



TRATTAMENTO RADIOMETABOLICO (TRM) DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE (CDT)

A cura di:

Coordinatore: Riccardo Emanuele Pellerito
Emanuela Arvat, Paolo Piero Limone, Alfredo Muni,
Fabio Orlandi, Ornella Testori

Approvato dal Gruppo di Lavoro sui tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine:

Coordinatore: Fabio Orlandi

Partecipanti:

Paolo Aluffi Valletti, Gianluca Aimaretti, Egle Ansaldi, Giovanni Pietro Arnone, Emanuela Arvat, Claudia Baffoni, Maurizio Bossotti, Fabio Bramardi, Enrico Brignardello, Giovanni Canale, Pasquale Caraci, Flora Cesario, Enrica Ciccarelli, Lorenzo Daniele, Paolo De Giuli, Francesco Felicetti, Marco Gallo, Adriana Ginardi, Roberta Giordano, Slivia Grottoli, Paolo Piero Limone, Marco Lodin, Paolo Maioli, Francesca Maletta, Paola Migliora, Alfredo Muni, Anna Nelva, Salvatore Oleandri, Cristina Ondolo, Loredana Pagano, Nicola Palestini, Renato Parente, Riccardo Emanuele Pellerito, Alessandro Piovesan, Roberta Poli, Mirco Pultrone, Francesco Quaglino, Alberto Ravera, Paola Riella, Maura Rossi, Giuseppe Saglietti, Daniela Sansone, Roberto Saracco, Maria Scatolini, Antonio Scotti, Pietro Benedetto Soardo, Raffaele Sorrentino, Monica Suppo, Massimo Terzolo, Ornella Testori, Marco Volante, Remo Zanchetta, Francesco Zenga.

RACCOMANDAZIONI PER IL TRM ABLATIVO

1. INDICAZIONI

2. PREPARAZIONE :

- CONTROLLO E NORMALIZZAZIONE DEL POOL DEGLI IODURI
- MODALITA' di ELEVAZIONE DEL TSH (ipotiroidismo iatrogeno vs. rhTSH)

3. ATTIVITA' DA SOMMINISTRARE & DOSE DA EROGARE

INDICAZIONI

L'ablazione del residuo tiroideo facilita l'individuazione precoce di ripresa di malattia tramite le misurazioni della hTg e/o la scintigrafia totale corporea con Iodio radioattivo. La scintigrafia post-terapeutica eseguita durante l'ablazione del residuo tiroideo può aiutare nella stadiazione di malattia mettendo in evidenza foci tumorali precedentemente non identificati. Inoltre può essere considerata come una terapia adiuvante in pazienti con alto rischio di recidiva o di mortalità malattia specifica (v. citazioni 51 di ATA-2015) per il potenziale effetto tumoricida su eventuali cellule tumorali residue anche dopo una appropriata resezione chirurgica.

A supporto dell'utilizzo dello Iodio radioattivo come terapia adiuvante vi è un gran numero di ampi studi retrospettivi che mostrano una significativa riduzione dei tassi di recidiva di malattia e mortalità causa specifica. Altri studi simili non mostrano questo beneficio, almeno tra quei pazienti con malattia a più basso rischio di mortalità.

Secondo le linee guida più seguite la terapia con ^{131}I può essere risparmiata limitatamente a pazienti con carcinoma papillifero pT1a pN0.

SI CONCORDA (V. Tabella 14 di ATA 2015)

- non vi è indicazione all'ablazione nei carcinomi differenziati a rischio basso, valutati in ambito polispecialistico (quadro ecografico, valore tireoglobulina, esito chirurgico, etc..);
- per gli altri pazienti è indicata l'ablazione.

PREPARAZIONE

1. CONTROLLO E NORMALIZZAZIONE DEL POOL DEGLI IODURI

Alla visita di presa in carico medico-nucleare :

- anamnesi farmacologica quanto agli ioduri (qualora non già fornita dal medico inviante);
- raccolta di campione di urine per ioduria-spot;
- prescrizione di astensione dagli ioduri (v. Raccomandazioni Procedurali AIMN 2012);
- prescrizione di dieta ipoiodica (che cioè comporti un apporto iodico < 50 µg/d.);
- prescrizioni per la stimolazione con TSH (v. di seguito), programma e tempistiche: si dà corso al programma se la ioduria spot risulterà permissiva (< 400 µg/24 ore, v. Tab LARN 2014, valori giornalieri raccomandati e livelli massimi tollerabili per la popolazione adulta italiana)ⁱ.

DA: Raccomandazioni Procedurali AIMN – Terapia Medico-Nucleare – Vrs. 02/2012 p. 7/17

- 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 ipoiodica (almeno due settimane) allo scopo di ridurre la quantità di iodio organico presente nell'organismo. La Tabella 1 riporta l'elenco di farmaci e sostanze iodate con relativo periodo di sospensione.

Tabella 1.

Farmaco o prodotto	Tempo di sospensione consigliato
Multivitaminici contenenti iodio	7 giorni
Espettoranti, soluzioni di Lugol, prodotti a base di alghe marine, prodotti per dimagrire contenenti iodio, disinfettanti, lavande vaginali, dentifrici iodati, tinture per capelli, creme anti-cellulite a base di iodio o prodotti iodati	In base al contenuto di iodio; normalmente 2-3 settimane
Tintura di iodio	2-3 settimane
Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane, in caso di funzionalità renale normale; più a lungo in caso contrario.
Mezzi di contrasto radiografici liposolubili	Alcuni mesi
Amiodarone	In base alla durata del trattamento; normalmente 3-6 mesi

NOTA:

la dieta a ridotto contenuto iodico deve iniziare almeno 2 settimane prima del trattamento con ¹³¹Iⁱⁱ ; la dieta deve tener conto delle peculiarità del territorio^{iii,iv}; p.e. i latticini prodotti e venduti nei nostri mercati sono assai meno ricchi in Iodio che in Nord America.

2. MODALITA' DI ELEVAZIONE DEL TSH (Ipotiroidismo Iatrogeno vs.rh TSH)

E' necessario raggiungere un livello di TSH sierico $> 30\text{mU/L}$ prima del trattamento, per aumentare l'espressione del NIS e ottimizzare i parametri dosimetrici.

L'incremento del TSH può essere ottenuto per via endogena, mediante la sospensione del trattamento con ormone tiroideo secondo i due schemi seguenti:

- sospensione della l-tiroxina 4 settimane prima del trattamento con ^{131}I ,
- sospensione della l-tiroxina 6 settimane prima del trattamento, somministrazione della triiodotironina ($0,7 \mu\text{cg/Kg/die}$) fino a 2 settimane prima del trattamento con ^{131}I .

L'incremento del TSH può essere ottenuto anche per via esogena, mediante somministrazione i.m. di rhTSH, 2 dosi di $0,9 \text{ mg}$ 48 e 24 ore prima del trattamento con ^{131}I .

La scelta tra i 2 metodi tiene conto dei vincoli:

- di contenimento della spesa sanitaria: il rhTSH non è rimborsato dal DRG della degenza in MN;
- di esigenze peculiari del paziente;
- della stadiazione clinica post-operatoria (v. citazione 54 ATA-2015).

SI CONCORDA :

L'uso del TSH ricombinante è valida alternativa alla sospensione, per pari efficacia a parità di attività somministrata, nella malattia a basso rischio. Da valutare specificamente nel rischio intermedio e alto, come da Raccomandazione 54 ATA-2015:

- A. Nei Pazienti con rischio ATA basso e intermedio, senza interessamento linfonodale estensivo (i.e. T1-T3, $\text{N}_0/\text{N}_x/\text{N}_{1a}$, M_0) rhTSH è valida alternativa all'ipotiroidismo (raccomandazione forte, evidenza di moderata qualità).
- B. Nei pazienti con rischio ATA intermedio, con interessamento clinico linfonodale esteso ma senza MTS a distanza rhTSH può essere preso in considerazione (raccomandazione debole, evidenza di bassa qualità).
- C. Nei Pazienti con rischio ATA elevato non è raccomandato, le evidenze non sono sufficienti.

D. Nei Pazienti con qualsiasi rischio ATA, ma con significativa comorbidità che precluda l'induzione di ipotiroidismo è indicato rhTSH (raccomandazione forte, evidenza di bassa qualità).

Tale uso è ad oggi limitato nella nostra regione per il costo, in quanto il rhTSH non è rimborsato dal DRG della degenza protetta in Medicina Nucleare.

3– DIAGNOSTICA PRE-TRATTAMENTO

La valutazione del letto tiroideo può avvenire con ecografia e/o con scintigrafia con radioiodio (^{123}I , ^{131}I) o con radiofarmaco iodiomimetico.

La determinazione della captazione può essere ottenuta somministrando 10-100 μCi di ^{131}I senza incorrere nello "stunning".

Le scansioni pre-terapia sono utili quando le dimensioni del residuo tiroideo non possono essere stabilite sulla base della relazione chirurgica o dell'ecografia del collo, o quando i risultati potrebbero avere rilevanza o sulla decisione di trattare o sulla attività di radioiodio da somministrare.

ATTIVITA' DA SOMMINISTRARE & DOSE DA EROGARE PER L'ABLAZIONE

Il D.L. 187/2000 impone la personalizzazione dell'attività da somministrare, che è stretta responsabilità del medico nucleare che è tenuto a giustificare e ottimizzare il trattamento.

Si ritiene efficace l'ablazione come l'assenza di captazione di ^{131}I ad una successiva scintigrafia diagnostica o il riscontro di livelli non dosabili di hTg stimolata.

Quali sono i parametri che il medico nucleare utilizza per stabilire l'attività da somministrare?

- stadiazione post-chirurgica e valutazione del rischio clinico;
- parametri clinici e biologici (peso, età, funzione renale ed epatica...);
- entità del residuo;
- parametri dosimetrici preliminari: scintigrafia e captazione del residuo, tempo di residenza;
- pool degli ioduri.

- La somministrazione su base empirica di attività comprese nell'ordine degli 1.1-1.85 GBq consente di ottenere un'efficacia ablativa >85%.
Attività maggiori, fino a 5.5 GBq, possono consentire un'efficacia ablativa > 95%, anche in pazienti con residuo di maggior entità.
- La somministrazione su base dosimetrica individualizzata è scelta dal medico nucleare. Si possono seguire 2 filoni:
 - *Calcolo dell'Attività Massima Somministrabile*, ai fini di non superare la dose limite al midollo emopoietico di 2Gy
(http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_dosi_standards1.pdf).
 - *Calcolo dell'Attività Ottimale*, selezionando di un'attività terapeutica tale da determinare una dose al midollo rosso emopoietico non superiore a 2 Gy e una dose al bersaglio > 80-100 Gy
(http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/protocollo_dosimetrico.pdf).

SI CONCORDA:

- somministrazione su base empirica di 30 – 100 mCi .

nel sospetto di incompleta resezione chirurgica della neoplasia, o di malattia evolutiva, l'attività può essere maggiore ed è opportuna la dosimetria previsionale. (v. citazioni 55 e 56 di ATA-2015).

RACCOMANDAZIONI PER IL TRM DEL CDT PERSISTENTE, RECIDIVANTE O METASTATICO

1. INDICAZIONI. La gerarchia dei trattamenti è:

- chirurgia locoregionale se possibile,
- TRM con ¹³¹I se le lesioni sono captanti,
- radioterapia esterna (o altri trattamenti locali come termoablazione, crioablazione, radiofrequenza, alcolizzazione percutanea, chemioembolizzazione),
- trattamento soppressivo del TSH per malattia asintomatica, stabile o lentamente progressiva,

- trattamento sistemico con farmaci inibitori delle chinasi per i pazienti con malattia in progressione refrattaria ad altri trattamenti.

In quali situazioni deve essere valutata la possibilità che il paziente sia refrattario al ^{131}I ?

- mancata captazione di ^{131}I in lesioni note, nel WBS post-TRM.
- progressione rapida di malattia dopo trattamento con ^{131}I .

NOTA: La decisione di non trattare più con il ^{131}I , e la successiva strategia terapeutica, deve essere presa collegialmente in sede di GIC.

2. PREPARAZIONE :

- a. CONTROLLO NORMALIZZAZIONE DEL POOL DEGLI IODURI: come per l'ablazione (v. pag 3);
- b. MODALITA' di ELEVAZIONE DEL TSH (ipotiroidismo iatrogeno vs. rhTSH ^v): come per l'ablazione (v. pag 5).

3. ATTIVITA' DA SOMMINISTRARE & DOSE DA EROGARE

I trattamenti possono essere ripetuti (ogni 6 – 12 mesi) fino a che le lesioni captino il ^{131}I , e siano rispettati i seguenti vincoli:

- non si superi la dose di attenzione di 2Gy al midollo emopoietico.
- non si superi l'attività di 120 mCi al corpo intero a 48 ore.
- non si superi l'attività di 80 mCi ai polmoni a 48 ore.

Le attività di ^{131}I da somministrare di volta saranno decise dal medico nucleare in base a:

- stime dosimetriche,
- condizioni individuali di salute del singolo paziente,
- aggressività della malattia e rischio di progressione.

RACCOMANDAZIONI PER IL TRM DEL CDT IN ETA' PEDIATRICA

I CDT in età pediatrica hanno, rispetto alla popolazione adulta, significative differenze patofisiologiche, nella modalità di presentazione clinica e negli esiti a lungo termine. Così, una terapia raccomandata per l'adulto può non essere idonea nei bambini, che sono a minor rischio di morte, ma a maggior rischio degli effetti negativi (a distanza) per trattamenti aggressivi.

A complicare il tutto, l'età pediatrica deve essere segmentata in almeno 3 fasce: infanzia, preadolescenza, adolescenza.

L'approccio diagnostico, chirurgico, endocrinologico e la stima del rischio ne devono tener conto.

In età pediatrica il CDT è considerato in stadio II in caso di M+; tutti gli altri sono considerati stadio I.

L'estensione della malattia nel collo alla diagnosi è in rapporto diretto col rischio di mts a distanza.

RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE

INDICAZIONI:

- Diagnostica postchirurgica nei pz con rischio intermedio-elevato: Tg e WBS (con stimolo di TSH, SPECT-CT).
- TRM ablativa con ^{131}I in caso di malattia residua nel collo o nel sospetto di mts a distanza.
- Ulteriori trattamenti per malattia persistente o in progressione: scelte individualizzate, valutando il rapporto rischio/beneficio.

PREPARAZIONE:

- controllo e normalizzazione del pool degli ioduri (come per l'adulto).
- modalità di elevazione del TSH : astensione dal trattamento con IT4 per 4 settimane.

Il thyrogen non è autorizzato in età pediatrica; può essere utilizzato off-label sotto la responsabilità del clinico in casi selezionati.

ATTIVITA' DA SOMMINISTRARE E DOSE DA EROGARE:

oltre all'ovvia differenza di peso e dimensioni tra adulto e bambino, la clearance renale è assai diversa, ed è diversa nelle diverse età del bambino.

All'ablazione utilizzare il metodo dosimetrico per il calcolo dell'attività nei bambini piccoli ed in pazienti con ridotta riserva midollare.

Il metodo empirico è accettabile negli altri casi.

Nelle situazioni di malattia in progressione, l'attività di ^{131}I da utilizzare nei successivi TRM sarà calcolata con metodo dosimetrico.

Nella malattia persistente stabile si valuterà individualmente, in funzione del rapporto rischio/beneficio.

FOLLOW-UP: come nell'adulto.

-
- i SINU – LARN : Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia *per la popolazione italiana* IV Revisione. SICS 2014.
- ii [Li JH](#), [He ZH](#), [Bansal V](#), [Hennessey JV](#): Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. [Clin Endocrinol \(Oxf\)](#). 2016 Jan;84(1):3-12.
- iii Costa A, Testori OB, Cenderelli G, Patrito G, Piazza A. Frequency of goiter and urinary iodine in the Piedmont school children. Data on iodine contents in some local food. *Minerva Med.* 1975 Oct 17;66(69):3611-22. Italian.
- iv ISTISAN, Rapporto 14/6, Attività del monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica.
- v DETERMINAZIONE AIFA 8/7/2011: Inserimento del medicinale tireotropina alfa (Thyrogen) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n° 648 (GU n. 167 del 20-7-2011).