



## 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»<sup>1</sup>. Tal pode ter

consequências funcionais a nível da pele, mucosas, glândulas salivares e da glândula tiroideia<sup>2</sup>. 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 mesma<sup>1</sup>. 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 glândula<sup>3</sup>. As consequências da irradiação da tiroide podem manifestar-se

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [joanamcouthotmail.com](mailto:joanamcouthotmail.com) (J. Couto).

numa fase inicial (cerca de 2 meses após tratamento) ou mais tardia<sup>1,4-7</sup>, 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<sup>4,5,8</sup>. Nos doentes submetidos a cirurgia cervical, a lesão direta da glândula e o dano vascular também poderão contribuir para a disfunção tiroideia<sup>2</sup>. A aterosclerose da artéria carótida após RT também poderá ter um papel etiológico, já que pode resultar em isquemia da tiroide<sup>9</sup>. As alterações histológicas verificadas dependem da dose de radiação e do tempo após exposição<sup>3,10</sup>. O exame histológico da glândula após exposição a radiação mostrou lesão vascular e folicular após doses de apenas 2,25 Gy<sup>4</sup>. Contudo, foi sugerido que os efeitos agudos serão consequência sobretudo da lesão direta do parênquima e os tardios da lesão vascular<sup>6</sup>. A diminuição do volume da glândula, em provável relação com os mecanismos supracitados, foi verificada em alguns estudos<sup>11,12</sup>.

### 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*)<sup>13</sup>.

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 tiroide<sup>14-18</sup>. Tal é apoiado por estudos envolvendo os sobreviventes de bombas atómicas 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<sup>14,19-21</sup>.

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<sup>22,23</sup>. 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)<sup>17,22,24</sup>.

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<sup>14,22,25</sup>. 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<sup>22,26,27</sup> e um tempo menor encontra-se associado a um risco de recidiva superior<sup>3</sup>. Julga-se que os carcinomas tiroideus que surgem em doentes irradiados têm um comportamento semelhante aos de doentes não irradiados<sup>14,28</sup>. 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)<sup>23</sup>.

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 carcinoma<sup>26</sup>. Contudo, foi descrito que para doses superiores a 20-30 Gy (dependendo da série o risco diminui, provavelmente devido a morte celular<sup>25,29-31</sup>). Nas crianças o risco é máximo quando a irradiação da tiroide ocorre antes dos 5 anos de idade<sup>32</sup>, sendo o excesso de risco muito inferior ou mesmo pouco significativo em adultos<sup>26</sup>.

Em alguns estudos foi verificado que a quimioterapia não modifica o risco de desenvolvimento de lesões neoplásicas pós-RT<sup>24,25,29,33</sup>. A terapêutica supressiva com tiroxina (TSH entre 0,4-0,6 mIU/ml) foi associada a uma diminuição das dimensões das lesões nodulares<sup>34,35</sup>. 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 hipotiroidismo<sup>36</sup>. 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 prevalentes<sup>37</sup>. 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<sup>13,38</sup>. 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 irradiados<sup>39</sup>.

### Hipotiroidismo

O hipotiroidismo primário é a manifestação mais frequente da lesão da glândula tiroideia após RT cervical<sup>3,5</sup>. 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 terapêutica<sup>2</sup> 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<sup>5,8,40-43</sup>. Contudo, a incidência mais elevada parece ocorrer nos primeiros 2 anos após tratamento<sup>44-46</sup>. 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%<sup>2,4,12,41,47-52</sup>. 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<sup>1,53</sup>.

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 cervical<sup>47</sup>. Estima-se que o risco de progressão de hipotiroidismo subclínico para clínico seja de 2-5% por ano<sup>54</sup>.

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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3278476>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3278476>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)