

Università degli Studi di Genova  
Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia



Stratificazione prognostica e gestione in day hospital  
della terapia ablativa con radioiodio in pazienti con  
carcinoma tiroideo differenziato

Relatrice: Prof.ssa Silvia Daniela Morbelli

Correlatore: Dott. Stefano Raffa

Candidata: Emanuela Lanari

Matricola 4042479

Anno accademico

2019/2020

## Abstract

1. Il carcinoma tiroideo	
1.1. Epidemiologia.....	6
1.2. Fattori di rischio ed eziologia.....	9
1.3. Clinica e diagnosi.....	12
1.3.1. Il nodulo tiroideo.....	12
1.3.2. Linee guida ATA.....	14
1.3.3. Caratteristiche ecografiche.....	17
1.3.3.1 Aspetti ecografici dei carcinomi differenziati.....	18
1.3.3.2 Selezione dei noduli tiroidei da inviare a valutazione citologica.....	19
1.3.4. L'esame citologico.....	24
1.3.4.1 La classificazione citologica.....	25
1.4. Stadiazione.....	27
1.5. La chirurgia: scopo, programmazione dell'intervento....	29
1.6. Stratificazione del rischio di recidiva.....	32
1.7. Il radioiodio nella terapia ablativa e adiuvante.....	34

Introduzione allo studio sperimentale: il trattamento con <sup>131</sup> I.....	36
Diagnostica pretrattamento.....	36
Preparazione del paziente.....	38
La terapia.....	41
Post-terapia e follow up.....	43
2. Studio sperimentale.....	46
2.1 Scopo dello studio.....	47
2.2 Materiali e metodi.....	48
2.3 Analisi statistica.....	53
2.3 Risultati e discussione.....	54
2.4 Conclusioni.....	56
3. Bibliografia.....	57
4. Ringraziamenti	

## *Abstract*

Le linee guida del 2015 della American Thyroid Association hanno ridefinito il ruolo del radioiodio in un algoritmo di trattamento. Una terapia con basse dosi di radioiodio, intesa come una somministrazione di 1110-1850 MBq di  $^{131}\text{I}$ , può essere applicata a pazienti a rischio basso/intermedio. Nel 2018 un documento coinvolgente sei comunità scientifiche italiane finalizzato al trattamento di pazienti con carcinoma tiroideo ha confermato questa raccomandazione d'uso per i pazienti di rischio basso/intermedio. La somministrazione di dosi "basse" potrebbe ridurre le prescrizioni dei pazienti in termini radioprotezionistici consentendo la somministrazione della terapia in regime di ricovero protetto in day hospital (DH, senza necessità di ricovero ordinario).

Questo contributo riporta i dati raccolti tra dicembre 2014 e luglio 2020 al fine di verificare la fattibilità del trattamento ablativo con basse dosi di  $^{131}\text{I}$  in regime di DH.

Sono stati reclutati 64 pazienti (16 M; 48 F; 22-78 aa) con carcinoma tiroideo differenziato a rischio basso e intermedio e trattati secondo linee guida ATA (2015). In prima giornata è stata somministrata una dose traccia (3 MBq) insieme ad una prima dose di rhTSH (TSH ricombinante, ripetuta in seconda giornata).

La captazione tiroidea e l'assorbimento totale corporeo sono stati misurati con una sonda a ioduro di sodio (NaI) da cui sono state stimate la captazione ottenuta a  $t=0$  (correlata al tessuto residuo tumorale) e la curva di ritenzione radiofarmaceutica totale corporea, fornendo indicazioni utili a prevedere il tempo di dimissione dopo la terapia ablativa.

Una dose terapeutica di  $^{131}\text{I}$  è stata somministrata in terza giornata (1110-1850 MBq), misurando in regime di DH la radioattività del paziente; queste misurazioni sono risultate entro 8 ore corrispondenti alle raccomandazioni nazionali per la dimissibilità del paziente dal regime di ricovero protetto (valore soglia  $<30 \mu\text{Sv/h}$ ).

La nostra esperienza ha dunque confermato la fattibilità del trattamento in day hospital con radioiodio a basse dosi per pazienti con carcinoma differenziato della tiroide di rischio basso/intermedio, riducendo i costi clinici e, potenzialmente, migliorando l'impatto sulla qualità della vita del paziente.

# Il carcinoma tiroideo.

## 1.1. Epidemiologia

In Italia, nel 2016, si stima che siano stati diagnosticati circa 15.300 nuovi casi di carcinoma della tiroide (circa il 4% di tutti i nuovi casi di neoplasie maligne) di cui circa il 75% nel sesso femminile (in linea con il trend europeo, come evidenziato nell'immagine sottostante).

(1)

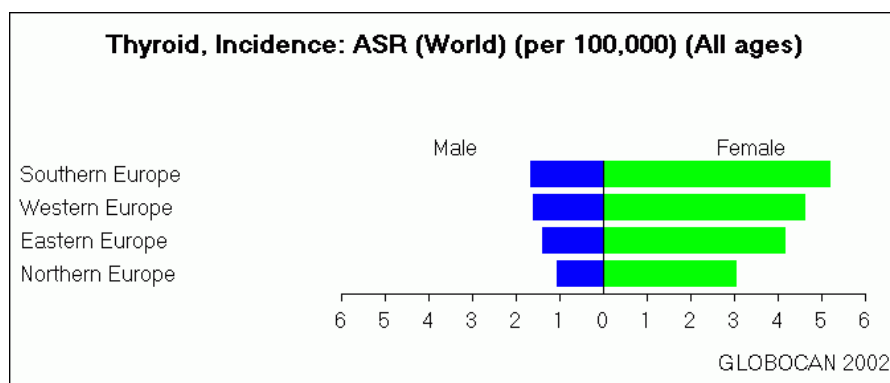


Grafico 1. Incidenza del carcinoma della tiroide in Europa. In evidenza la maggior frequenza nel sesso femminile, con un rapporto di circa 3:1. [startoncology.net]

Il carcinoma della tiroide è la più frequente neoplasia del sistema endocrino (90% dei casi) e rappresenta circa il 3.8% di tutte le neoplasie. Nella fascia d'età compresa tra gli 0 e i 49 anni rappresenta per incidenza la seconda neoplasia più frequente nel sesso femminile. (1) (2)

I carcinomi differenziati tiroidei (CDT), che comprendono carcinomi tiroidei papillari e follicolari, rappresentano la maggioranza di tutti i tumori tiroidei (90%). (3)

Sottotipi meno comuni sono rappresentati invece dal carcinoma midollare della tiroide (CMT) e dall'anaplastico, notevolmente più aggressivi.

L'incidenza del carcinoma della tiroide si mostra in aumento, probabilmente come conseguenza di un uso più frequente di strumenti diagnostici come l'ecografia e la FNA (fine-needle aspiration); inoltre il 49% dell'incremento dell'incidenza è rappresentato da tumori del diametro massimo inferiore a 1 cm e l'87% consiste in tumori con diametro inferiore ai 2 cm, soprattutto dell'istotipo papillare; questa ultima considerazione spiega perché la mortalità per carcinoma tiroideo non ha mostrato parallelo incremento, data la prognosi nettamente più favorevole di suddetto istotipo. (1) (4)

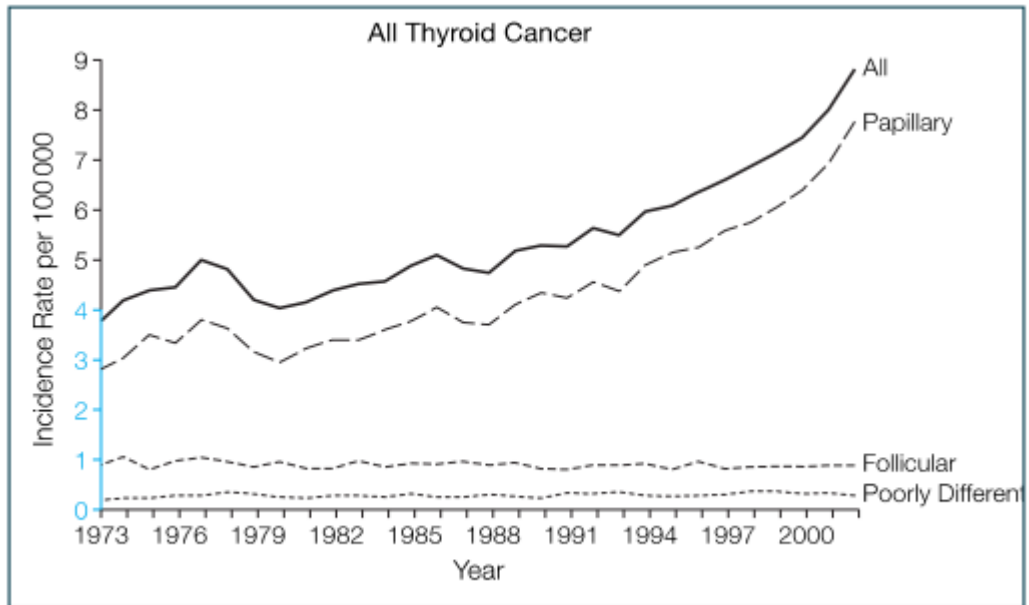


Grafico 2. Il grafico mostra l'aumento dell'incidenza del carcinoma tiroideo, evidenziando come il CPT sia l'istotipo predominante, che condiziona l'andamento dell'incidenza stessa.

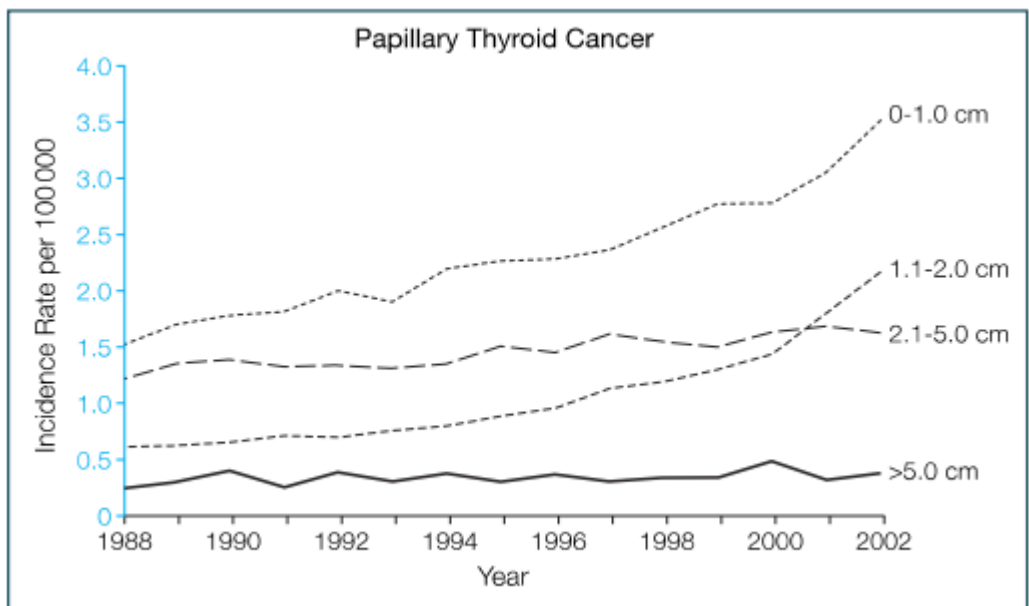


Grafico 3. Il grafico mostra l'aumento dell'incidenza dei CPT, in particolare modo di diametro inferiore al centimetro, indice di un probabile aumento diagnostico correlato a migliori metodiche di imaging.



È dunque questa caratteristica a incidere maggiormente sul tasso di sopravvivenza: 98-99% per quanto riguarda i papillari, 80-90% per i follicolari, intorno al 50-70% a dieci anni per i midollari, molto più basso (<20% ad un anno) per gli anaplastici. (1)

## 1.2 Fattori di rischio

Comunemente all'insorgenza di diverse neoplasie, contribuiscono all'oncogenesi nel carcinoma tiroideo fattori di rischio ambientali, genetici, ormonali e correlati allo stile di vita. Tra questi i più rilevanti sono rappresentati da:

- **L'esposizione a radiazioni ionizzanti:** si calcola che negli ultimi 25 anni questa sia raddoppiata prevalentemente a causa di procedure medico-diagnostiche e che in un terzo dei casi abbia interessato la regione testa-collo. In questo caso i meccanismi alla base della carcinogenesi sono da imputarsi all'interazione diretta o indiretta delle radiazioni col genoma cellulare, con possibili mutazioni a carico degli oncogeni RET e TRK.
- **Introito di Iodio:** nelle zone iodocarenti l'istotipo maggiormente rappresentato è il follicolare (FTC) rispetto al papillare (PTC), ma con un aumento di casi di PTC nelle suddette zone in soggetti esposti a radiazioni ionizzanti (con evidenze nella popolazione di Chernobyl in seguito al disastro nucleare).

Nelle zone ad elevato apporto di iodio invece è stato riscontrato più frequentemente il PTC BRAF positivo, nonostante non sia stata ancora dimostrata una correlazione tra apporto di iodio e mutazione BRAF.

- **Tiroidite autoimmune:** si ipotizza che i meccanismi con cui un ipotiroidismo primario da Tiroidite di Hashimoto (patologia in aumento negli ultimi 20 anni, così come il carcinoma tiroideo) siano due, mediati dal TSH e dal processo autoimmune stesso. L'autoimmunità potrebbe favorire la carcinogenesi mediante la liberazione di citochine proinfiammatorie e tramite lo stress ossidativo associato.
- **Patologia nodulare:** non ci sono evidenze su una preponderanza del rischio in patologia uninodulare o plurinodulare. Sembra essere analogo per entrambe le entità cliniche.
- **Obesità:** è stata mostrata una maggiore incidenza di carcinoma tiroideo in soggetti obesi, anche se non è ancora stato chiarito il meccanismo patogenetico.  
Potrebbero risultare rilevanti valori più elevati di TSH riscontrati nei soggetti con questa condizione patologica.

- **Familiarità:** il 5-10% dei CDT ha un'aggregazione familiare, con età di insorgenza più precoce, maggiore tasso di multicentricità, estensione extratiroidea e metastasi locoregionali. La sopravvivenza è sovrapponibile ai casi sporadici. (1) (5)

## INCREASE OF CANCER IN TRIVANDRUM AFTER CHERNOBYL

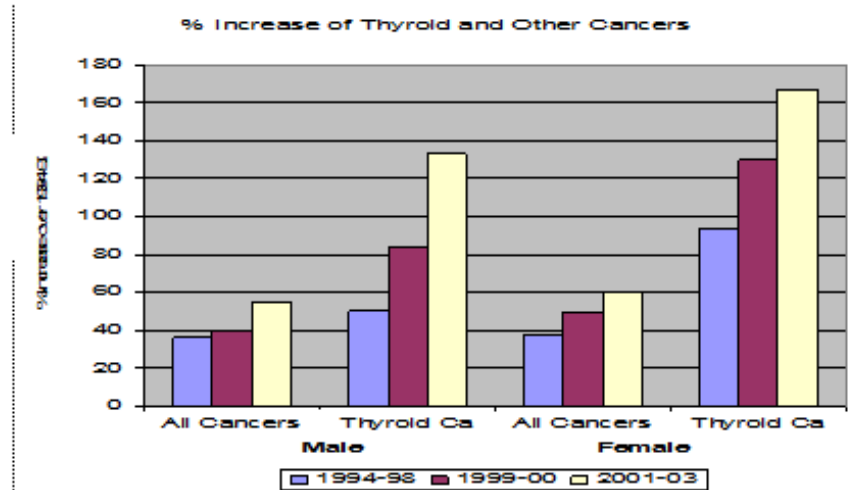


Grafico 4. Il grafico mostra l'incremento dell'incidenza di cancro, e in particolare di cancro della tiroide, nei periodi tra 1994-1998, 1999-2000 e 2001-2003 nella regione del Trivandrum, India, correlando l'aumento al disastro nucleare di Chernobyl ed evidenziando anche una certa latenza tra evento patogenetico e presentazione clinico-diagnostica.

## 1.3. Clinica e diagnosi:

### 1.3.1 *Il nodulo tiroideo*

Il nodulo tiroideo è una lesione tiroidea ben definita, distinguibile tramite indagini radiologiche dal parenchima circostante.

Nell'ambito della pratica clinica il riscontro di noduli tiroidei risulta piuttosto frequente. La presenza può essere riscontrata alla palpazione o ispezione della regione del collo (se presente evidente tumefazione); all'ecografia tiroidea eseguita in un paziente che presenta segni e sintomi di iper- o ipotiroidismo; come riscontro occasionale nel corso di indagini diagnostiche eseguite per patologia non tiroidea.

Il riscontro occasionale di reperti riconducibili a noduli tiroidei non palpabili, ottenuto con metodiche di diagnostica per immagini, li rende classificabili come "incidentalomi". Questi ultimi hanno lo stesso rischio di malignità dei noduli tiroidei palpabili di uguali dimensioni.

La clinica dipenderà dalle dimensioni stesse del nodulo e se questo è causa di distiroidismo.

Generalmente solo i noduli tiroidei di diametro superiore al centimetro hanno una maggiore probabilità di assumere rilevanza clinica;

di conseguenza noduli di dimensioni inferiori non dovrebbero essere sottoposti a ulteriore valutazione diagnostica immediata, ma monitorati in follow up.

Può essere appropriato richiedere approfondimento diagnostico di noduli tiroidei che presentano caratteristiche ecografiche sospette, linfadenopatie associate, storia di irradiazione del capo o del collo o storia familiare di carcinoma tiroideo.

Rimane comunque possibile che noduli al di sotto di un centimetro possano causare morbilità e mortalità, anche in assenza di questi elementi di sospetto.

Tuttavia, tenuto conto dello sfavorevole rapporto costo-beneficio e della rarità di questi casi, il tentativo di diagnosticare e trattare tutti i carcinomi di piccole dimensioni potrebbe comportare più svantaggi che benefici; per questo motivo le linee guida ATA (American Thyroid Association) indicano come inappropriato l'esame citologico per noduli al di sotto del centimetro di diametro, che andranno rivalutati a distanza di tempo.

Nella valutazione del nodulo tiroideo, assumono particolare importanza un'attenta anamnesi e un esame obiettivo completo, con particolare attenzione alla regione tiroidea e alla palpazione dei linfonodi cervicali adiacenti.

Fattori che incidono su un maggiore rischio di malignità del nodulo comprendono una pregressa irradiazione del capo e del collo (o dell'intero corpo per trapianto di midollo osseo), storia familiare di carcinoma tiroideo in un familiare di primo grado, esposizione a radiazioni ionizzanti nel corso dell'infanzia o dell'adolescenza e da rapida crescita con modificazione del tono della voce.

Obiettività che suggeriscono possibile malignità sono rappresentate da paralisi delle corde vocali, linfadenopatie latero-cervicali e immobilità del nodulo rispetto ai tessuti circostanti. (1) (4) (5) (6)

### 1.3.2 Linee guida ATA

- *“Misurare il TSH sierico nella valutazione iniziale di un paziente con noduli tiroidei. Se il TSH sierico è inferiore ai limiti della norma, andrebbe eseguita una scintigrafia tiroidea con tecnezio <sup>99</sup>Tc pertecnetato o con <sup>123</sup>I. Grado di raccomandazione: A”*  
(Linee guida ATA, 2015) (4)

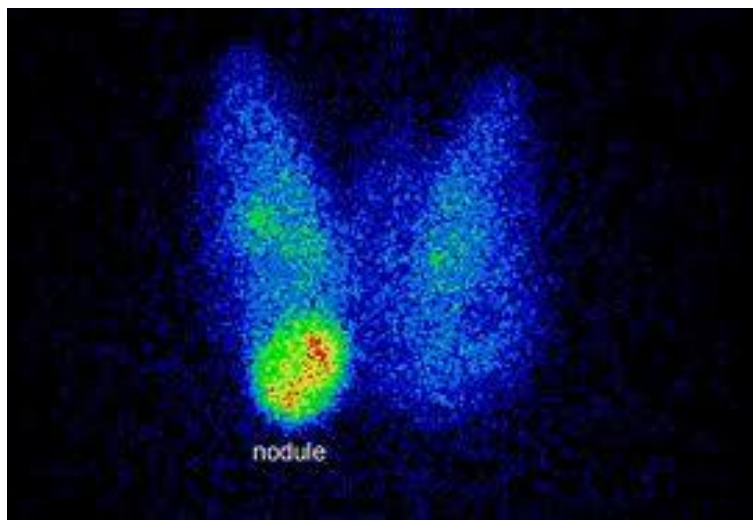
In seguito all'identificazione di un nodulo tiroideo di diametro superiore a 1 cm in uno dei diametri o di captazione focale del <sup>18</sup>FDG (riscontrato con PET) in regione tiroidea bisognerebbe eseguire una misurazione del TSH sierico.

A valori di TSH inferiori alla norma la raccomandazione è quella di eseguire una scintigrafia tiroidea per verificare se il nodulo è ipercaptante (captazione del nodulo maggiore rispetto al tessuto tiroideo circostante), isocaptante (uguale al tessuto tiroideo circostante) o ipocaptante (minore rispetto al tessuto tiroideo circostante).

Non è necessaria una valutazione citologica in seguito al riscontro di noduli ipercaptanti alla scintigrafia, risultando raramente sede di malignità.

Solo se presenti segni e sintomi di ipertiroidismo clinico o subclinico si rende necessario ulteriore approfondimento diagnostico.

Il riscontro di TSH elevato si associa ad un maggiore rischio di malignità.



*Figura 1. Nodulo tiroideo ipercaptante alla scintigrafia.*

- *“L’ecografia tiroidea dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con noduli tiroidei noti o sospetti.  
Grado di raccomandazione: A” (Linee Guida ATA, 2015) (4)*

In tutti i pazienti con sospetti noduli tiroidei o con gozzo nodulare dovrebbe essere eseguita un’indagine ecografica.

Risulta appropriata anche in alterazioni radiografiche riscontrate incidentalmente mediante tomografia assiale computerizzata (TC), risonanza magnetica nucleare (RMN) o captazione alla 18FDG-PET.

Non risulta raccomandata la determinazione della tireoglobulina sierica (Tg) nella valutazione iniziale del nodulo tiroideo.



### 1.3.3. Il nodulo tiroideo all'ecografia

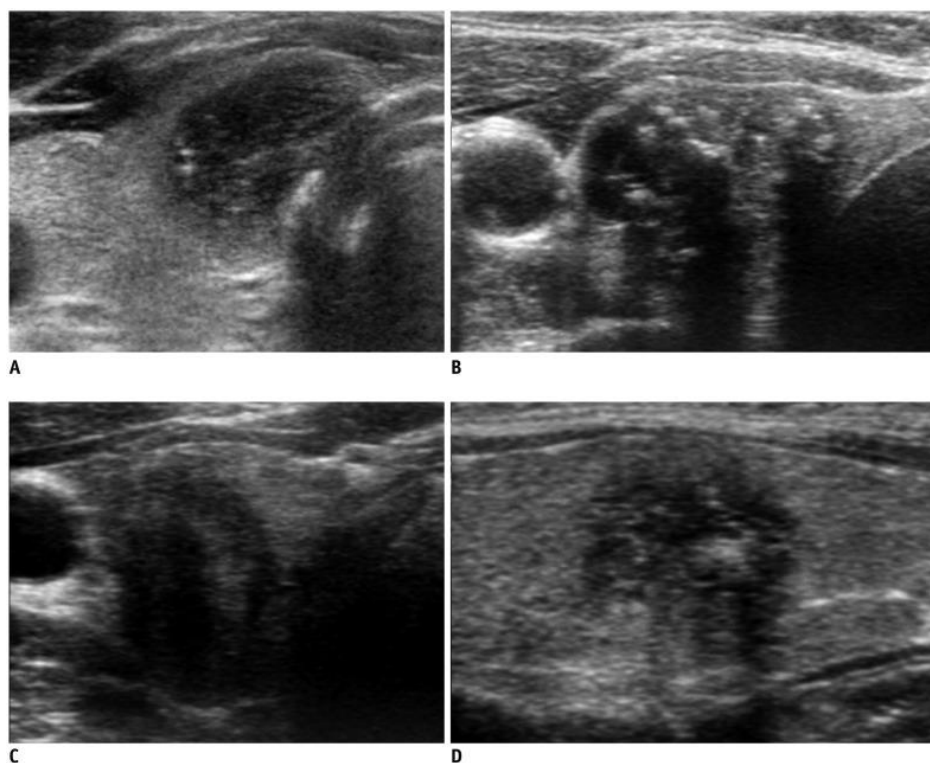


Figura 1. Esempi di nodulo tiroideo all'immagine ecografica.

L'indagine ecografica permette di evidenziare caratteristiche che aiutino nella discriminazione del nodulo tiroideo con caratteristiche di benignità dal nodulo tiroideo con caratteristiche di malignità.

Quest'ultimo è candidato ad una ulteriore valutazione citologica tramite fine-needle aspiration (FNAC).

Secondo linee guida ATA (2015) è indicata la valutazione ecografica in tutti i pazienti con noduli tiroidei noti o sospetti. (4) (7)

### *1.3.3.1 Aspetti ecografici dei carcinomi differenziati*

Il carcinoma papillare (PTC; 60-75% dei carcinomi tiroidei) presenta caratteristiche tipiche come la tendenza alla multifocalità, precoce interessamento linfonodale (linfonodi giugulari e ricorrentiali), scarsa tendenza all'accrescimento volumetrico. Solitamente appare come un nodulo ipoecogeno (85% dei casi), a margini scarsamente definiti, con microcalcificazioni intranodulari (50% dei casi). Tramite color-Doppler è possibile mettere in evidenza l'ipervascolarizzazione centrale del nodulo.

Il carcinoma follicolare (FTC, 15% dei carcinomi tiroidei) presenta atteggiamento invasivo fortemente variabile, da una minima invasività ad un rapido interessamento vascolare e dei tessuti molli del collo. La via di metastasi preferenziale è quella ematica. Solitamente non presenta microcalcificazioni e adenopatie. Risulta fondamentale l'esame istologico a conferma della diagnosi, in quanto la valutazione citologica non permette la distinzione dall'adenoma follicolare. (8)

### 1.3.3.2. Selezione dei noduli tiroidei da inviare a valutazione citologica (FNAC)

Il sistema TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System), redatto dall'American College of Radiology, permette la stratificazione del rischio dei noduli tiroidei secondo uno schema di valutazione che assegna un punteggio al nodulo stesso, sulla base delle caratteristiche ecografiche. Queste includono la composizione del nodulo, l'ecogenicità, la forma, i margini, le calcificazioni. (9) (10)

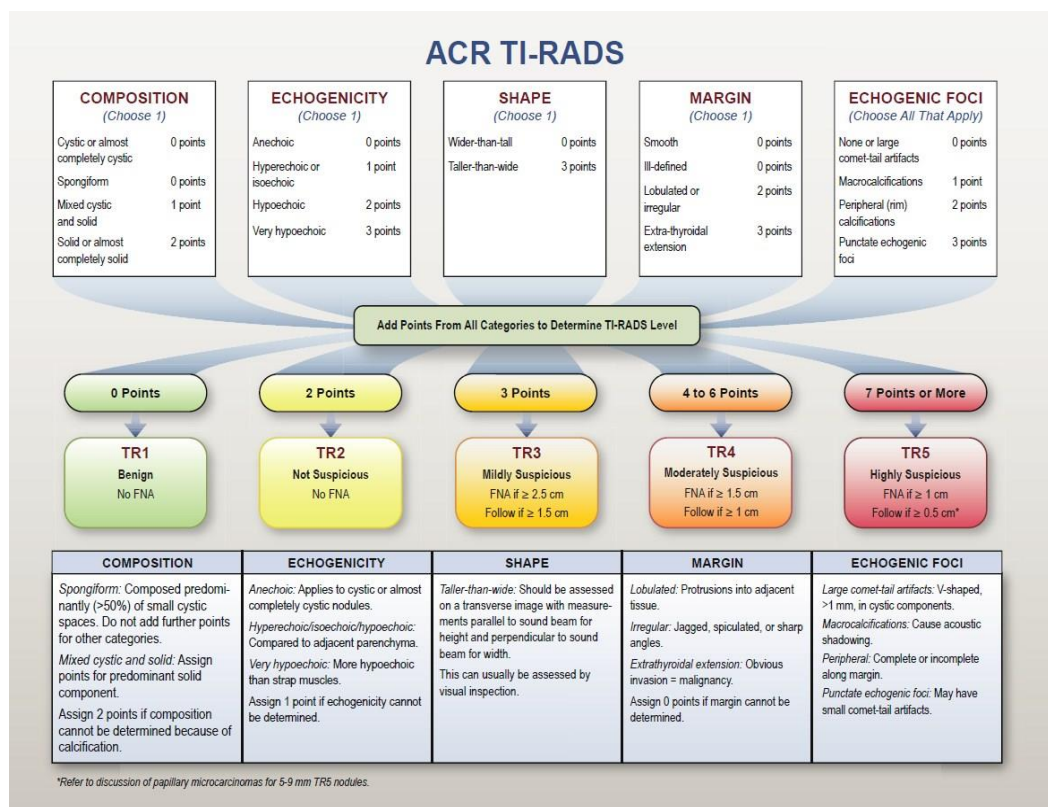


Figura 2. Schema per attribuzione punti e determinazione del livello TI-RADS

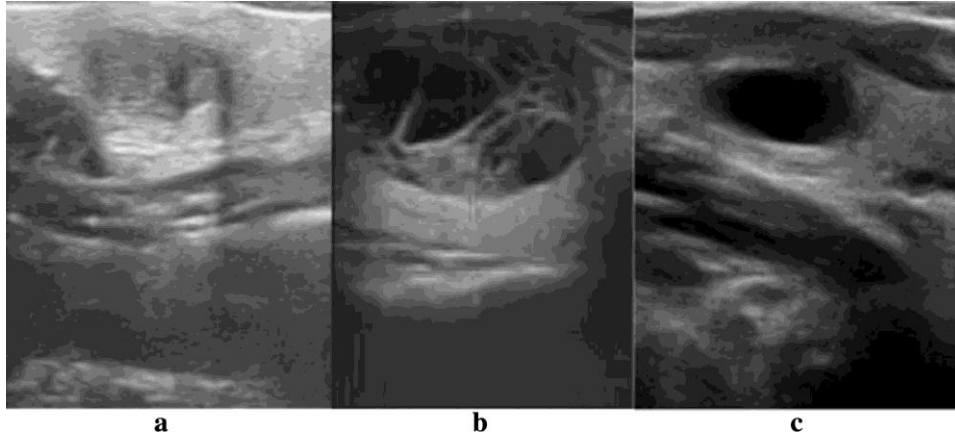


Figura 3. La composizione: a. Nodulo solido; b. Nodulo misto; c. Nodulo cistico.



Figura 5. Esempio di TIRADS 2. Nodulo spongiforme con artefatto a coda di cometa.

Sei Società Scientifiche (Associazione Italiana di Medicina Nucleare, Associazione Italiana della Tiroide, Associazione Medici Endocrinologi, Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia, Società Italiana di Endocrinologia, Società Italiana di Endocrino-Chirurgia) hanno redatto il Consenso italiano (2018), pubblicato sul *Journal of Endocrinological Investigation*,

che include le linee guida congiunte per l'iniziale valutazione del nodulo tiroideo, gli aspetti clinici e i criteri ecografici per l'utilizzo della FNA (Fine-needle aspiration). (7)

La classificazione, in seguito a valutazione ecografica, risulta essere la seguente:

- Classe 1: lesione tiroidea a basso rischio

Noduli puramente cistici hanno virtualmente un rischio pari a zero. La maggior parte delle lesioni cistiche (>80%) con artefatti da riverberazione ha un rischio molto basso (<1%)

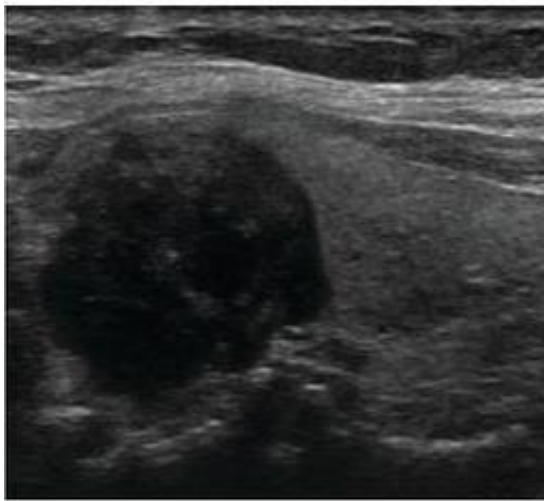
Noduli spongiformi, isoecogeni o ipoecogeni non associati a significativi reperti ecografici. (Rischio di malignità atteso <1%)

- Classe 2: lesione tiroidea a rischio intermedio

Noduli lievemente ipoecogeni o isoecogeni con una forma da ovoidale a tondeggianti e margini omogenei o non ben definiti. Può essere presente vascolarizzazione intranodulare, macrocalcificazioni o calcificazioni ad anello, aumentata rigidità all'elastografia o spot iperecogeni di significato incerto (rischio di malignità atteso del 5-15%).

- Classe 3: lesione tiroidea ad alto rischio

Noduli con almeno uno dei seguenti reperti sospetti: marcata ipoecogenicità, margini acuminati o microlobulati, microcalcificazioni, forma “taller-than-wide” (il diametro verticale è maggiore dell’orizzontale), crescita extratiroidea o linfadenopatia (rischio di malignità atteso del 50-90%, se presente almeno uno dei suddetti reperti).



*Figura 6. Esempio di lesione di classe 3. Nodulo ad alto sospetto di malignità con marcata ipoecogenicità, forma non ovale, margini irregolari e microcalcificazioni.*

Secondo questa classificazione la FNA eco-guidata andrebbe eseguita:

- Per noduli di classe 1: di diametro superiore ai 20 mm, solo se sintomatici, aumentati in dimensioni, associati a fattori di rischio individuale elevato, o precedentemente a chirurgia o terapia percutanea.
  
- Per noduli di classe 2: di diametro superiore ai 20 mm. Per noduli di diametro inferiore è indicato il monitoraggio clinico.
  
- Per noduli di classe 3: se il diametro è compreso tra 5 e 9 mm sono indicata la FNA o il monitoraggio ecografico della lesione, secondo aspetti clinici e preferenze del paziente. È indicata la FNA per lesioni sottocapsulari, posteriori o paratracheali, o in caso di linfonodi sospetti, espansione extratiroidea, fattori di rischio per carcinoma tiroideo; se il diametro è uguale o superiore ai 10 mm è indicata la FNA eco-guidata.

#### 1.3.4. *La valutazione citologica*



Figura 7. Esecuzione di agoaspirato tiroideo.

L'esame citologico viene eseguito mediante agoaspirato con ago sottile, sotto guida ecografica, che permette di selezionare i noduli da valutare anche in un contesto plurinodulare e di eseguire un prelievo mirato sulla componente solida (discriminando dalla eventuale componente cistica nel complesso del nodulo); permette inoltre di ridurre le complicanze da puntura accidentale di vasi, strutture nervose e trachea.

I criteri per cui inviare ad esame citologico un nodulo comprendono caratteristiche di ipoecogenicità, margini irregolari, aspetto "taller-than-wide", vascolarizzazione intranodulare. Le più recenti linee guida italiane (Pacini 2018) non suggeriscono la valutazione citologica di noduli di dimensioni <1 cm di diametro, indipendentemente dal reperto ecografico.



L'elastografia è una tecnica di imaging relativamente recente che permette di valutare il grado di compattezza del nodulo, correlandolo al rischio di malignità; tuttavia non esiste ancora un numero di studi sufficiente per confermarne l'utilità clinica. (7)

### 1.3.4.1 La classificazione citologica

Codice	Categoria diagnostica	Rischio atteso di malignità (%)	Suggerimento clinico
<b>TIR1</b>	Non diagnostico	Non definito	Ripetizione di FNA US dopo almeno un mese
<b>TIR1 C</b>	Non diagnostico, cistico	Basso, variabile in base al quadro clinico	Secondo il contesto clinico e/o ripetere FNA
<b>TIR2</b>	Non maligno / benigno	< 3	Follow – up
<b>TIR3 A</b>	Lesione indeterminata a basso rischio	< 10	Follow – up / ripetere FNA
<b>TIR3 B</b>	Lesione indeterminata ad alto rischio	15 – 30	Exeresi chirurgica
<b>TIR4</b>	Sospetto di malignità	60 – 80	Exeresi chirurgica / eventuale istologia intraoperatoria
<b>TIR5</b>	Maligno	95	Exeresi chirurgica; approfondimento diagnostico in casi selezionati

Legenda: FNA: fine-needle aspiration; US: ultrasound examination

Tabella 1. Classificazione citologica italiana del nodulo tiroideo (Linee guida AIOM 2016)

Nella tabella 1 si indica la classificazione citologica italiana del nodulo tiroideo, secondo i risultati della FNA. (1)

Un TIR 1 indica un prelievo non rappresentativo e/o inadeguato; TIR 1C invece indica lesioni parzialmente cistiche con colloide scarsa e cellularità inadeguata, che richiedono la ripetizione del prelievo solo in presenza di sospetto clinico.

La citologia con agoaspirato rappresenta il gold standard nella diagnosi di natura del nodulo tiroideo, tuttavia presenta limiti nella definizione di lesioni indeterminate o sospette che necessitano di intervento chirurgico per una determinazione istologica.

Nelle lesioni classificate come TIR 3A e 3B, che presentano rispettivamente un sospetto di malignità < al 10% e tra 15 e 30%, può essere proposta l'analisi molecolare per la ricerca di alterazioni genetiche coinvolte nel processo di carcinogenesi, tramite pannelli di diagnostica molecolare: nel PTC le mutazioni più frequenti riguardano il riarrangiamento di recettori trans-membrana ad attività tirosin-chinasica (RET e NTRK) e le mutazioni attivanti di RAS e BRAF; nel FTC le alterazioni genetiche ricorrenti riguardano il riarrangiamento dei geni PAX8/PPAR  $\gamma$  e le mutazioni attivanti RAS. (1) (11)

## 1.4. La stadiazione

Per la stadiazione del carcinoma tiroideo l'ATA (American Thyroid Association) raccomanda l'uso della classificazione TNM AJCC (American Joint Committee on Cancer) del 2018:

T:

- T1: a. Tumore <1cm
  - b. 1cm<tumore<2cm, limitato alla tiroide
- T2: 2cm<tumore<4cm, limitato alla tiroide
- T3: a. Tumore >4cm, limitato alla tiroide
  - b. Tumore di qualsiasi dimensione, con invasione muscolare
- T4: a. Tumore di qualsiasi dimensione con invasione dei tessuti molli, di laringe, trachea, esofago, nervo ricorrente
  - b. Tumore di qualsiasi dimensione con invasione della fascia prevertebrale, carotide, vasi mediastinici

N:

- Nx: Linfonodi locoregionali non valutati
- N0: Non evidenza di metastasi linfonodali:
  - a. Uno o più linfonodi confermati negativi alla citologia/istologia
  - b. Non evidenza radiologica o clinica di metastasi
- N1: Presenza di metastasi linfonodali:
  - a. Al livello VI o VII
  - b. Ai linfonodi laterocervicali o retrofaringei

M:

- M0: Assenza di metastasi a distanza
- M1: Presenza di metastasi a distanza

Per la definizione di N e M devono essere compresi i dati pre-, intra-, post-operatori (compresi nei primi 4 mesi dalla tiroidectomia) (12)

<b>Staging guide for thyroid cancer (AJCC 8e)</b>					
Age at diagnosis	T category	N category	M category	Stage	Expected 10-yr DSS
<i>Differentiated thyroid cancer</i>					
<55 years	any T	any N	M0	<b>I</b>	98–100%
	any T	any N	M1	<b>II</b>	85–95%
≥ 55 years	T1	N0/NX	M0	<b>I</b>	98–100%
	T1	N1	M0	<b>II</b>	85–95%
	T2	N0/NX	M0	<b>I</b>	98–100%
	T2	N1	M0	<b>II</b>	85–95%
	T3a/T3b	any N	M0	<b>II</b>	85–95%
	T4a	any N	M0	<b>III</b>	60–70%
	T4b	any N	M0	<b>IVA</b>	< 50%
	any T	any N	M1	<b>IVB</b>	< 50%

Tabella 2. La tabella mette in evidenza la percentuale di sopravvivenza a 10 anni secondo la stadiazione del carcinoma della tiroide (TNM AJCC 8th edition). (12)

Si noti come l'età correla fortemente con la percentuale di sopravvivenza.

## 1.5. La chirurgia

Lo scopo dell'intervento chirurgico nel carcinoma differenziato della tiroide consiste nell'ottenere una resezione completa della lesione, limitare il rischio di recidiva e metastatizzazione, ottenere una stadiazione patologica precisa, valutare i casi candidabili a terapia ablativa con RAI (Radioiodio o <sup>131</sup>I).

L'esame citologico della lesione permette di ottenere indicazioni su quali noduli necessiteranno di intervento chirurgico.

Le raccomandazioni della Società Italiana di Endocrinologia prevedono che noduli corrispondenti a valutazione citologica TIR1 (noduli non diagnostici) possano essere candidabili a chirurgia solo se la citologia si presenta persistentemente non diagnostica, se di diametro superiore a 1 cm, associati a clinica sospetta e se presenti reperti ecografici rilevanti.

I noduli valutati citologicamente come TIR2 andranno trattati chirurgicamente solo in presenza di sintomi da compressione. Se unilaterali può essere prevista una lobectomia.

I TIR3A dovrebbero essere rivalutati citologicamente; in presenza di sintomi compressivi la lobectomia può essere il trattamento di scelta, tuttavia se la presentazione è bilaterale deve essere considerata la tiroidectomia totale.

Per quanto riguarda i TIR3B, 4 e 5 la chirurgia è raccomandata nella maggior parte dei casi.

Per I TIR3A e 3B si può considerare di eseguire un'analisi genetica alla ricerca delle più frequenti mutazioni coinvolte, che in caso di positività aumentano la percentuale di malignità del nodulo, quindi l'indicazione all'intervento.

La tiroidectomia risulta essere l'intervento di scelta; è possibile considerare la lobectomia nelle piccole lesioni intratiroidi, singole o multiple purché monolaterali.

La scelta di intervenire chirurgicamente si basa quindi principalmente sul risultato citologico, tenendo però in considerazione le dimensioni della lesione, l'età e le comorbidità del paziente.

La programmazione dell'intervento prevede l'esecuzione di una US per la valutazione dei linfonodi di primo livello. In caso di linfonodi sospetti andrà eseguita una FNA e il dosaggio della Tg (livelli elevati indicano la metastatizzazione a questo livello del carcinoma tiroideo).

Solo se raccomandata, verrà eseguita una RM o TC per la valutazione dei linfonodi di secondo livello. Queste metodiche permettono di evidenziare, se presente, l'estensione del tumore su trachea ed esofago ed eventuali linfadenopatie mediastiniche.

Sarà indicata resezione linfonodale in caso di metastatizzazione.

Per quanto riguarda invece la linfectomia profilattica dei linfonodi del comparto centrale bisogna discriminare tra carcinoma papillare (PTC) e follicolare (FTC): nel caso di carcinoma papillare, avendo maggiore tendenza alla metastatizzazione per via linfatica,

può essere prevista per tumore di dimensioni superiori ai 4 cm con evidenza di metastasi laterocervicali (essendo questi ultimi linfonodi ad un livello successivo a quelli del comparto centrale, quindi correlando a positività metastatica del livello antecedente); nei tumori inferiori ai 4 cm la decisione spetta al chirurgo, può risultare inappropriato per carcinomi follicolari (con tendenza metastatica per via ematica). (7)

## 1.6. Stratificazione del rischio di recidiva

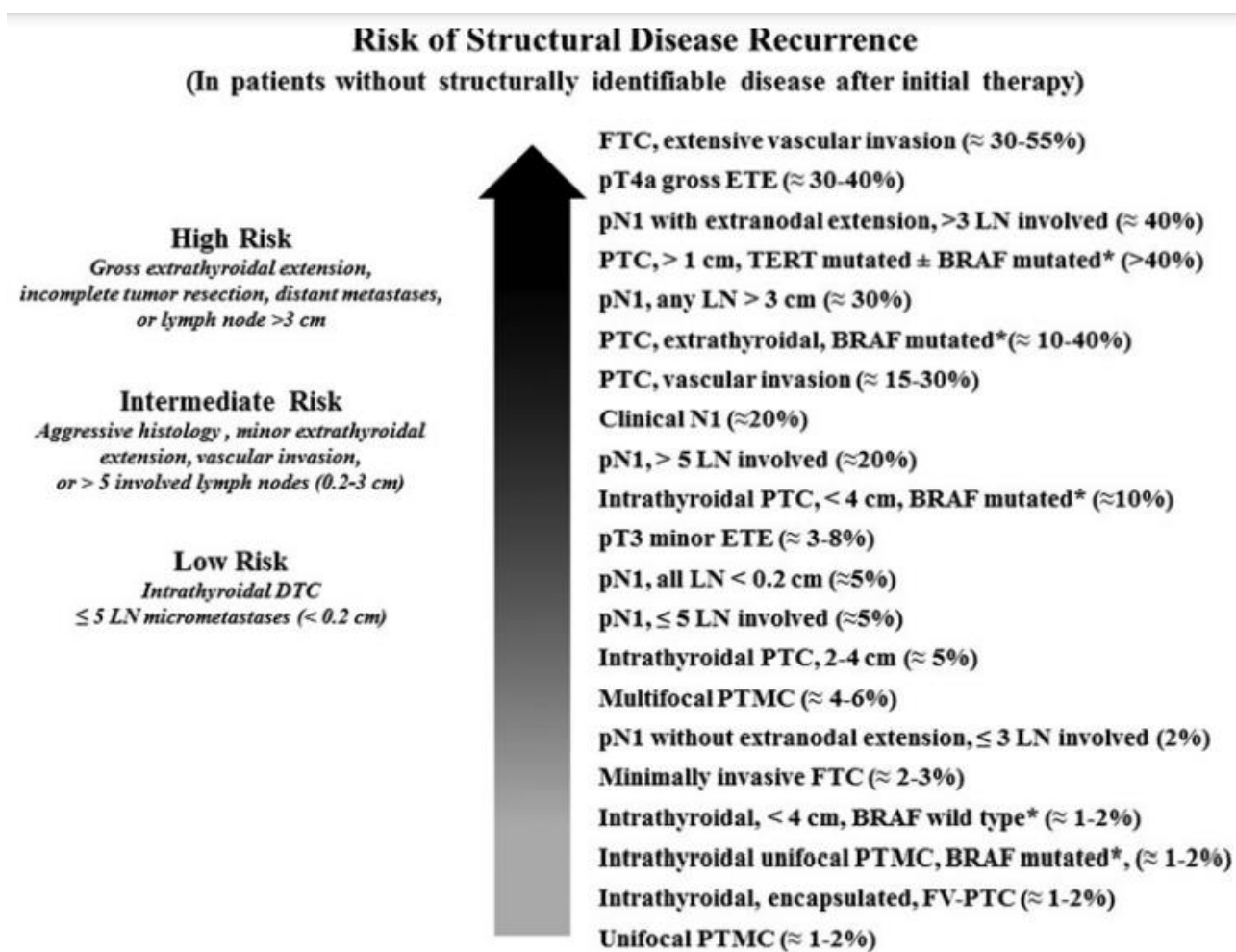


Figura 8. Stratificazione del rischio di recidiva dopo asportazione chirurgica (Linee guida ATA 2015)

La stratificazione del rischio di recidiva in pazienti operati per carcinoma tiroideo differenziato si basa sulle linee guida dell'American Thyroid Association, pubblicate nel 2015. (4)



Rischio basso:

- Microcarcinoma papillare (PMC) unifocale
- Carcinoma papillare a variante follicolare (FV-PTC) intratiroideo, capsulato
- Microcarcinoma papillare unifocale intratiroideo, BRAF mutato
- CDT intratiroideo, BRAF non mutato, <4 cm

Rischio intermedio:

- Carcinoma follicolare ad invasione microscopica
- PTMC multifocale
- PTC intratiroideo, 2-4 cm
- pN1, <5 linfonodi positivi
- pN1, tutti i linfonodi <0,2 cm
- pT3, estensione extratiroidea minima
- CDT intratiroideo, <4 cm, BRAF mutato

Rischio elevato:

- pN1, >5 linfonodi positivi
- PTC, invasione vascolare
- CDT ad estensione extratiroidea, BRAF mutato
- cN1
- pN1, almeno un linfonodo >3 cm
- pT4a, ad estensione extratiroidea grossolana
- FTC, invasione vascolare estesa

## 1.7. Il radioiodio nella terapia ablativa e adiuvante

Lo  $^{131}\text{I}$  presenta caratteristiche fisiche e biologiche che lo rendono ideale per l'impiego clinico:

- è captato ad elevate concentrazioni solo nella tiroide, dove permane, come iodio organificato negli ormoni tiroidei, per qualche settimana;
- ha un'emivita di circa 8 giorni e, dopo essere stato captato e organificato, irradia il tessuto tiroideo per molti giorni;
- viene rapidamente eliminato dal resto dell'organismo, perché viene captato, a basse concentrazioni, solo in pochi organi (soprattutto stomaco e ghiandole salivari), dove non si accumula perché non organificato;
- il 70% dello iodio libero presente nel sangue circolante (non captato dalla tiroide) viene escreto con le urine entro 12-24 ore dalla somministrazione;
- durante il decadimento emette una radiazione beta, responsabile del 94% dell'effetto terapeutico che irradia l'interno dei follicoli tiroidei (percorso medio nei tessuti 1-2 mm);
- decade emettendo anche una radiazione gamma, che non contribuisce significativamente all'effetto terapeutico, ma che consente di acquisire immagini scintigrafiche.

Può quindi essere utilizzato a scopi terapeutici e consente l'acquisizione di immagini scintigrafiche che a scopo diagnostico (scintigrafia tiroidea e corporea globale) e dosimetrico

(calcolo della dose nella terapia dell'ipertiroidismo e delle metastasi da carcinoma tiroideo). (13) (14)

I pazienti candidabili a terapia ablativa con Radioiodio dovrebbero essere selezionati sulla base della stratificazione del rischio ATA e secondo la stadiazione AJCC/UICC (VIII edizione).

Definito il rischio di recidiva, gli obiettivi della terapia con radioiodio possono essere: l'ablazione del residuo tiroideo post-chirurgico, a completamento della chirurgia e valutando in follow-up i livelli sierici di tireoglobulina (Tg); la terapia adiuvante, in tumori considerati ad alto rischio di recidiva, a riduzione dello stesso e a miglioramento della prognosi.

Si evidenzia quindi come tumori a rischio basso e intermedio, secondo Linee Guida ATA (2015), siano candidabili a terapia ablativa con  $^{131}\text{I}$ , al contrario di tumori ad alto rischio in cui verrà attuata la terapia adiuvante.

## Introduzione allo studio sperimentale

### Il trattamento con radioiodio.

Il trattamento con radioiodio in paziente con carcinoma a rischio basso/intermedio in regime di day hospital prevede le seguenti fasi:

- Diagnostica pretrattamento
- Preparazione del paziente
- Terapia
- Post-terapia e follow up

#### *Diagnostica pretrattamento*

Lo studio della captazione cervicale di  $^{131}\text{I}$  (attività somministrata ~ 2 MBq) consente di stimare l'entità del tessuto tiroideo residuo ed è utile nel caso in cui il risultato possa condizionare l'indicazione al trattamento o la scelta dell'attività da somministrare.

Per il test di captazione lo strumento usato è una sonda a Ioduro di Sodio (NaI) in grado di rilevare i raggi gamma dalla fonte radioemittente, in questo caso il paziente, al fine di risalire alla radioattività del paziente stesso: il raggio gamma emesso dalla fonte radioattiva colpisce il NaI con conseguente emissione luminosa, catturata dalla camera e quantificata in  $\mu\text{Sv}$ .



*Figura 9. Sonda a Ioduro di Sodio (NaI) impiegata per il test di captazione*

Questo test viene eseguito in prima giornata a 0,5-3-6h dalla somministrazione di  $^{131}\text{I}$  in dosi estremamente ridotte (circa 3 MBq equivalenti a 60  $\mu\text{Ci}$ ) con una prima misurazione a vescica piena per valutare la captazione ottenuta a  $t=0$ , corrispondente esclusivamente a ciò che viene captato dal residuo tumorale, e le successive dopo minzione, con una quota di farmaco già eliminata con le urine.

La sonda permette di ottenere due differenti tipi di misurazioni:

- Total body (per la prima misurazione a 0,5h)
- Tiroide + gamba

Le misurazioni tiroide + gamba sono utili a valutare la quantità di radioiodio effettivamente fissata in tiroide, rispetto alla quantità di farmaco in circolo, sottraendo quest'ultimo valore al primo.

L'ecografia del collo è utile per lo studio della loggia tiroidea e delle catene linfonodali laterocervicali; deve essere peraltro considerato che l'esplorazione della loggia tiroidea a breve distanza di tempo dall'intervento può essere condizionata dagli esiti chirurgici.

In caso di trattamento di donna in età fertile è necessario eseguire test di gravidanza con dosaggio della  $\beta$ -hCG sierica (non prima di 3-4 giorni dal trattamento).

Prima del trattamento è sempre auspicabile la determinazione della ioduria. Questa deve essere considerata obbligatoria nei casi di sospetta espansione del contenuto iodico nell'organismo a seguito di indagini radiologiche con m.d.c., terapie con farmaci iodati o regimi alimentari a elevato contenuto iodico.

La ioduria dovrebbe essere mantenuta a livelli  $< 150 \mu\text{g/L}$ .

#### *Preparazione del paziente*

Prima del trattamento con radioiodio è necessario astenersi dall'assunzione di farmaci ad elevato contenuto iodico e lasciare trascorrere un periodo di tempo adeguato dopo la somministrazione di mezzi di contrasto organo-iodati.

È inoltre raccomandata una dieta ipiodica (almeno due settimane) allo scopo di ridurre la quantità di iodio organico presente nell'organismo.

È necessario raggiungere un adeguato livello di stimolazione dei livelli serici del TSH (> 30 mUI/L) prima del trattamento, allo scopo di aumentare l'espressione del NIS e ottimizzare la captazione del radioiodio.

La stimolazione del TSH può essere ottenuta per via endogena, mediante sospensione della terapia ormonale sostitutiva secondo i due schemi seguenti:

- sospensione della L-tiroxina 4 settimane prima del trattamento;
- sospensione della L-tiroxina 6 settimane prima del trattamento, somministrazione di TiTre (0.7 µg/kg/die) in dosi frazionate (1-3 cp/die) fino a 2 settimane prima della terapia con radioiodio.

La stimolazione del TSH può essere ottenuta anche per via esogena, attraverso somministrazione intramuscolo di TSH umano ricombinante (rhTSH, Thyrogen®). Il protocollo di somministrazione prevede l'utilizzo di due dosi di 0.9 mg per via im in due giorni consecutivi. I più frequenti effetti collaterali della somministrazione del rhTSH sono lieve nausea (10% dei casi), cefalea (7%) e astenia (3%).

Il radioiodio viene somministrato il giorno successivo alla seconda iniezione. L'uso del rhTSH come preparazione al trattamento ablativo è approvato in Europa solo con attività di <sup>131</sup>I pari a 3.7 GBq in pazienti senza evidenza di metastasi a distanza.

Dal luglio 2011 l'AIFA (GU n. 167 del 20-7-2011) ha introdotto indicazioni terapeutiche aggiuntive per l'utilizzo del farmaco "on-label" nei pazienti con evidenza di metastasi con le seguenti caratteristiche cliniche:

- a) incapacità di raggiungere adeguati livelli di TSH (> 30 mUI/L) da stimolazione endogena per condizioni cliniche concomitanti (ad es. ipopituitarismo, metastasi funzionanti);
  
- b) gravi condizioni cliniche potenzialmente aggravate dall'ipotiroidismo iatrogeno:
  - anamnesi positiva per ictus o TIA
  - franca cardiomiopatia (classe NYHA III o IV)
  - severa insufficienza renale (stadio 3 o superiore)
  - disturbi psichiatrici gravi (depressione grave, psicosi).

Prima del trattamento con  $^{131}\text{I}$  è indicato eseguire indagini ematochimiche di routine (esame emocromocitometrico, creatinina, ALT), Tg, AbTg, e TSH.



### *La terapia*

In prima giornata (mercoledì), prima del trattamento con  $^{131}\text{I}$  viene effettuato un prelievo ematico di routine al paziente, valutando in particolare i valori basali di: TSH, T3, T4, Tg, Ab anti-Tg (la cui negatività esclude valori falsati di Tg), l'emocromo, la creatinina, il profilo epatico, lipidico e gli ioni.

Successivamente, sempre in prima giornata, viene eseguita la prima somministrazione di rhTSH intramuscolo (Thyrogen), al fine di stimolare il residuo tiroideo e quantificare l'attività tiroidea residua (TSH e Tg stimulate). La stimolazione con rhTSH è utile per rendere più efficace la terapia con radioiodio, incrementando la captazione del residuo ghiandolare.

In seconda giornata (giovedì) viene ripetuta la stimolazione tiroidea con una seconda iniezione intramuscolo di rhTSH (Thyrogen).

In terza giornata (venerdì) vengono valutati i valori di TSH e Tg (a 24h dall'ultima stimolazione con rhTSH) prima della effettiva terapia con radioiodio.

La terapia consiste nell'assunzione di una capsula di  $^{131}\text{I}$  in dosaggio tra i 1110 MBq e i 1850 MBq (equivalenti a 30-50 mCi) per l'ablazione del residuo tiroideo conseguentemente a tiroidectomia. Segue il ricovero in day hospital monitorato in continuità, con misurazioni dell'attività tiroidea al letto del paziente tramite Geiger (sonda atta a rilevare la radioattività del paziente) a 0,5-3-6-8h.

Il paziente ha una camera a pareti piombate dedicata per tutta la durata del day hospital.

Inoltre, viene costantemente idratato così da ottenere un'eliminazione più rapida del radiofarmaco.

È importante che ad ogni misurazione vengano mantenute le stesse condizioni sperimentali (stessa posizione e distanza dal rilevatore), al fine di ottenere risultati attendibili.

Il valore limite di radioattività per considerare come sicura la dimissione del paziente è di 30  $\mu\text{Sv/h}$ , corrispondenti a circa 16 mCi o 600 MBq (quindi circa il 55% della dose terapeutica). All'ottenimento di questo valore il paziente sarà dimesso (in media tra le 7 e le 9 ore di ricovero giornaliero).

In sesta giornata (lunedì), tre giorni dopo la terapia con radioiodio, il paziente viene sottoposto ad una scintigrafia total body (WBS) senza ulteriore somministrazione di tracciante, sfruttando la terapia stessa.

Lo scopo è quello di valutare l'attività residua tiroidea ed evidenziare eventuali linfonodi sospetti.

### *Post-terapia e follow up*

L'inizio del programma di follow up dovrebbe avvenire tra i 6 e i 12 mesi dopo la terapia, per valutarne la risposta effettiva.

In pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e ablazione residua con RAI, i primi accertamenti da eseguire consistono in: misurazione della Tg con Tg assay (tramite spettrometria di massa) o dopo stimolazione del TSH; misurazione degli AbTg; ecografia della regione del collo.

In pazienti ad alto rischio di malattia persistente andrebbe considerata l'esecuzione di una WBS o di una PET, quando i primi accertamenti non si sono rivelati congrui a valutare la risposta alla terapia eseguita.

In pazienti con sospette lesioni rilevate in US della regione del collo, è raccomandata l'esecuzione di FNA con misurazione dei livelli di Tg.

L'obiettivo del follow up è quello di calcolare i livelli di TSH ideali per singolo paziente (2-3 mesi dopo il trattamento iniziale) e definire quali pazienti possano essere ritenuti liberi da malattia e candidabili a una attività di sorveglianza meno restrittiva.

I pazienti con malattia persistente invece potranno necessitare di terapia addizionale o di un programma di sorveglianza più attento e frequente.

Livelli sierici di Tg e di AbTg non misurabili sono indice di guarigione completa con un valore predittivo negativo prossimo al 100%.

Devono essere considerati anche i livelli di TSH, in quanto leggere variazioni di TSH possono influire notevolmente sui livelli di Tg.

La determinazione del livello di AbTg è fondamentale al fine di escludere misurazioni falsate di Tg.

L'ecografia della regione del collo può dare informazioni rilevanti, soprattutto in fase iniziale quando i risultati da Tg assay possono dimostrarsi di difficile interpretazione.

La recidiva o l'estensione del CDT tende a coinvolgere in fase iniziale i linfonodi del collo, con criteri ecografici di sospetto.

La FNA eco-guidata e la Tg-FNA possono essere usate a conferma dei reperti sospetti. In pazienti ad alto rischio di malattia persistente, con elevati livello sierici di Tg e dopo negatività dell'esame ecografico, è raccomandata l'esecuzione di ulteriori indagini diagnostiche con imaging di secondo livello, per escludere la presenza di metastasi.

A 6-12 mesi andrebbe rivisitata la stratificazione iniziale del rischio di recidiva (secondo LG ATA), incorporando la risposta alla terapia iniziale.

Durante tutto il corso del follow up il rischio deve essere revisionato costantemente, al fine di valutare il decorso della malattia.

La stratificazione dinamica del rischio di recidiva fa sì che vengano evitati approcci eccessivamente aggressivi in pazienti a basso rischio, indipendentemente dalla classificazione pre-terapia.

La risposta al trattamento iniziale può essere considerata come:

- Eccellente: negatività all'imaging o reperti strutturali e funzionali non specifici, con soppressione di Tg basale  $<0,2$  ng/mL o  $<1$  ng/mL dopo stimolazione con TSH
- Risposta biochimica incompleta: negatività all'imaging e valori rilevabili di Tg basale o TSH-stimolata, o aumento di AbTg
- Risposta strutturale incompleta: evidenza all'imaging di malattia strutturale o funzionale, indipendentemente dai valori di Tg e AbTg.

Nei pazienti con risposta eccellente al trattamento il follow up dovrebbe essere eseguito ogni 12-24 mesi, con mantenimento della terapia con L-Tiroxina per valori di TSH in un range tra 0,5-2 mUI/L.

In pazienti con risposta strutturale incompleta il follow up andrà eseguito ogni 6-12 mesi con misurazioni di Tg, AbTg ed esecuzione di una ecografia della regione del collo, in trattamento con L-Tiroxina.

## 2. Studio sperimentale

Lo studio presentato in questo elaborato è stato condotto presso l'Unità Operativa di Medicina Nucleare del IRCCS AOU Policlinico San Martino di Genova.

### *Background*

Secondo le linee guida ATA per il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide, basse dosi di radioiodio (1110-1850 MBq) possono essere impiegate nell'ablazione del residuo tumorale in pazienti a rischio basso/intermedio di recidiva (secondo stratificazione prognostica ATA, 2015).

I pazienti con CDT che, dopo tiroidectomia, presentano un rischio basso o intermedio di recidiva presentano le seguenti caratteristiche:

Rischio basso:

- Microcarcinoma papillare (PMC) unifocale
- Carcinoma papillare a variante follicolare (FV-PTC) intratiroideo, capsulato
- Microcarcinoma papillare unifocale intratiroideo, BRAF mutato
- CDT intratiroideo, BRAF non mutato, <4 cm

Rischio intermedio:

- Carcinoma follicolare ad invasione microscopica
- PTMC multifocale
- PTC intratiroideo, 2-4 cm
- pN1, <5 linfonodi positivi
- pN1, tutti i linfonodi <0,2 cm
- pT3, estensione extratiroidea minima
- CDT intratiroideo, <4 cm, BRAF mutato

Nel 2018 sei Società Scientifiche italiane si sono riunite nella definizione delle linee guida nazionali di trattamento dei pazienti con CDT. Secondo il documento congiunto, può essere contemplato l'uso di una dose di  $^{131}\text{I}$ , in pazienti selezionati, di 1110-1850 MBq.

#### *Scopo dello studio*

Lo studio si propone di verificare la capacità del test di captazione (effettuato in corso di stimolazione con rhTSH, avviato dopo la prima somministrazione) di predire la dimissibilità in 8 ore del paziente con carcinoma tiroideo differenziato sottoposto a terapia ablativa con basse dosi di  $^{131}\text{I}$  (consentendo così la gestione della terapia in regione di ricovero protetto in DH).

Scopi secondari dello studio sono stati la capacità della tireoglobulina basale e stimolata di predire l'attività residua in fase di dimissione e la conferma di effettiva ablazione (Tg indosabile e, quando disponibile, scintigrafia diagnostica ad un anno dalla terapia indicativa di uptake nel letto tiroideo <1% della dose).

Lo scopo infatti è quello di impattare al minimo sulla qualità della vita del paziente, evitando il ricovero dello stesso e riducendo i giorni di assenza dall'attività lavorativa; si considera anche il minor costo che prevede la terapia in day hospital per il SSN rispetto ad un ricovero più prolungato, riducendo quindi la spesa globale.

Tutto questo confermando la fattibilità ed efficacia della terapia stessa.

### *Materiali e metodi*

Questo contributo ha preso in considerazione i dati raccolti prospetticamente tra dicembre 2014 e luglio 2020 nei pazienti trattati con basse dosi di  $^{131}\text{I}$  in day hospital presso la Medicina Nucleare del Policlinico San Martino.

Sono stati presi in esame 64 pazienti (16 M; 48 F; 22-78 aa) con carcinoma tiroideo differenziato a rischio di recidiva considerato basso o intermedio, trattati quindi, secondo linee guida ATA (2015), con trattamento in day hospital con  $^{131}\text{I}$ .

Si è valutata in prima giornata, dopo i prelievi di routine e la prima somministrazione di rhTSH, la captazione tiroidea di  $^{131}\text{I}$  (figura 10) con una somministrazione a dose traccia (~3 MBq), utilizzando una sonda a NaI.



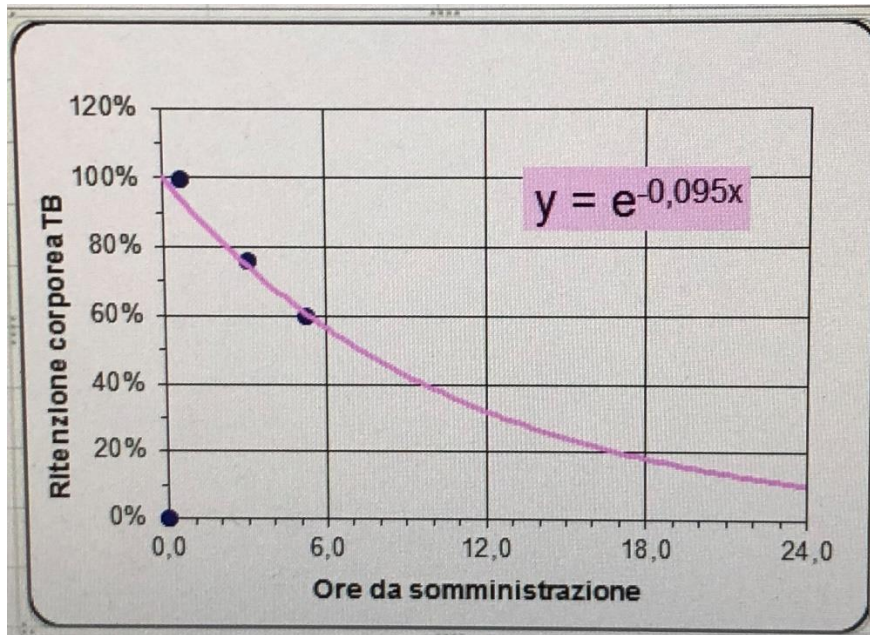


Figura 10. Esempio di curva di ritenzione corporea totale, ottenuta da test di captazione tramite sonda a NaI. Si evidenzia la captazione TB a t=0 equivalente al 100%; si riduce poi con curva esponenziale fino ad arrivare a valori pressoché stabili entro le 24 ore; oltre questo termine l'eliminazione di radiofarmaco è strettamente dipendente dal tempo di decadimento del RAI.

Nel periodo intercorso tra dicembre 2014 e luglio 2020 sono stati raccolti dati riguardanti 64 pazienti in terapia ablativa con RAI, a rischio di recidiva basso/intermedio.

Nell'estratto sottostante, che rappresenta la raccolta dati eseguita, si può notare come siano stati considerati i seguenti parametri al fine di valutare la fattibilità della terapia: diagnosi istologica, TNM, rischio ATA, P-TSH (basale), P-FT3 e P-FT4 (basali), Tg (basale), AbTg, TSH e Tg (stimolati), secondo la dose somministrata e includendo la valutazione con WBS eseguita in sesta giornata, a 72h dalla terapia con  $^{131}\text{I}$ .

istologico	TNM	rischio ATA 2015	P-TSH (basale)	P-FT3 (basale)
papillare	pT1a / G1 - pNx - pMx	basso	0,636 mIU/L	3,32 ng/L
papillare multifocale	pT1a / G1 - pN0 - pMx	basso	4,120 mIU/L	
papillare	pT1a/G1-G2/N0/Mx	basso	3,180 mIU/L	
papillare	pT1b / G1 - pNx - pMx	basso	0,607 mIU/L	3,01 ng/L
papillare	pT1b / G1 - pN0 - pMx	basso	15,510 mIU/L	
follicolare	pT2 / G1 - pNx - pMx	intermedio	0,639 mIU/L	2,82 ng/L
papillare	pT1a / G1 - pNx - pMx	basso	0,172 mIU/L	
microk papillare multifocale	pT1a / G1 - pNx - pMx	basso	2,210 mIU/L	2,70 ng/L

Figura 11. Estratto n°1 della raccolta dati eseguita tra dicembre 2014 e luglio 2020

P-FT4 (basale)	S-Tireoglobulina (basale)	S-TGA (AntiTireogl.)	Data	TSH stimolata	Tg stimolata	WBS (0=residuo piccolo; 1=residuo grande; 2: sospetto linfonodi)	dose
15,4 ng/L	0,04 µg/L	<20 U/mL	19/02/2017	106,2	0,07	1	1110
16,14 ng/L	0,04 µg/L	71,00 U/mL	24/02/2017	203,7	0,04	0	1110
	0,04 µg/L	90,70 U/mL	24/02/2017	118,3	0,04	0	1110
15,25 ng/L	0,04 µg/L	<20 U/mL	24/03/2017	122,3	0,04	1	1100
13,34 ng/L	0,17 µg/L	62,50 U/mL	12/05/2017	122	0,31	1	1110
15,8 ng/L	0,04 µg/L	<20 U/mL	26/05/2017	113,3	0,04	1	1110
17,31 ng/L	0,16 µg/L	62,80 U/mL	26/05/2017	97,83	1,62	1	1110
17,85 ng/L	0,04 µg/L	<20 U/mL	10/06/2017	110,5	0,18	0	1110

Figura 12. Estratto n°2 della raccolta dati eseguita tra dicembre 2014 e luglio 2020

Si possono suddividere due gruppi di pazienti, un primo gruppo comprendente i 58 pazienti cui è stata somministrata una dose media di 1129 MBq [1001-1245 MBq] ed un secondo gruppo più ristretto, comprendente i 6 pazienti cui è stata somministrata una dose di radiofarmaco maggiore [1819-1961 MBq].

Nel corso dell'intera durata del day hospital il paziente risiede in una camera a pareti piombate, con misurazione della radioattività tramite sonda Geiger (posta sopra il letto del paziente) a 0,5-3-6-8h al fine di valutare quando poter considerare sicure le dimissioni.

Il valore soglia di radioattività ammesso per la riammissione del paziente al di fuori della struttura dedicata è di 30  $\mu$ Sv/h.

Raggiunto un livello inferiore di radioattività, confermato da un'ultima misurazione al di fuori della camera, il paziente è stato dimesso (entro le 6-9h).



*Figura 13. Esempio di sonda Geiger equivalente a quella posta nella camera a pareti piombate.*

In sesta giornata il protocollo prevede l'esecuzione di WBS al fine di valutare la captazione tiroidea residua, sfruttando la terapia stessa, senza la necessità di somministrare ulteriore tracciante. È stato definito il residuo tiroideo, discriminando tra piccolo residuo, grande residuo e presenza di linfonodi sospetti all'indagine scintigrafica.

### *Analisi Statistica*

La correlazione tra l'attività residua prevista e quella effettivamente misurata dopo 8 ore è stata valutata tramite una regressione lineare.

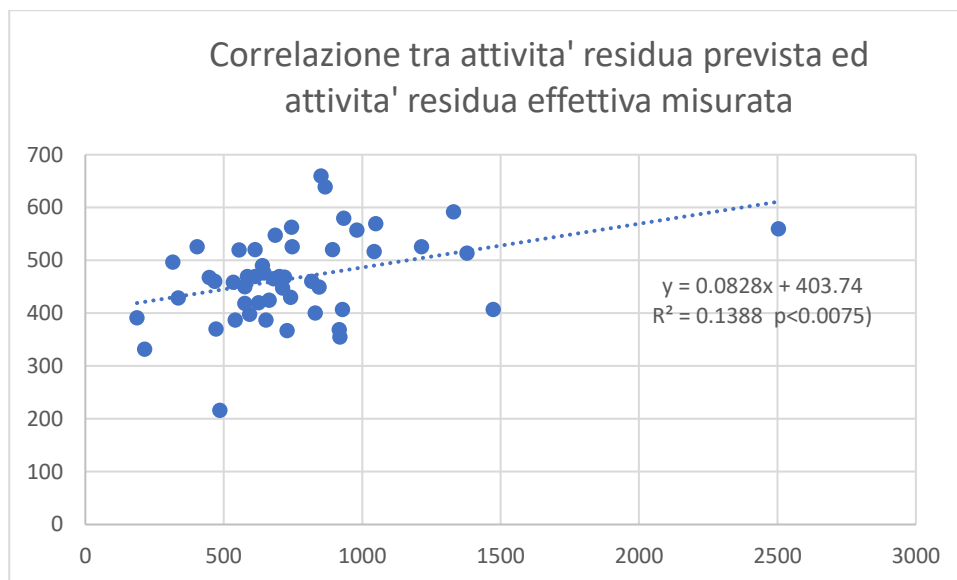
È stata inoltre effettuata un'analisi di correlazione tra la Tg basale e la Tg stimolata da una parte e l'attività residua misurata dopo 8 ore dall'altra.

A queste analisi dosimetriche sono state associate valutazioni cliniche atte a confermare la corretta selezione dei pazienti per il trattamento a basse dosi (correlazione tra Tg basale e Tg ablativa) ed a verifica della risposta ad un anno della terapia (Tg stimolata <1 ng/ml e scintigrafia negativa).

$p < 0.05$  è stato considerato come significativo in tutte le analisi.

### *Risultati e Discussione*

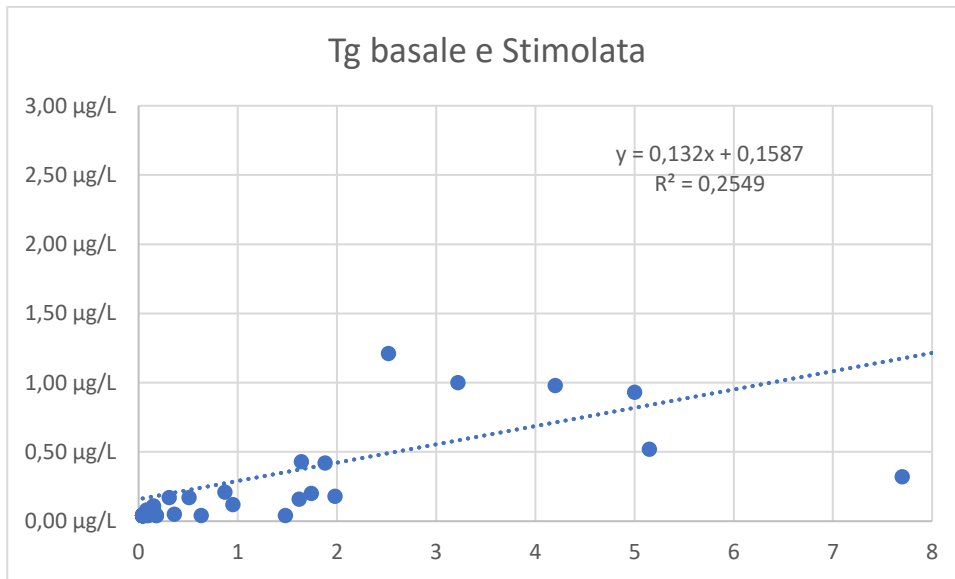
Il valore medio di attività residua prevista dopo 8 ore è stato di  $694 \pm 369$  MBq mentre il valore di attività residua effettivamente presente dopo 8 ore è stato di  $466 \pm 82$  MBq. Una correlazione altamente significativa si è dimostrata tra i due dati ( $p < 0.0075$ ). L'attività residua prevista sulla base del test di captazione è risultata tendenzialmente più elevata di quella effettivamente misurata in occasione della terapia, testimoniando anche un livello di maggiore "sicurezza" nella gestione del dato captazione in previsione del trattamento in DH.



Per contro non si è dimostrata alcuna correlazione tra i valori di Tg basale o stimolata e l'attività residua ad 8 ore dalla somministrazione della dose ablativa.

Da un punto di vista clinico si è avuto conferma della corretta selezione dei pazienti sulla base dei dati peri e post-RAI.

Infatti si è evidenziata una correlazione significativa tra Tg basale (o Tg a 40 giorni) e Tg ablativa stimolata ( $p < 0.001$ ) ed alla rivalutazione ad un anno si è avuta conferma della risposta eccellente e completa in tutti i pazienti trattati (Tg stimolata  $< 1$  ng/ml e scintigrafia con  $^{131}\text{I}$  diagnostica negativa con uptake  $< 1\%$  nel letto tiroideo).



### *Conclusioni*

Il presente studio conferma la fattibilità della somministrazione di dosi basse ablativo di  $^{131}\text{I}$  nei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato a rischio basso ed intermedio. In tal senso, nella nostra casistica derivante da pazienti operati presso un centro con reparto di Chirurgia endocrino ad alti volumi, il test di captazione si è configurato come l'unico predittore di dimissibilità in 8 ore dalla terapia.

Per contro la Tireoglobulina basale e quella stimolata non hanno dimostrato una significativa correlazione con l'attività residua ma hanno confermato il loro valore (ed intercorrelazione) nel convalidare il profilo di rischio basso dei pazienti.

Infine il presente studio ha confermato l'efficacia della terapia ablativa con basse dosi di  $^{131}\text{I}$  in termini di risposta eccellente ed avvenuta ablazione del residuo.



## *Bibliografia*

1. AIOM. Linee guida tumori della tiroide (2017, aggiornato 2019)
2. Seer.cancer.gov
3. [www.registritumori.it](http://www.registritumori.it)
4. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. *Thyroid*. 2016;26:1–133
5. Risk Factors for Thyroid Cancer: A Hospital-Based Case-Control Study in Korean Adults. Seung-Kwon Myung, Chan Wha Lee, Jeonghee Lee, Jeongseon Kim, Hyeon Suk Kim
6. Il nodulo tiroideo, clinica parte iniziale: Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33: 1-50
7. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies  
  
F. Pacini · F. Basolo · R. Bellantone · G. Boni · M. A. Cannizzaro · M. De Palma · C. Durante · R. Elisei ·  
  
G. Fadda · A. Frasoldati · L. Fugazzola · R. Guglielmi · C. P. Lombardi · P. Miccoli · E. Papini · G. Pellegriti ·  
  
L. Pezzullo · A. Pontecorvi · M. Salvatori · E. Seregni · P. Vitti

8. Diagnostica per Immagini e Radioterapia  
di Cittadini - Cittadini - Sardelli - Mariani - Corvo' (2015)
9. A novel TIRADS of US classification  
  
Yan Zhuang, Cheng Li, Zhan Hua, Ke Chen, Jiang Li Lin  
  
2018 Jun 18;17(1):82.  
  
doi: 10.1186/s12938-018-0507-3.
10. ACR-TIRADS and Eu-TIRADS, are they so different?  
F. Diaz, I. García Duitama, A. Radosevic, A. Solano, C. V. Martinez  
Stocker, M. Vilas Gonzalez, A. Agustí; Barcelona/ES  
  
Doi:  
10.26044/ecr2019/C-2490
11. Lemoine NR, Mayalla ES, Wyllie FS, et al. High frequency of ras  
oncogene activation in all stages of human thyroid  
tumorigenesis. *Oncogene* 1989, 4: 159.
12. *Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual.  
8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017*
13. Raccomandazioni procedurali per la terapia medico  
nucleare. AIMN 2012.
14. Il trattamento radiometabolico dell'ipertiroidismo. Linee Guida  
congiunte SIE-AIMN-AIFM 2005.

*Fonti immagini:*

Grafici 2-3: Davies L, 2006; Pellegriti G, 2013

Grafico 4: Thyroid Cancer Corridor in India and the Chernobyl Iodine Fallout

VT Padmanabhan, R Ramesh and V Pugazhendi

Figura 1 e 7: [endocrinologiaoggi.it](http://endocrinologiaoggi.it)

Figura 2: Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations

Jung Hee Shin, Jung Hwan Baek, Jin Chung, Eun Joo Ha, Ji-Hoon Kim, Young Hen Lee et al. Doi: 10.3348/kjr.2016.17.3.370

Figura 3: The 2017 ACR-TIRADS system.

Tessler FN, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. Journal of the American College of Radiology. 2017 May;14(5):587–95.

Figura 4: A novel TIRADS of US classification

Yan Zhuang, Cheng Li, Zhan Hua, Ke Chen, Jiang Li Lin

Figura 5: European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS

Gilles Russ, Steen J Bonnema, Murat Faik Erdogan, Cosimo Durante, Rose Ngu, Laurence Leenhardt

Figura 6: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>