetidos a irradiação cervical⁷³. Não existe, porém, consenso acerca da periodicidade da avaliação clínica, analítica e imagiológica destes doentes⁷⁴. Há autores que defendem que a função tiroideia deverá ser avaliada antes da terapêutica, 4–6 semanas após e posteriormente em intervalos de 3–6 meses, durante pelo menos 5 anos². Garcia-Serra et al. sugerem avaliação da tireotropina a cada 6 meses durante os primeiros 5 anos e anualmente após⁷⁵. O estudo de Crom et al. envolveu a avaliação ecográfica tiroideia em 96 sobreviventes de doença oncológica em idade pediátrica submetidos a RT cervical (idade mediana 8,9 anos) e mostrou alterações da tiroide detetada ecograficamente em 44% dos doentes, que incluíam: heterogeneidade da glândula, cistos e nódulos (23%). É sugerida a sua realização cerca de um ano após o tratamento e depois periodicamente a cada 2–3 anos⁷⁶. Contudo, deverá ser tido em consideração que algumas alterações «benignas» serão observadas, o que pode conduzir a exames e procedimentos por vezes desnecessários⁷⁷. Apesar da ecografia constituir uma ferramenta importante para o diagnóstico de patologia tiroideia, alguns autores referem que por ser um método muito sensível, mas pouco específico, pode identificar alterações de significado clínico incerto pelo que o papel da avaliação ecográfica periódica ainda não se encontra esclarecido¹. Nos doentes com história de irradiação tiroideia na infância deve ser considerada CA de lesões infracentimétricas, segundo as recomendações da *American Thyroid Association*⁷⁸. A avaliação citológica poder ser dificultada pela presença de atipia induzida pela radiação¹⁰. A indicação para terapêutica de substituição também não é consensual, tendo sido sugerido o seu início em casos de hipotiroidismo clínico ou hipotiroidismo subclínico associado a sintomas, eventualmente atribuíveis a disfunção tiroideia². Outros autores recomendam o tratamento em doentes com valores de TSH superiores a 4,5 mIU/L⁷⁵. Ozawa et al. sugerem o início de terapêutica nos doentes com hipotiroidismo subclínico, particularmente naqueles com valores mais elevados de TSH⁴⁹. O tratamento supressivo com levotiroxina durante a RT em crianças mostrou ter efeito protetor relativamente ao hipotiroidismo primário³⁶, mas serão necessários mais estudos que o comprovem. Quanto à prevenção da disfunção tiroideia, será importante, nos doentes submetidos a cirurgia cervical não tiroideia, a preservação da integridade das estruturas vasculares que irrigam a glândula e a realização de lobectomia apenas quando

estritamente indicado⁷⁹. Várias modalidades e técnicas de RT foram utilizadas no sentido de diminuir a irradiação tiroideia, como barreiras físicas de proteção, RT hiperfracionada e RT com intensidade modulada, contudo, existem ainda poucos estudos que demonstrem a sua eficácia^{42,68,80}.

Conclusão

A toxicidade tiroideia constitui uma consequência frequente e muitas vezes subestimada da irradiação cervical.

A irradiação da tiroide encontra-se associada a um efeito carcinogénico importante nas crianças e aparentemente limitado nos adultos²².

Embora não seja consensual, muitos estudos verificaram que o risco de hipotireoidismo aumenta proporcionalmente à dose administrada, enquanto o risco de desenvolver uma neoplasia maligna é significativo com doses relativamente baixas, declinando a partir de doses mais elevadas.

Atendendo ao longo período entre a RT e o aparecimento de lesões neoplásicas malignas, torna-se fundamental um seguimento a longo prazo dos sobreviventes de cancro na infância, submetidas à referida terapêutica²⁴.

Também outros doentes devem manter vigilância prolongada, uma vez que as consequências funcionais da RT cervical sobre a tiroide também se podem manifestar tardiamente.

Uma vez que os doentes submetidos a irradiação tiroideia apresentam um risco elevado de desenvolver complicações subsequentes, deverá ser definido um plano de vigilância específico das mesmas e a instituição atempada de terapêutica, caso se justifique.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev.* 2004;30:369–84.
- Miller MC, Agrawal A. Hypothyroidism in postradiation head and neck cancer patients: Incidence, complications, and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17:111–5.
- Hancock SL, McDougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1165–70.
- Turner SL, Tiver KW, Boyages SC. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;31:279–83.
- Lo Galbo AM, de Bree R, Kuik DJ, Lips PT, Mary B, von Blomberg E, et al. The prevalence of hypothyroidism after treatment for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas: Are autoantibodies of influence? *Acta Otolaryngol.* 2007;127:312–7.
- Nishiyama K, Kozuka T, Higashihara T, Miyauchi K, Okagawa K. Acute radiation thyroiditis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36:1221–4.
- Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2011;99:1–5. Apr.
- Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Eng J Med.* 1991;325:599–605.
- Feehs RS, McQuirt WT, Bond MG. Irradiation: A significant factor for carotid atherosclerosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:1135–7.
- Carr RF, Livolsi VA. Morphologic changes in the thyroid after irradiation for Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1989;64:825–9.
- Miller-Thomas MM, Kumar AJ, Sellin RV, Azimpoor S, Ang KK. The shrinking thyroid: How does thyroid size change following radiation therapy for laryngeal cancer? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:613–6.
- Lin Z, Wu VW, Lin J, Feng H, Chen L. A longitudinal study on the radiation-induced thyroid gland changes after external beam radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Thyroid.* 2011;21:19–23.
- Williams D. Radiation carcinogenesis: Lessons from Chernobyl. *Oncogene.* 2008;27:S9–18.
- Rubino C, Cailleux AF, de Vathaire F, Schlumberger M. Thyroid cancer after radiation exposure. *Eur J Cancer.* 2002;645–7.
- Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:292–306.
- dal Maso L, Bosetti C, la Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: An epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control.* 2009;20:75–86.
- Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: A review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev.* 2010;31:756–73.
- Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de González A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23:244–50.
- Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S. 15 years after Chernobyl: New evidence of thyroid cancer. *Lancet.* 2001;358:1965–6.
- Cardis E, Howe G, Ron E, Bebesko V, Bogdanova T, Bouville A, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot.* 2006;26:127–40.
- Schlumberger M, Cailleux AF, Suarez HG, de Vathaire F. Irradiation and second cancers. The thyroid as a case in point. *C R Acad Sci III.* 1999;322:205–13.
- Vivanco M, Dalle JH, Alberti C, Lescoeur B, Yakoubian K, Carel JC, et al. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:225–33.
- Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): A nested case-control study. *Lancet.* 2005;365:2014–23.
- Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: An update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res.* 2010;174:741–52.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995;141:259–77.
- Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res.* 1992;131:98–111.
- Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1:82–91.
- Gray LH. 18th Annual Symposium on Experimental Cancer Research 1964. Williams and Wilkins; Baltimore, MD: 1965. Radiation biology and cancer. 1965:7–25.
- Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: Results from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res.* 2010;174:840–50.
- Massimino M, Gandola L, Mattavelli F, Pizzi N, Seregini E, Pallotti F, et al. Radiation-induced thyroid changes: A retrospective and a prospective view. *Eur J Cancer.* 2009;45:2546–51.
- Inskip PD. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. *Med Ped Oncol.* 2001;36:568–73.
- Tucker MA, Jones PH, Boice Jr JD, Robison LL, Stone BJ, Stovall M, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res.* 1991;51:2885–8.
- Wemeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4928–34.
- Koc M, Ersoz HO, Akpınar I, Gogas-Yavuz D, Deyneli O, Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: A crossover placebo-controlled trial. *Clinical Endocrinology.* 2002;57:621–8.
- Massimino M, Gandola L, Collini P, Seregini E, Marchianò A, Serra A, et al. Thyroid-stimulating hormone suppression for protection against hypothyroidism due to craniospinal irradiation for childhood medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:404–10.
- Rabes HM. Gene rearrangements in radiation-induced thyroid carcinogenesis. *Med Pediatr Oncol.* 2001;36:574–82.
- Dinets A, Hulchiy M, Sofiadis A, Ghaderi M, Höög A, Larsson C, et al. Clinical, genetic, and immunohistochemical characterization of 70 Ukrainian adult cases with post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:1049–60.
- Elisei R, Romei C, Viorntsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: Studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3211–6.
- Aich RK, Ranjan DA, Pal S, Naha BL, Amitabh R. Iatrogenic hypothyroidism: A consequence of external beam radiotherapy to the head & neck malignancies. *J Cancer Res Ther.* 2005;1:142–6.
- Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: A frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001;92:2892–7.
- Colevas AD, Read R, Thornhill J, Adak S, Tishler R, Busse P, et al. Hypothyroidism after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2001;51:599–604.
- Sklar C, Whittton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3227–32.
- Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:211–7.
- Nishiyama K, Tanaka E, Tarui Y, Miyauchi K, Okagawa K. A prospective analysis of subacute thyroid dysfunction after neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34:439–44.
- Aich RK, Ranjan DA, Pal S, Naha BL, Amitabh R. Iatrogenic hypothyroidism: A consequence of external beam radiotherapy to the head & neck malignancies. *J Cancer Res Ther.* 2005;1:142–6.

46. Tell R, Sjodin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:303–8.
47. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Viraniemi JA, Johansson RT, Simonen PM, Terävä MT, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiation Oncol.* 2000;57:97–101.
48. Ozawa H, Saitou H, Mizutari K, Takata Y, Ogawa K. Hypothyroidism after radiotherapy for patients with head and neck cancer. *Am J Otolaryngol.* 2007;28:46–9.
49. Kumar S, Moorthy R, Dhanasekar G, Thompson S, Griffiths H. The incidence of thyroid dysfunction following radiotherapy for early stage carcinoma of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:1519–22.
50. Koc M, Capoglu I. Thyroid dysfunction in patients treated with radiotherapy for neck. *Am J Clin Oncol.* 2009;32:150–3.
51. Tami TA, Gomez P, Parker GS, Gupta MB, Frassica DA. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol.* 1992;13:357–62.
52. Lam KSL, Tse VKC, Wang C, Yeung RT, Ho JH. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function – a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med.* 1991;78:165–76.
53. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43:55–68.
54. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325:599–605.
55. Thomas O, Mahé M, Campion L, Bourdin S, Milpied N, Brunet G, et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:125–31.
56. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficits after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child.* 1992;67:1107–10.
57. Sklar CA, Kim TH, Ramsay NKC. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am J Med.* 1982;73:688–94.
58. Bruning P, Bonfrer J, de Jong-Bakker M, Nooyen W, Burgers M. Primary hypothyroidism in breast cancer patients with irradiated supraclavicular lymph nodes. *Br J Cancer.* 1985;51:659–63.
59. Joensuu H, Vlikeri J. Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer. *Acta Radiol Oncol.* 1986;25:167–70.
60. Reinertsen KV, Cvancarova M, Wist E, Bjørø T, Dahl AA, Danielsen T, et al. Thyroid function in women after multimodal treatment for breast cancer stage II/III: Comparison with controls from a population sample. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:764–70.
61. Smith GL, Smith BD, Giordano SH, Shih YC, Woodward WA, Strom EA, et al. Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation. *Cancer.* 2008;112:1371–9.
62. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1131–9.
63. Kuten A, Lubochitski R, Fishman G, Dale J, Stein ME. Postradiotherapy hypothyroidism: Radiation dose response and chemotherapeutic radiosensitization at less than 40 Gy. *J Surg Oncol.* 1996;61:281–3.
64. Demirkaya M, Sevinir B, Sağlam H, Özkan L, Akacı O. Thyroid functions in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3:89–94.
65. Diaz R, Jaboin JJ, Morales-Paliza M, Koehler E, Phillips JG, Stinson S, et al. Hypothyroidism as a consequence of intensity-modulated radiotherapy with concurrent taxane-based chemotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:468–76.
66. Norris AA, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Hypothyroidism when the thyroid is included only in the low neck field during head and neck radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2006;29:442–5.
67. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, D'Onofrio A, Piazzi V, Rondi E, et al. Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: A retrospective analysis of seventy-three patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:144–50.
68. Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo MV, Petersen PM, Specht L. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: A literature-based meta-analysis. *Cancer.* 2011;117:5250–60.
69. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. *Cancer.* 1981;47:2704–11.
70. Illés A, Bíró E, Miltényi Z, Keresztes K, Váróczy L, András C, et al. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol.* 2003;109:11–7.
71. Bakhshandeh M, Hashemi B, Mahdavi SR, Nikoofar A, Edraki HR, Kazemnejad A. Evaluation of thyroid disorders during head-and-neck radiotherapy by using functional analysis and ultrasonography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:198–203.
72. Weetman AP. Fortnightly review: Hypothyroidism: Screening and subclinical disease. *BMJ.* 1997;314:1175–81.
73. lo Galbo AM, de Bree R, Lips P, Leemans CR. Detecting hypothyroidism after treatment for laryngeal or hypopharyngeal carcinomas: A nationwide survey in The Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:713–8.
74. Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, Mazzaferri E, Mendenhall WM. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:255–8.
75. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG, Greenwald CA, Sharp GB, Hudson MH. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood survivors. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28:15–21.
76. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: A review. *Hum Reprod Update.* 2012;18:12–28.
77. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–214. N.
78. Brennan JA, Meyers AD, Jafek BW. The intraoperative management of the thyroid gland during laryngectomy. *Laryngoscope.* 1991;101:929–34.
79. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer.* 1984;53:878–83.
80. Ricardi U, Corrias A, Einaudi S, Genitori L, Sandri A, di Montezemolo LC, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: A comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated craniospinal radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2001;50:1287–94.