

Società Italiana di Endocrinologia

Associazione Italiana Medicina Nucleare

Associazione Italiana di Fisica in Medicina

**CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE
LINEE GUIDA SIE-AIMN-AIFM
PER IL TRATTAMENTO ED IL FOLLOW-UP**

Anno 2004

Pannello di Esperti per la stesura delle Linee Guida

Gruppo di Lavoro SIE

Benedetto Busnardo (*Padova*)
Rossella Elisei (*Pisa*)
Furio Pacini (*Siena*)
Enrico Papini (*Albano Laziale*)
Gabriella Pellegriti (*Catania*)

Gruppo di Lavoro AIFM

Ivana Butti (*Lecco*)
Antonio De Agostini (*Brescia*)

Gruppo di Lavoro AIMN

Massimo Eugenio Dottorini (*Legnano*)
Luca Giovanella (*Bellinzona, CH*)
Eugenio Inglese (*Novara*)
Claudio Pizzocaro (*Brescia*)
Massimo Salvatori (*Roma*)
Ettore Seregini (*Milano*)
Andrea Soricelli (*Napoli*)

Dichiarazione di Interessi: nessun conflitto di interessi rilevato

Stesura Linee Guida: 2 Maggio 2004

Prossima Revisione: 31 Dicembre 2007

**CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE
LINEE GUIDA SIE-AIMN-AIFM PER IL TRATTAMENTO ED IL FOLLOW-UP
Anno 2004**

Contenuti

1. Introduzione	pagina 4
2. Trattamento Chirurgico	“ 5-7
A. Valutazione Preoperatoria	
B. Intervento Chirurgico	
C. Valutazione Postoperatoria	
3. Stadiazione	“ 8-10
A. Fattori di Rischio e Sistemi di Stadiazione	
B. Classi di Rischio	
4. Trattamento Ablativo con Radioiodio (¹³¹ I)	“ 11-14
A. Indicazioni e stratificazione del rischio di persistenza o recidiva	
B. Metodologia terapeutica e dosimetria	
C. Verifica della efficacia del trattamento ablativo	
5. Terapia ormonale	“ 15-17
A. Trattamento con levo-tiroxina	
B. Trattamento dell'ipoparatiroidismo post-operatorio	
6. Persistenza o Recidiva di Malattia: Terapia chirurgica	“ 18-20
A. Persistenza di malattia e recidiva in sede locale	
B. Metastasi a distanza	
7. Persistenza o Recidiva di Malattia: Terapia Radiometabolica con ¹³¹ I	“ 21-27
A. Indicazioni	
B. Metodologia del Trattamento	
C. Gestione della fase post-terapia	
D. Effetti indesiderati	
8. Terapia Radiante Esterna	“ 28
9. Follow-up	“ 29-35
A. Scopo	
B. Metodiche utilizzate	
C. Modalità di esecuzione del follow-up	
D. Impiego del TSH umano ricombinante (rhTSH)	
10. Carcinoma in età pediatrica	“ 36-37
A. Considerazioni Cliniche	
B. Terapia Iniziale	
C. Terapia post-chirurgica e follow-up	
11. Bibliografia	“ 38-46

12. Appendice

a. Allegati

1. livelli di evidenza
2. stadiazione TNM V edizione
3. comparazione degli scoring systems per la prognosi del CTD
4. tempi di sospensione consigliati per farmaci, prodotti e alimenti prima della terapia con I¹³¹
5. aspetti legislativi e di radioprotezione relativi alla terapia con ¹³¹I
6. consenso informato al trattamento con radioiodio e riferimenti
7. dosimetria

b. Flow-chart

1. Iter diagnostico-terapeutico nei soggetto con CTD
2. tabella: comportamento nei pazienti con livelli dosabili di Tg durante trattamento con L-T4 e dopo sospensione

c. Abbreviazioni e glossario

1. INTRODUZIONE

Il carcinoma papillare ed il carcinoma follicolare della tiroide, definiti carcinomi tiroidei differenziati (CTD), costituiscono circa l'1% dei tumori maligni umani, con incidenza compresa fra lo 0.5 e il 10 per 100.000 per anno in rapporto alle popolazioni esaminate. Il CTD è la più frequente neoplasia endocrina e ha un impatto socio-sanitario significativo, ove si consideri che la sua prevalenza è analoga o superiore a quella del mieloma, del morbo di Hodgkin e dei carcinomi dell'esofago o della laringe. Nonostante il costante incremento della prevalenza nelle ultime decadi, la mortalità per carcinoma tiroideo è in graduale decremento. Dati di sopravvivenza a 30 anni dalla diagnosi indicano che l'assoluta maggioranza dei soggetti con carcinoma papillare o follicolare sono viventi, in conseguenza di diagnosi precoci e di programmi terapeutici multidisciplinari.

Benchè i CTD siano efficacemente curabili, il loro trattamento e follow-up rimangono oggetto di controversia. Ciò è dovuto alla assenza di evidenze cliniche di tipo I o II (trials clinici prospettici randomizzati o controllati), rese difficoltose dal protratto rischio di recidiva della neoplasia e dalla sua bassa letalità, e dal conseguente ricorso a studi di coorte mancanti di randomizzazione della terapia (evidenze di tipo III e IV).

Le presenti Linee Guida rappresentano un documento di consenso terapeutico, prodotto da un gruppo di lavoro formato da esperti della Società Italiana di Endocrinologia (SIE), della Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN) e della Associazione Italiana di Fisica in Medicina (AIFM), che ha lo scopo di fornire una guida al trattamento ed al follow-up del CTD basata su criteri di costo-efficacia e mirata ad evitare sovra - o sottostime terapeutiche della malattia.

➔ In tutti gli ambienti in cui ciò sia possibile è auspicabile la costituzione di un team multidisciplinare costituito da un endocrinologo, un medico nucleare e un chirurgo esperto in neoplasie del collo. A tale team dovrebbero afferire citopatologi, anatomo-patologi, specialisti in diagnostica per immagini e personale infermieristico esperti nella gestione di pazienti con carcinoma tiroideo o patologia oncologica.

Una informazione completa, verbale e scritta, e la disponibilità ad una successiva opera di supporto devono essere previsti come elementi essenziali per un trattamento integrato efficace.

➔ È opportuno che ciascun ambiente clinico adotti proprie linee guida interne redatte in modo da rendere riproducibile e verificabile la gestione dei CTD, adeguando questo documento alle proprie risorse, alla specifica esperienza clinica e alla tipologia dei singoli malati.

Obiettivi delle Linee Guida SIE-AIMN per il trattamento del CTD sono:

- a. fornire criteri razionali e condivisi per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti;
- b. rendere più efficiente ed efficace il processo gestionale della malattia

2. TRATTAMENTO CHIRURGICO

A. VALUTAZIONE PREOPERATORIA

Diagnosticata la natura maligna di una lesione tiroidea e decisa la strategia chirurgica, il paziente deve essere inquadrato eseguendo:

A.1. Analisi dei fattori di rischio

(vedi paragrafo 3)

A.2. Indagini preliminari all'atto operatorio

- *ecografia del collo* per: 1. esame della tiroide, 2. studio ecografico della regione cervicale. L'indagine deve esplorare e descrivere accuratamente il letto tiroideo e le regioni latero cervicali bilaterali per la ricerca di linfonodi sospetti per metastasi. 3. agoaspirazione delle lesioni tiroidee coesistenti e di eventuali adenopatie (se sospette sul piano ultrasonografico) con esame citologico e dosaggio della tireoglobulina (Tg) sul liquido di lavaggio dell'ago.

- *scintigrafia tiroidea*: per informazioni topografiche, da confrontare con la scintigrafia cervicale successiva all'intervento chirurgico per chiarire se una zona captante si proietta nella regione del letto tiroideo (residuo tiroideo) o al di fuori di esso (metastasi linfonodale)

- *laringoscopia indiretta*: per valutare la motilità delle corde vocali prima della terapia chirurgica

- *dosaggio del PTH e della calcemia*: per documentare la funzionalità delle paratiroidi prima del trattamento chirurgico

- *dosaggio della calcitonina sierica*: per escludere (soprattutto in caso di reperto citologico di neoplasia follicolare) un carcinoma midollare della tiroide

- *altre indagini* (radiografia del torace, esame ematochimici di routine etc) preliminari alla anestesia generale. In casi specifici (lesione in gozzo immerso o voluminoso, linfadenopatie cervicali con sospetto interessamento del compartimento mediastinico), è utile esame RM o TC senza mezzo di contrasto per verificare l'estensione mediastinica e i rapporti con la trachea e le strutture cervicali

A.3. Report per il chirurgo

Il chirurgo deve essere informato con precisione circa il tipo di sospetto clinico e lo stato locale prima di eseguire l'intervento. È pertanto utile inviare al chirurgo una scheda con le informazioni ecografiche relative alle dimensioni del/dei noduli, il loro rapporto con le strutture locali, l'eventuale presenza di metastasi linfonodali latero cervicali, il referto citologico e i risultati delle indagini ematochimiche che possono influenzare la condotta operatoria

- *consenso informato*. Ottenuto dal paziente dopo una esauriente spiegazione da parte del chirurgo e dell'endocrinologo che comprenda i vantaggi e svantaggi delle opzioni terapeutiche disponibili e il rischio di complicanze legato alla procedura proposta.

B. INTERVENTO CHIRURGICO

B.1. Chirurgia del tumore primitivo

Il carcinoma tiroideo differenziato ha una lenta evoluzione e prognosi generalmente buona, ma resta una neoplasia potenzialmente letale in una percentuale di casi non trascurabile.

Pertanto il trattamento iniziale deve soddisfare i seguenti requisiti:

- essere il più radicale possibile per eliminare tutti i focolai tumorali,
- tendere ad ottenere una guarigione definitiva,
- essere associato a bassa incidenza di recidive locali e di metastasi a distanza,
- permettere una ottima qualità della vita, evitando complicanze iatrogene.

➔ *Il trattamento iniziale del carcinoma differenziato tiroideo è chirurgico e si basa sulla tiroidectomia totale o "quasi totale".*

Per 'tiroidectomia quasi-totale' si intende la rimozione completa del lobo affetto associata ad istmectomia e a lobectomia quasi totale controlaterale, tale da lasciare in sede una minima quantità di tessuto tiroideo (< 2 gr) per proteggere il nervo laringeo ricorrente in circostanze tecnicamente difficoltose.

Alcune scuole suggeriscono una terapia chirurgica meno estesa (lobo-istmectomia) quando i fattori prognostici indichino una neoplasia a "basso rischio". La principale obiezione alla tiroidectomia totale è la possibilità di complicanze chirurgiche a carico delle paratiroidi (ipoparatiroidismo) e dei nervi laringei ricorrenti (paralisi cordale) ma, se l'intervento è eseguito da mani esperte, la loro incidenza è bassa. Inoltre, l'evidenza che il carcinoma differenziato della tiroide è multifocale in una elevata percentuale di casi a prescindere dal suo basso o alto rischio *rende la tiroidectomia totale il trattamento di scelta in tutti i casi di carcinoma tiroideo differenziato.*

➔ *L'intervento di lobectomia ed istmectomia può essere preso in considerazione solo nel caso di carcinoma papillare unifocale di diametro inferiore al 1 cm, scoperto incidentalmente all'istologia dopo interventi parziali eseguiti per altra patologia tiroidea. Tale opzione deve essere discussa con il paziente dopo una chiara esposizione del problema.*

➔ *Quando la diagnosi citologica preoperatoria di carcinoma papillare è ben definita (referto citologico di "malignità"), la terapia chirurgica verrà eseguita senza necessità di una valutazione diagnostica intraoperatoria.*

B.2. Chirurgia delle metastasi linfonodali

➔ *Lo svuotamento del compartimento centrale del collo dovrebbe essere eseguito in tutti i casi.*

La linfadenectomia "di principio" delle altre catene cervicali, eseguita a scopo profilattico, non è invece la terapia di scelta nel carcinoma tiroideo differenziato.

➔ *La linfadenectomia omolaterale deve essere eseguita solo in caso di metastasi linfonodali documentate ecograficamente e/o con esame citologico e/o con dosaggio della Tg sul liquido di lavaggio dell'ago utilizzato per eseguire la agospirazione o in caso di secondarietà linfonodali dimostrate dalla esplorazione chirurgica.*

B.3. Complicanze post-chirurgiche

Vedi paragrafo 5.

C. VALUTAZIONE POSTOPERATORIA

Tutti i pazienti devono essere valutati nell'immediato post-operatorio allo scopo di instaurare la terapia ormonale, accertare la presenza o assenza di complicanze chirurgiche (laringoscopia indiretta, dosaggio della calcemia) e prendere visione dell'esame istologico definitivo.

Il personale infermieristico dovrà essere istruito a cogliere la presenza di sintomi o segni di tetania subclinica (vedi 5b) e a controllare nelle 12 ore successive all'intervento l'assenza di emorragia nel letto tiroideo.

Il referto anatomico-patologico deve essere valutato con attenzione, con particolare riferimento alle indicazioni circa: l'istotipo: papillare, follicolare, insulare, anaplastico; il grado differenziazione: ben differenziato, scarsamente differenziato, poco differenziato; la variante istologica, soprattutto nell'istotipo papillare: classica, follicolare, a cellule alte, colonnare, sclerosante diffusa; le dimensioni della neoplasia; la uni o multifocalità; la mono o bilateralità; l'angioinvasività e la necrosi; il superamento della capsula tiroidea e l'infiltrazione delle strutture adiacenti; la presenza di metastasi linfonodali: sede e numero.

Tale valutazione consente di eseguire una stadiazione sulla base della classificazione TNM (pTNM). Questa stadiazione è successivamente integrata dai dati ottenuti dalle indagini strumentali post operatorie e dalla eventuale scintigrafia totale corporea post-dose radioablativa (in grado di evidenziare metastasi linfonodali iodocaptanti di piccole dimensioni non diagnosticate in fase prechirurgica, come eventuali metastasi polmonari radiologicamente non evidenti (vedi capitolo 3).

3. STADIAZIONE

A. FATTORI DI RISCHIO E SISTEMI DI STADIAZIONE

La sopravvivenza libera da malattia degli adulti con CTD è pari a circa il 90% a 10 anni. Tuttavia, il 5-20% dei casi può presentare persistenza di malattia o sviluppare recidive locali o regionali e circa il 10% manifesta metastasi a distanza. Circa il 5% dei pazienti, infine, decede a causa della malattia.

➔ *Allo scopo di identificare i soggetti ad alto rischio di recidiva o di mortalità tumore-specifica e di pianificare il trattamento ed il follow-up più idonei, devono essere presi in esame i fattori identificati come variabili indipendenti prognosticamente significative: età, caratteri istologici ed estensione della neoplasia.*

Età. L'età al momento della diagnosi è uno dei fattori prognostici più importanti nei pazienti con CTD. I rischi di recidiva e di decesso si accrescono con l'età, particolarmente dopo i 45 anni. Tuttavia, limitatamente alle sole recidive regionali, i bambini e gli adolescenti presentano un rischio più elevato degli adulti.

Istotipo

Rappresenta una delle variabili più importanti. La prognosi del carcinoma papillare è complessivamente migliore di quella del carcinoma follicolare. Tuttavia, se gli effetti confondenti dell'età e della estensione della neoplasia alla diagnosi vengono eliminati, la sopravvivenza del carcinoma papillare e quella del carcinoma follicolare a minima invasività appaiono analoghe.

Nell'ambito del carcinoma papillare una prognosi più sfavorevole si associa ad alcune varianti istologiche:

- variante a cellule alte
- variante colonnare
- variante sclerosante diffusa.

Nell'ambito del carcinoma follicolare si associano ad una prognosi peggiore:

- i carcinomi ad ampia invasività
- i carcinomi a cellule di Hurthle
- i carcinomi follicolari scarsamente differenziati ("insulari").

Estensione del Tumore

Il rischio di recidiva e quello di mortalità tumore-specifica si correlano in modo significativo con le dimensioni del tumore, la invasione extratiroidale, la presenza di metastasi linfonodali e le secondarietà a distanza.

La Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC) e la American Joint Committee on Cancer (AJCC) hanno messo a punto un sistema di stadiazione del carcinoma tiroideo basato sul sistema TNM. La stadiazione TNM si basa su tre componenti: dimensioni ed estensione del tumore primitivo (T), presenza o assenza di metastasi a carico dei linfonodi regionali (N) e presenza o assenza di metastasi a distanza (M). Queste categorie sono ulteriormente suddivise numericamente, individuando la progressione della neoplasia.

➔ *Benchè oltre al sistema pTNM siano stati sviluppati altri criteri di stadiazione per individuare la classe di rischio in cui inserire il singolo paziente, tutti i pazienti con CTD devono essere stadati sul piano clinico e anatomo-patologico con il sistema TNM.*

**Stadiazione TNM 6^a edizione (2002)
Carcinoma Papillare e Follicolare della Tiroide**

Tx	Tumore primitivo non valutabile
T0	Mancata evidenza di tumore primitivo
T1	Tumore con diametro massimo pari o inferiore a 2 cm, limitato alla tiroide
T2	Tumore con diametro massimo superiore a 2 cm ma inferiore a 4 cm, limitato alla tiroide
T3	Tumore con diametro massimo superiore a 4 cm, limitato alla tiroide
	Tumore di qualsiasi diametro con minima estensione extratiroidea (tessuti molli peritiroidei o muscolo sternocleidomastoideo)
T4a	Tumore di qualsiasi diametro con estensione oltre la capsula tiroidea ed invasione di tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago o nervo laringeo ricorrente
T4b	Tumore che invade la fascia prevertebrale o ingloba l'arteria carotide o i vasi mediastinici

Nota: le categorie T1, T2 e T3 devono essere suddivise in (a) tumore singolo, (b) tumore multifocale (m). La lesione più grande determina la classificazione T.
Tutti i carcinomi anaplastici sono considerati tumori T4.

Linfonodi Regionali

I linfonodi regionali sono costituiti dal compartimento centrale (VI), latero-cervicale (IV, III e II) e mediastinico superiore (VII).

Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi nei linfonodi regionali
N1a	metastasi al livello VI (linfonodi pretracheali, paratracheali e prelaringei)
N1b	metastasi omolaterali, controlaterali o bilaterali ai linfonodi cervicali o mediastinici superiori

Metastasi a Distanza

Mx	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

B. CLASSI DI RISCHIO

La conoscenza dei principali fattori prognostici ha condotto alla formulazione di *sistemi di classificazione* che consentono di *identificare i pazienti con CTD ad alto, medio o basso rischio di mortalità tumore-specifica*.
Nei pazienti con età superiore a 45 anni questi schemi forniscono informazioni adeguate anche riguardo al rischio di recidiva poiché la maggior parte dei decessi sono mediati dalla persistenza o recidiva di malattia.
Nei soggetti di età inferiore a 45 anni, al contrario, la suddivisione in due sole classi (stadi I e II) non fornisce uno strumento adeguato ad identificare il rischio di recidiva neoplastica.
La stadiazione, inoltre, non descrive adeguatamente la mortalità tumore-specifica del sottogruppo di soggetti di età inferiore a 45 anni con metastasi a distanza o con fattori di rischio non considerati nel TNM.
Per tali motivi, oltre al TNM sono stati proposti vari sistemi alternativi di classificazione del rischio di recidiva o mortalità da CTD (vedi allegato 3: "comparazione scoring systems").

➔ Per definire e comunicare il rischio di mortalità tumore-specifica da CTD si consiglia comunque l'utilizzo degli stadi TNM di seguito riportati.

È opportuno che gli elementi non considerati dal TNM utili ai fini della individualizzazione del trattamento vengano identificati e segnalati, con particolare riferimento:

- alla precedente irradiazione cervicale
- alle varianti istologiche più aggressive di CTD
- alla presenza di metastasi linfonodali ad accrescimento invasivo extracapsulare
- alla resezione incompleta della neoplasia.

**TNM 6^a edizione (2002).
Carcinoma Papillare e Follicolare della Tiroide**

Stadio	età minore di 45 anni			età pari o superiore a 45 anni		
	T	N	M	T	N	M
I	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M0	T1	N0	M0
II	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	T2	N0	M0
III				T3	N0	M0
				T1 – T3	N1a	M0
IVA				T4a	N0	M0
				T4a	N1a	M0
				T1 – T4a	N1b	M0
IVB				T4b	Qualsiasi N	M0
IVC				Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

La classificazione TNM può essere:

- *clinica (cTNM)*: basata sull'evidenza clinico-strumentale (obiettiva, di immagine, endoscopica, bioptica) acquisita prima del trattamento iniziale. La cTNM è assegnata prima dell'inizio del trattamento e non è modificabile a seguito di informazioni successive.
- *anatomopatologica (pTNM)*: basata sui dati derivanti dall'esame anatomicopatologico integrati con le informazioni clinico-strumentali disponibili. La pTNM fornisce la base per la definizione della prognosi e la attuazione di ulteriori interventi terapeutici.
- se il centro decide per l'ablazione, *il TNM clinico deve essere integrato con i risultati dell'esame scintigrafico post dose terapeutica (se eseguito entro sei mesi dalla chirurgia)*
- *ri-trattamento (rTNM)*: è assegnata quando un ulteriore trattamento (radio- o chemioterapia, ad esempio) deve essere pianificato a seguito di una recidiva insorta dopo un periodo libero da malattia pari o superiore a 6 mesi. La conferma bioptica è utile ma non indispensabile se l'evidenza clinico-strumentale è inoppugnabile.
- *autoptica (aTNM)*: formulata sulla base della valutazione post-mortem di un paziente senza malattia nota prima del decesso.

A. TRATTAMENTO ABLATIVO CON RADIOIODIO (¹³¹I)

A. INDICAZIONI E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI PERSISTENZA O RECIDIVA

Con il termine di *trattamento ablativo con radioiodio* (¹³¹I) si definisce la *distruzione del tessuto tiroideo normale residuo dopo intervento di tiroidectomia totale o "quasi totale"*. Scopi del trattamento sono:

- (a) distruggere eventuali microfocolai neoplastici presenti nel tessuto tiroideo residuo, riducendo la possibilità di recidive e la mortalità tumore-specifica;
- (b) eseguire una scintigrafia "total body" (STB) con ¹³¹I post dose ad elevata sensibilità diagnostica;
- (c) facilitare il successivo follow-up aumentando l'accuratezza diagnostica del dosaggio della Tg e della ¹³¹I – STB.

L'indicazione al trattamento ablativo con radioiodio è in parte controversa. Il lento decorso clinico del carcinoma differenziato della tiroide, la sua scarsa aggressività e la mancanza di studi prospettici randomizzati impediscono di avere evidenze di livello I o II sull'utilità del trattamento con ¹³¹I.

→ È opportuno fornire l'indicazione al trattamento sulla base dei fattori prognostici, classificando i pazienti in due categorie: *rischio basso e rischio medio-alto* (vedi capitolo 3: "Stadiazione").

1) *soggetti a basso rischio*: Carcinomi papillari monofocali, senza metastasi linfonodali o a distanza, di dimensioni pari o inferiori a 1 cm (pT_{1a}N₀M₀ secondo la classificazione TNM):

In questi pazienti la prognosi dopo intervento chirurgico è così favorevole che ulteriori trattamenti non possono migliorarla significativamente. In questi casi il trattamento ablativo con ¹³¹I di routine non è indicato, considerando gli inconvenienti di tipo pratico e psicologico per il paziente, il costo elevato ed i rischi, rari ma non assenti, legati al trattamento.

Non sono, al momento, disponibili informazioni conclusive circa il comportamento nel tempo delle lesioni con diametro fra 1 e 2 cm, recentemente inserite nello stadio pT1 dal TNM 2002. In attesa di ulteriori dati al riguardo, nelle presenti linee guida non viene modificato il precedente cut-off dimensionale di 1 cm ai fini della individuazione dei soggetti a basso rischio.

2) *soggetti a medio-alto rischio*: tutti i CTD con stadiazione superiore al pT_{1a}N₀M₀, i carcinomi follicolari, le varianti aggressive del carcinoma papillare e le neoplasie scarsamente differenziate in tutti gli stadi.

→ In questi pazienti i vantaggi del trattamento sono dimostrati ed è indicato il trattamento ablativo.

B. METODOLOGIA TERAPEUTICA E DOSIMETRIA

B.1. Tempi di esecuzione

1) trattamento ablativo con ¹³¹I effettuato entro 30 giorni dall'intervento chirurgico: preferibile non iniziare terapia ormonale sostitutiva;

2) trattamento ablativo con ¹³¹I effettuato entro 60 giorni dall'intervento chirurgico: iniziare terapia con tri-iodotironina (T3), al dosaggio di 0.7 µg/kg/die, suddiviso in 3 dosi giornaliere. È necessario

valutare la presenza di controindicazioni internistiche ai fini della scelta della posologia (cardiopatìa, eretismo psichico o circolatorio).

3) trattamento ablativo con ^{131}I eseguito oltre 60 giorni dall'intervento chirurgico: opportuno iniziare il trattamento con levotiroxina (LT4) secondo lo schema di seguito riportato.

B.2. Preparazione al trattamento

Nel corso dell'intervento chirurgico non devono essere utilizzati disinfettanti iodati e devono essere evitate, prima e dopo l'operazione, indagini radiologiche che prevedano l'uso di mezzi di contrasto iodato (vedi Allegato 4: "Tempi di sospensione consigliati").

Stimolazione del TSH

→ Il livello del TSH deve essere superiore a $30 \mu\text{U/mL}$ al momento del trattamento con ^{131}I ; la determinazione dei livelli sierici deve essere disponibile prima della somministrazione della dose terapeutica

1. somministrazione esogena di TSH umano ricombinante (rhTSH)

Attualmente l'impiego di rhTSH è autorizzato unicamente in campo diagnostico (dosaggio della Tg circolante e STB).

L'impiego di rhTSH nella terapia con ^{131}I è ristretto a casi specifici, nei quali può essere attivata la procedura per "uso compassionevole" del farmaco. Le indicazioni alla stimolazione farmacologica sono:

- ipopituitarismo
- cardiopatìa ischemica e scompenso cardiaco
- storia clinica di psicosi da ipotiroidismo

2. stimolazione endogena del TSH

Per ottenere una sufficiente stimolazione del TSH:

a. la terapia ormonale con L-T4 viene sospesa 5 settimane prima della data del trattamento e sostituita con T3 ($0.7 \mu\text{g/kg/die}$, in dosi frazionate) per 3 settimane. Nelle ultime 2 settimane il trattamento ormonale tiroideo è completamente sospeso.

b. in alternativa si può effettuare la sospensione della L-T4 quattro settimane prima della data del trattamento senza alcun tipo di terapia sostitutiva.

Dieta e Determinazioni pre-trattamento

1. deve essere evitata la somministrazione di prodotti iodati e l'assunzione di alcuni alimenti ad elevato contenuto di iodio (allegato 4).

Ciò consente di incrementare la iodocaptazione da parte del tessuto tiroideo, normale o neoplastico, e di raggiungere dosi al bersaglio anche doppie, a parità di attività somministrate.

2. il giorno del ricovero devono essere disponibili, oltre agli esami ematici di routine (emocromo, funzionalità epatica e renale), il dosaggio di TSH, Tg, Tg-Ab e della $\beta\text{-HCG}$ per le donne in età fertile. Deve essere escluso che una donna in periodo post-partum sia in fase di allattamento.

3. è opportuna la determinazione della ioduria.

Quest'ultima è necessaria in particolari circostanze (come il pregresso uso di mezzi di contrasto radiologici). I valori di riferimento devono essere determinati dai singoli laboratori in base al metodo impiegato ed alle caratteristiche dietetiche e geografiche della popolazione.

B.3. Diagnostica pre-trattamento

1. eseguire iodocaptazione ed eventuale scintigrafia cervicale dopo somministrazione di attività di ^{131}I inferiori a 3 MBq ($\sim 80 \mu\text{Ci}$), allo scopo di stimare l'entità del tessuto tiroideo residuo. Di norma è sconsigliabile eseguire una STB, per evitare il fenomeno dello "stunning" del tessuto tiroideo che può limitare l'efficacia del successivo trattamento radiometabolico.

2. in casi selezionati (diagnosi o forte sospetto di metastasi a distanza) può essere indicata una STB con ^{131}I per individualizzare il successivo trattamento. In questo caso è importante limitare il più possibile l'attività somministrata di ^{131}I (entro 80 MBq ($\sim 2 \text{ mCi}$)) ed effettuare il trattamento nel più breve tempo possibile (48-72h), per ridurre l'effetto dello "stunning".

3. prima del trattamento deve essere stata effettuata una valutazione post chirurgica completa comprendente:

- a. esame obiettivo locale e generale
- b. indagini ematochimiche di routine ed ECG
- c. determinazione di Tg, TgAb e TSH sierici
- d. ecografia del collo con sonda ad alta risoluzione per studio della loggia tiroidea e delle catene linfonodali

B.4. Modalità di esecuzione della terapia

La scelta sulla attività da somministrare può essere eseguita somministrando attività fisse o individualizzate.

a. Somministrazione di attività fisse di ^{131}I

La scelta della attività di ^{131}I da somministrare per la ablazione dei residui tiroidei è materia controversa:

1. l'impiego di attività elevate ($\geq 3.7 \text{ GBq}$ [$\geq 100 \text{ mCi}$]) aumenta la probabilità di successo del trattamento - in particolare nei casi con residui tiroidei di volume relativamente elevato - e potrebbe consentire una maggiore efficacia della terapia a livello di micrometastasi occulte.

2. la somministrazione di attività basse (1.1 – 2.2 GBq [30-60 mCi]) è efficace nella maggior parte dei pazienti e presenta il vantaggio di ridurre l'incidenza degli effetti indesiderati e di limitare la durata del ricovero.

➔ è opportuno modulare la attività somministrata in base ai fattori di rischio del soggetto (vedi Stadiazione). Nei soggetti con CTD a basso rischio e con scarso residuo tiroideo è opportuno considerare la somministrazione a scopo ablativo di basse attività di ^{131}I .

➔ è sconsigliato il frazionamento dell'attività in somministrazioni multiple effettuate a distanza di pochi giorni l'una dall'altra.

Per una stratificazione a coorti dell'attività di ^{131}I da somministrare nel trattamento del residuo tiroideo, è utile una misura sperimentale di captazione, integrata quando possibile dalla determinazione del tempo di dimezzamento effettivo a livello del residuo stesso. La misura di captazione può essere eseguita utilizzando un'attività traccia di ^{131}I (fino a 9.25 MBq, 0,25 mCi) ed una sonda esterna collimata (vedi allegato 8). L'eventuale disponibilità di una o più immagini scintigrafiche della regione del collo (ottenute con gamma-camera equipaggiata con collimatore, preferibilmente di tipo pinhole, adeguato all'energia del nuclide ^{131}I) può ulteriormente integrare la misura di captazione con un dato relativo al volume del residuo.

b. Somministrazione in base a dosimetria individuale

L'esito di ogni trattamento radioterapico è correlato alla dose assorbita a livello del tessuto bersaglio e non alla attività somministrata. I vantaggi del trattamento basato su dosimetria individuale sono rappresentati dalla possibilità di ottenere elevate percentuali di successo terapeutico con un unico trattamento, evitando la somministrazione di attività da un lato indebitamente elevate, o dall'altro insufficienti allo scopo. Non è da escludere inoltre che una singola somministrazione sia potenzialmente efficace dal punto di vista terapeutico, ma che non sia compatibile con la salvaguardia del midollo emopoietico. Il disporre di uno strumento previsionale cambia quindi radicalmente l'approccio metodologico, introducendo un criterio di valutazione quantitativa a priori. Ciò potrebbe avere un notevole impatto sulla strategia terapeutica (riduzione dei trattamenti multipli) e sulla qualità di vita del paziente trattato.

I benefici della dosimetria previsionale individuale sono però controbilanciati da costi relativamente al tempo uomo ed al tempo macchina, nonché afferenti la logistica del paziente.

La disponibilità di metodiche semplificate rende comunque fattibile uno studio dosimetrico previsionale al fine di somministrare la dose desiderata al residuo, limitando l'esposizione degli organi critici.

La dose assorbita generalmente considerata efficace (successo in oltre l'80% dei trattamenti) è attorno ai 300 Gy.

La possibilità di misurare il volume del residuo tiroideo è discriminante sulla fattibilità del calcolo dosimetrico al bersaglio, mentre il grado di approssimazione di tale misura si riflette inevitabilmente nell'accuratezza del calcolo eseguito

Una descrizione della metodologia che può essere utilizzata per una stima dosimetrica pre-trattamento viene riportata nell'allegato 8.

La dosimetria al bersaglio (residuo), va integrata con la stima della dose assorbita dagli organi critici (midollo emopoietico)

c. Modalità di somministrazione del radiofarmaco.

Il radiofarmaco utilizzato e registrato per la terapia del carcinoma differenziato della tiroide è il ^{131}I nella forma di ioduro di sodio. Il ^{131}I può essere somministrato:

- a. per os in soluzione liquida o in capsule pre-tarate
- b. nei rari casi di pazienti non collaboranti per via endovenosa. In questo ultimo caso è ovviamente necessario utilizzare una preparazione iniettabile.

La forma liquida consente di calibrare con maggiore facilità la attività da somministrare, è preferita da gran parte dei pazienti e potrebbe ridurre l'irradiazione della parete gastrica, mentre la somministrazione in capsule è preferibile dal punto di vista radioprotezionistico perché riduce le possibilità di contaminazione degli operatori e dell'ambiente, legate alla elevata volatilità del radioiodio.

Nel caso della forma liquida è opportuno utilizzare sistemi automatici di dispensazione ed attuare norme che minimizzino il rischio di dispersione della radioattività nell'ambiente (ad esempio utilizzando cannucce per evitare la fuoriuscita accidentale del liquido dal bicchiere).

Nel caso in cui vengano effettuate stime dosimetriche, è opportuno utilizzare la stessa forma nella fase diagnostica ed in quella terapeutica.

STB dopo dose terapeutica

La STB post terapeutica deve essere effettuata alla dimissione o, comunque, entro 4-7 gg dalla somministrazione del ^{131}I .

C. VERIFICA DELL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO ABLATIVO

Il trattamento ablativo deve essere verificato fra i 6 ed i 12 mesi dopo la terapia con ^{131}I .

➔ *L'ablazione completa del tessuto tiroideo residuo è evidenziata dal valore indosabile della Tg sierica e dalla negatività della STB con ^{131}I , eseguite dopo stimolazione endogena o esogena.*

La rilevazione scintigrafica di minime aree di captazione cervicale residua, riferibili a tessuto tiroideo normale, non assumono rilevanza clinica.

5. TERAPIA ORMONALE

A. TRATTAMENTO CON LEVO-TIROXINA (L-T4)

Evidenze di tipo III e IV dimostrano che l'ormone Tireotropo (TSH) stimola la crescita dei CTD. In particolare, la soppressione del TSH con ormoni tiroidei esogeni riduce la progressione dei tumori e delle metastasi, diminuendo la prevalenza di recidive e di mortalità tumore-specifici.

➔ *la terapia TSH soppressiva rappresenta, assieme alla chirurgia e alla terapia con radioiodio, un cardine della terapia dei CTD, finalizzata ad impedire o rallentare la crescita di eventuali foci di cancro tiroideo.*

A.1. Modalità

La terapia sostitutiva o soppressiva è condotta con L-T4, in parte convertita a T3 nell'organismo. L'emivita plasmatica della L-T4 è 6-8 giorni, per cui è sufficiente un'unica somministrazione giornaliera. Dopo l'assunzione orale circa l'80% della L-T4 è assorbita nel piccolo intestino ma, poiché la presenza di cibo può ridurre l'assorbimento in modo imprevedibile, si raccomanda di assumere la L-T4 al mattino 20-30 minuti prima della colazione. Numerosi farmaci e sostanze chimiche, inoltre, possono interferire con l'assorbimento della L-T4.

La T3 ha emivita breve (circa 1 giorno), e richiede la suddivisione della dose in tre somministrazioni giornaliere. Non è indicata nel trattamento a lungo termine ed è limitata alla preparazione per la somministrazione di ¹³¹I, per il periodo di sospensione più breve (15 giorni), o alla successiva ripresa della terapia ormonale, per la più rapida soppressione del TSH.

Non è stata dimostrata l'utilità nella terapia soppressiva dei preparati che combinano T4 e T3, mentre non devono essere utilizzati i preparati estrattivi da tiroide animale.

➔ *La dose giornaliera di L-T4 necessaria per sopprimere il TSH è variabile da soggetto a soggetto e dipende dal peso corporeo e, in minor grado, dall'età. In linea generale si inizia con una dose pari a 2.5 µg/Kg/die nel giovane, a 1.5-2.5 µg/Kg/die nell'età adulta e 1.2-1.8 µg/Kg/die nell'anziano.*

L'avvenuta soppressione del TSH va valutata mediante dosaggio del TSH con metodo ad alta sensibilità, effettuato assieme al dosaggio di FT3 e FT4 a distanza di almeno 2 mesi dall'inizio del trattamento. Con la disponibilità dei dosaggi ad alta sensibilità del TSH il test di stimolo del TSH dopo TRH non ha indicazione.

➔ *L'obiettivo della terapia è ottenere un TSH inferiore a 0.1 µUI/ml, con FT3 normale e FT4 nella metà superiore del range di normalità, utilizzando la dose minima necessaria per inibire il TSH, onde evitare i possibili danni derivanti dall'ipertiroidismo iatrogeno, specie a livello cardiaco e osseo.*

Il prelievo va eseguito a distanza di 24 ore dall'ultima assunzione di L-T4. Nel caso di TSH non soppresso o di livelli di FT3 e FT4 elevati, la dose giornaliera di L-T4 va opportunamente aggiustata (aumentando o diminuendo la dose di 25 µg/die) e rivalutando il quadro ormonale dopo tre mesi dalla variazione.

Una volta ottenuta la posologia ottimale nel singolo individuo, la valutazione del quadro ormonale deve essere annuale.

La terapia ormonale, dopo la sospensione per esecuzione di terapia radiometabolica o di STB, può essere ripresa subito a dosaggio pieno, eventualmente associando Tri-iodotironina nelle prime 2 settimane, per accelerare il riequilibrio ormonale e limitare la sintomatologia da ipotiroidismo.

➔ *All'inizio della terapia la posologia della L-T4 deve essere TSH soppressiva (TSH < 0.1) in tutti i pazienti. Nel successivo follow-up, i soggetti giudicati in remissione completa di malattia (Tg*

persistentemente indosabile e STB post dose terapeutica negativa) è consigliabile una terapia semi-soppressiva, mantenendo il livello di TSH sierico intorno a 0.5 µUI/ml.

➔ *Il medico curante deve essere informato della ragioni e dell'importanza della soppressione del TSH, di come valutare l'esito degli esami e della possibilità di effetti collaterali.*

B. TRATTAMENTO DELL'IPOPARATIROIDISMO POST-OPERATORIO

L'**ipoparatiroidismo definitivo** complica la tiroidectomia totale con frequenza non inferiore al 2-4%. L'ipoparatiroidismo definitivo si verifica per asportazione o necrosi delle paratiroidi e richiede un trattamento sostitutivo per tutta la vita, di più difficile conduzione rispetto al trattamento con tiroxina in quanto sottoposto a variazioni dietetiche, fisiologiche (crescita, gravidanza) ed idiopatiche. L'ipoparatiroidismo post-chirurgico si evidenzia dopo qualche ora dall'intervento, raramente dopo qualche settimana o mese, quando le ghiandole danneggiate diventano non funzionanti.

L'**ipocalcemia post-operatoria precoce e reversibile** è più frequente (fino al 30% dei casi). Essa è in genere legata ad ischemia intraoperatoria delle paratiroidi, irrorate dagli stessi vasi della tiroide, e regredisce entro pochi giorni o settimane dall'intervento.

La sintomatologia dipende dalla gravità dell'ipocalcemia e dalla velocità della sua comparsa. L'ipocalcemia sintomatica (tetania) va trattata con calcio per infusione e per via orale. In base al livello di ipocalcemia valutare se iniziare immediatamente il trattamento con vitamina D. Raggiunta la correzione dell'ipocalcemia, si deve operare una graduale riduzione della terapia per distinguere le forme transitorie dalle definitive. L'ipoparatiroidismo transitorio è spesso seguito da una condizione di ridotta riserva paratiroidea, che può slatentizzarsi in occasione di richieste secretorie aumentate come in corso di gravidanza o di alcalosi severa (iperpnea).

L'ipoparatiroidismo definitivo non può essere trattato mediante somministrazione dell'ormone mancante, il paratormone (PTH). La terapia viene condotta con vitamina D, agonista del PTH, e con Sali di calcio. La **vitamina D** sia di origine endogena (colecalfiferolo, Vit. D3) sia di origine alimentare (ergocalciferolo, Vit D2) è dapprima idrossilata in posizione 25 a livello del fegato, con produzione di 25 OH vitamina D, poi in posizione 1-alfa a livello del rene con formazione dell'ormone attivo, 1,25 OH Vit D. Questa tappa è regolata da molti fattori, il principale dei quali è il PTH, e quindi nell'ipoparatiroidismo viene a mancare anche la sintesi della Vit. D3.

➔ *Il calcitriolo (1,25 OH Vit. D) è la forma di Vit D di scelta perché è l'ormone attivo, mancante in seguito al difetto di PTH, dotato di emivita molto breve (6 ore).*

Gli effetti tossici sono più rari e, nel caso si verificano, di durata molto più breve dopo la sospensione rispetto alle altre forme di Vit D, i cui effetti tossici che impiegano molti giorni a scomparire.

La dose di attacco varia in rapporto alla gravità della ipocalcemia. La dose di mantenimento è variabile da 0.50 a 1.50 µg, (dosi superiori a 2.5 µg devono essere frazionate nella giornata).

Il calcifediolo (25 OH Vit D) è meno indicato perché ha un'emivita più lunga (15 giorni), perché è meno potente e perchè in mancanza di PTH non può andare incontro a 1-alfa idrossilazione con formazione della forma attiva. La dose giornaliera è variabile da 1 a 5 µg.

Il diidrotachisterolo è un analogo idrossilato solo in posizione 3; attualmente non è consigliato per i gravi fenomeni di accumulo cui può dare luogo.

➔ *In aggiunta alla vitamina D è sempre consigliabile l'associazione con sali di calcio.*

Quest'ultimo accorgimento è particolarmente indicato nell'infanzia e nell'adolescenza, quando lo scheletro è in fase di rapido accrescimento. Sono disponibili diverse preparazioni di calcio per os, la cui scelta dipende essenzialmente dalla tolleranza clinica.

Il trattamento con calcio e vitamina D può essere necessario solo fino a che le paratiroidi danneggiate recuperano o può essere indefinito se il danno è irreversibile. Il dosaggio del PTH ematico è fondamentale per definire la reversibilità della condizione.

Sono necessari periodici controlli della calcemia (inizialmente ogni 3 giorni, quindi una volta a settimana ed infine – dopo documentata stabilizzazione - ogni mese) sia per valutare se il danno è permanente sia per evitare fenomeni di sovradosaggio.

➔ *L'obiettivo della terapia è mantenere la calcemia fra 8,5 e 9,2 mg/dl. Con livelli più alti i pazienti possono andare incontro ad aumento della calciuria, dovuta all'assenza dell'effetto ipocalciurico del PTH, con rischio di nefrolitiasi, nefrocalcinosi e insufficienza renale cronica.*

Nell'ipoparatiroidismo cronico se non vengono assunte preparazioni di calcio è cruciale la dieta, che dovrebbe essere ricca di latte e latticini. Non si dovrebbe fare uso di acque oligominerali, prive di calcio, ma di acqua di acquedotto o di acqua minerale a contenuto noto di calcio. Importante è la costanza nel tempo della quantità di alimenti contenenti calcio, in quanto manca il meccanismo di omeostasi endogeno.

➔ *L'ipocalcemia acuta con tetania rappresenta una emergenza endocrina che richiede trattamento immediato (subito dopo un prelievo per la calcemia) con 100-200 mg di calcio elementare per via endovenosa lenta.*

Si impiega abitualmente il gluconato di calcio (90 mg di calcio in 10 ml, da 20 a 30 ml e.v. in 10-15 minuti). Seguirà poi l'infusione di 2-500 mg di calcio in 500 ml di soluzione fisiologica ogni 6-12 ore.

Appena possibile si dovrebbe affiancare e poi sostituire la somministrazione per os di calcio e vitamina D.

➔ *È opportuno che, nelle 24 ore successive all'intervento di tiroidectomia, il corpo infermieristico sia istruito ad interrogare il paziente circa l'insorgenza di parestesie circumorali o delle estremità e che un controllo della calcemia sia programmato ogni 12 ore durante il postoperatorio.*

➔ *Il medico curante e il paziente devono essere informati in modo esauriente e per iscritto dell'ipoparatiroidismo definitivo, dei pericoli a cui i pazienti affetti possono andare incontro e della necessità di controlli periodici dei livelli di calcio nel sangue, da proseguire per tutta la vita.*

6. TERAPIA DELLA PERSISTENZA O RECIDIVA DI MALATTIA

Benchè la prognosi del carcinoma differenziato tiroideo sia complessivamente favorevole, la prevalenza di recidive è elevata (circa il 35% in un recente studio di coorte). La maggior parte di esse si manifesta nei primi tre anni dalla diagnosi, i due terzi nella prima decade di follow-up e una piccola percentuale entro venti anni dalla diagnosi. Per tali motivi, il follow-up dei pazienti deve durare per tutta la vita. Le recidive locali rappresentano circa il 70%, quelle a distanza il 30%. La mortalità a 30 anni è pari al 12% nei pazienti con recidiva locale e al 43% nei pazienti con metastasi a distanza.

➔ *La diagnosi precoce delle recidive aumenta la sopravvivenza del paziente, in particolare se si tratta di metastasi operabili e/o captanti il radioiodio. Pertanto, la loro ricerca deve essere accuratamente pianificata in collaborazione con il paziente, che deve essere informato e motivato circa l'importanza di un follow-up protratto per tutta la vita.*

➔ *quando un ulteriore trattamento deve essere pianificato a seguito di una recidiva insorta dopo un periodo libero da malattia è necessario procedere a nuova stadiazione TNM del paziente che dovrà essere segnalata a fianco delle precedenti (clinica e anatomo-patologica) come: Stadiazione per ri-trattamento (rTNM).*

A. PERSISTENZA DI MALATTIA E RECIDIVA IN SEDE LOCALE

La persistenza o recidiva di malattia in sede locale si verifica nel 15-20% dei pazienti e può interessare: il letto tiroideo, i linfonodi loco-regionali o i tessuti molli, le vie aeree o le digestive superiori (malattia loco-regionale extralinfonodale)

A.1. Letto tiroideo

Le persistenze o recidive nel letto tiroideo (5 - 20% del totale) sono secondarie ad un trattamento iniziale incompleto (dopo lobectomia o tiroidectomia subtotale) o sono dovute all'aggressività del tumore non completamente eradicato dal primo trattamento.

Dopo tiroidectomia totale, la STB dopo somministrazione di dosi terapeutiche di ¹³¹I consente in genere di individuare la sede del tumore

➔ *la lesione, se palpabile all'esame obiettivo o visualizzabile con ecografia, TC o RMN deve essere asportata chirurgicamente.*

➔ *nel caso di chirurgia tiroidea parziale è necessaria la radicalizzazione della tiroidectomia con asportazione dei linfonodi del compartimento centrale ed eventuale linfadenectomia laterocervicale uni-o-bilaterale sulla base del quadro clinico e dei risultati dello studio per immagini.*

A.2. Linfonodi loco-regionali

Le recidive linfonodali rappresentano il 60-75% delle recidive loco-regionali. Più frequentemente sono coinvolti i linfonodi del compartimento centrale (pre e paratracheali, livello VI), giugulo-carotidei, sovraclaveari e digastrici (livelli IV - II).

➔ *Le recidive linfonodali sono a volte evidenziabili all'esame obiettivo del collo ma lo studio ecografico cervicale deve essere condotto con cadenza di 6 - 12 mesi, dettata dal livello di rischio del paziente e dall'andamento della Tg sierica.*

➔ *Nei casi di linfadenopatia sospetta deve essere condotta agoaspirazione ecoguidata della adenopatia per esame citologico ed eventuale dosaggio della Tg sul liquido di lavaggio dell'ago (precedente esame citologico non diagnostico, adenopatie di piccole dimensioni).*

➔ *se la malattia linfonodale è confermata, quando la secondarietà è multipla o di dimensioni relativamente cospicue il primo approccio terapeutico deve essere chirurgico. Il solo trattamento radiometabolico con ¹³¹I è efficace nelle lesioni secondarie iodocaptanti di piccole dimensioni.*

Prima del reintervento bisogna tenere conto della chirurgia precedentemente posta in atto ed eseguire una linfadenectomia completa funzionale qualora non sia stata effettuata.

In caso di metastasi linfonodali in sede mediastinica non raggiungibili per via tradizionale si rende necessaria la gestione in ambito di chirurgia toracica.

L'intervento può, ove possibile, essere effettuato con tecnica di chirurgia radioguidata mediante sonda collimata in grado di rilevare, dopo somministrazione di ¹³¹I, le sedi di iodocaptazione in fase intraoperatoria e di verificare successivamente la radicalità dell'intervento.

A.3. Tessuti molli e Vie aeree e digestive superiori (malattia loco-regionale extralinfonodale)

Le recidive a carico dei tessuti molli e delle vie aeree e digestive superiori (trachea, esofago e laringe, spazio retrofaringeo) rappresentano meno del 10% delle recidive loco-regionali. Si tratta generalmente di malattia metastatica avanzata, ed è raro che la resezione tumorale sia completa.

➔ *L' estensione tumorale ed il rischio di ostruzione delle vie aeree e digestive superiori devono essere valutati mediante ecografia, RMN o TC unite a tecniche endoscopiche (tracheoscopia ed esofagoscopia).*

In presenza di invasione endoluminale, la resezione tracheale e/o esofagea (seguita dall'eventuale impianto di protesi), quando fattibile, è l'unica metodica che può garantire la radicalità chirurgica. L' intervento di tracheostomia e/o gastrostomia ha intento palliativo o preparatorio ad altre terapie (chemioterapia, terapia radiante esterna).

➔ *In ogni caso di aggressione da parte del tumore delle strutture vitali del collo o del mediastino è indispensabile una gestione integrata multispecialistica.*

B. METASTASI A DISTANZA

Circa il 10-15% dei pazienti affetti da CTD sviluppa metastasi a distanza, con mortalità a 40 anni pari quasi al 50%. Più frequentemente si tratta di metastasi polmonari o ossee (in ordine di frequenza sono coinvolte le vertebre, il bacino, le ossa lunghe, il cranio, le coste), seguono le metastasi del sistema nervoso centrale, cutanee ed epatiche. Sono state descritte metastasi in sede inusuale (surrenaliche, renali, ovariche) che, nella maggior parte dei casi, coesistono con metastasi ossee e polmonari in pazienti con malattia disseminata.

➔ *Il radioiodio è in genere adeguato alla cura di metastasi microscopiche, specie nei casi di metastasi miliari polmonari, ma è meno efficace nella cura delle metastasi macroscopiche (polmonari, ossee, del sistema nervoso centrale). In questi casi, se la malattia è ben delimitata (metastasi unica o metastasi circoscritte), l'intervento più appropriato è quello chirurgico che diventa invece palliativo (da eseguire solo se necessario per esigenze locali di apparato) nei casi di malattia estesa o evolutiva.*

In casi selezionati la procedura chirurgica può rendere il paziente libero da malattia ed aumenta comunque l'efficacia del trattamento radiometabolico con ¹³¹I.

➔ *L'asportazione chirurgica delle metastasi è indicata quando sono soddisfatti i seguenti criteri: 1) nessuna controindicazione alla chirurgia; 2) avvenuta eradicazione del tumore primitivo con tiroidectomia totale e ablazione con radiodio; 3) nel caso di metastasi polmonari: funzione polmonare adeguata a tollerare la resezione del parenchima; 4) per le metastasi ossee: assenza di*

rischio di instabilità osteo-articolare dopo asportazione; 5) per le metastasi del sistema nervoso centrale o vertebrali: prevedibile assenza di sequele neurologiche secondarie all'asportazione.

Il trattamento palliativo ha lo scopo di prevenire o ridurre i sintomi neurologici, respiratori o l'impotenza funzionale osteo-articolare. Nelle metastasi ossee prima della terapia chirurgica deve essere valutata l'utilità dell'embolizzazione, che può ridurre il sanguinamento operatorio ed aumentare l'efficacia dell'intervento chirurgico.

➔ *In caso di voluminose metastasi linfonodali o epatiche non suscettibili di resezione chirurgica dovrà essere valutata la possibilità di citoreduzione mediante procedure mini-invasive (chemio-embolizzazione, termo-ablazione) prima di un successivo trattamento con ¹³¹I o con terapia adiuvante (chemio o radioterapia).*

7. TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I

A. INDICAZIONI

A.1. *Trattamento della recidiva in sede locale o regionale*

1. *la recidiva locale o regionale che risulti obiettivamente mediante palpazione od identificabile mediante ecografia o TC dovrebbe essere sottoposta, in prima istanza, ad escissione chirurgica seguita da terapia con ^{131}I ;*

2. *nelle lesioni di modeste dimensioni che presentino sufficiente captazione del radioiodio la somministrazione di elevate attività di ^{131}I può rappresentare una alternativa all'exeresi chirurgica, in particolare se quest'ultima non è agevolmente eseguibile.*

3. *nelle recidive di malattia a carico di distretti non aggredibili chirurgicamente e prive di sufficiente capacità iodo-captante, dovrà essere considerata la possibilità di un trattamento radiante esterno, anche se la possibilità di guarigione definitiva è modesta (vedi Capitolo 8: "Terapia radiante esterna").*

A.2. *Trattamento delle Metastasi a Distanza*

1. Polmone

Il trattamento di scelta delle metastasi polmonari iodocaptanti, diffuse o focali, è la terapia con ^{131}I . In casi selezionati, lesioni singole possono essere trattate chirurgicamente.

2. Scheletro

→ le lesioni osteo-scheletriche singole devono essere trattate chirurgicamente, se tecnicamente possibile.

In caso di persistenza di tessuto neoplastico iodocaptante dopo la terapia chirurgica, deve essere associata terapia con ^{131}I .

In caso di metastasi multiple iodocaptanti è indicata la terapia con ^{131}I , unita, in casi selezionati, alla radioterapia esterna per palliazione e stabilizzazione.

A.3. *Altre sedi*

Nelle metastasi epatiche o cerebrali la terapia d'elezione è l'exeresi chirurgica, se praticabile. Se questa non è praticabile può essere effettuata terapia con ^{131}I , eventualmente associata ad altre terapie citoriduttive (quali termoablazione o embolizzazione delle metastasi epatiche).

La risposta completa al trattamento è osservabile in circa il 45% dei pazienti affetti da lesioni metastatiche iodo-captanti, con una più alta percentuale di remissione completa in pazienti giovani ed in pazienti affetti da micro-metastasi polmonari.

In pazienti con lesioni che hanno perso la capacità di captare il ^{131}I è stato proposto il trattamento preliminare con derivati dell'acido retinoico allo scopo di re-differenziare il tessuto tumorale e consentire il ripristino della attività iodocaptante. Tale approccio non ha confermato la sua efficacia clinica e deve essere ritenuto un trattamento a carattere sperimentale.

Il trattamento mono e polichemioterapico non ha dimostrato significativa efficacia terapeutica e trova indicazione solo in pazienti con neoplasie scarsamente differenziate, a carattere progressivo e con lesioni secondarie non iodo-captanti.

A.4. Terapia Radiometabolica in soggetti con elevati livelli di Tg sierica e negatività della STB con ¹³¹I

In pazienti sottoposti a tiroidectomia totale ed a successivo trattamento ablativo con ¹³¹I, il reperto di livelli elevati di Tg sierica associati a negatività della STB diagnostica con ¹³¹I pone rilevanti problemi di gestione clinica. È opportuno:

1. escludere la possibilità di un risultato *falso negativo della STB* (dovuto ad inadeguato innalzamento del TSH ematico o a contaminazione da iodio)
2. eseguire una *ristadiagnosi completa* ed accurata per mezzo di ecografia del collo, TC (senza mezzo di contrasto) o RMN del torace e - se indicato - dell'addome e del cranio, e studio radiografico dello scheletro
3. in caso di completa negatività di tali indagini, eseguire studio scintigrafico con ¹⁸FDG-PET, on- o off-L-T4, o con *traccianti di cellularità*.
4. se tali indagini evidenziano macrometastasi resecabili si deve ricorrere al *trattamento chirurgico o radiante esterno*, poiché è improbabile che tali lesioni siano in grado di accumulare radioiodio in misura sufficiente ad ottenere un effetto terapeutico
5. se tutte le indagini radiologiche e scintigrafiche risultano negative esiste la possibilità che una *STB eseguito dopo somministrazione di attività terapeutica di ¹³¹I (>3.7 GBq (>100 mCi)* possa evidenziare metastasi e che sia possibile, in alcuni casi, raggiungere concentrazioni di radioiodio terapeutiche grazie al ridotto volume del tessuto bersaglio

In tali pazienti è indicata la somministrazione di una attività terapeutica di 3.7 – 5.5 GBq (100 – 150 mCi) di ¹³¹I anche se la STB con dosi diagnostiche di ¹³¹I è risultata negativa.

Nell'ottica della personalizzazione della attività somministrata, si consiglia uno studio dosimetrico che permetta di somministrare la attività massima rispettando il limite dosimetrico di 2 Gy al midollo (allegato 8, paragrafo 1)

L'efficacia del trattamento in questi casi non è dimostrata in modo certo e non sono definiti i livelli di Tg che rendono opportuno somministrare attività terapeutiche di ¹³¹I. Il parametro più importante per l'indicazione al trattamento è l'andamento in ascesa nel tempo della Tg. L'indicazione al trattamento deve comunque essere posta con cautela e dopo l'analisi dei possibili effetti collaterali in comune con il paziente ed il suo medico curante.

B. METODOLOGIA DEL TRATTAMENTO

B.1. Preparazione

Per la preparazione del paziente si rimanda al paragrafo 4.c (Trattamento ablativo dei Residui).

B.2. Modalità di esecuzione

Le metodologie utilizzate per trattare con ¹³¹I il CTD recidivo o metastatico sono classificabili in due gruppi: le tecniche empiriche e quelle basate su dosimetria individuale.

1. Tecnica empirica (“Dose fissa standard”)

Si somministrano attività fisse di ^{131}I , individuate in base a dati sperimentali e all'analisi retrospettiva delle casistiche, con lo scopo di garantire il successo della terapia nel maggior numero di casi possibile limitando nello stesso tempo gli effetti indesiderati.

➔ Attività consigliate: 5.5 GBq (150 mCi) nelle metastasi linfonodali, 5.5-7.4 GBq (150-200 mCi) nelle metastasi polmonari e 7.4 GBq (200 mCi) nelle metastasi ossee. Con questa tecnica è consigliabile non superare attività di 7.4 GBq (200 mCi) per singolo trattamento.

➔ Non vi sono limiti assoluti alla attività cumulativa di ^{131}I somministrabile nel paziente affetto da metastasi a distanza, ma il rischio leucemogeno aumenta proporzionalmente con l'attività somministrata e la funzionalità del midollo emopoietico può ridursi nel caso di attività cumulative che impartiscano al midollo una dose impegnata media superiore ai 2 Gy (molto probabile nei casi di attività cumulate dell'ordine di 30 GBq [~800 mCi] o superiori).

In caso di leucopenia, piastrinopenia o riduzione della funzionalità emopoietica nei trattamenti precedenti o nei soggetti con ridotta funzionalità renale, le attività da somministrare devono essere ridotte ed il rapporto rischio-beneficio del trattamento attentamente valutato.

Per ritardare l'eliminazione del radioiodio da parte delle cellule metastatiche tiroidee, è stata proposta terapia per 10 giorni con litio carbonato per os (300 mg x 3 /di). I vantaggi di tale approccio sono la semplicità e la riduzione dei tempi di degenza e dei costi; il limite è la scarsa possibilità di individualizzare il trattamento con la conseguenza di sovra o sottotrattare una parte dei pazienti.

2. Tecniche dosimetriche personalizzate

I vantaggi del trattamento basato sulla dosimetria individuale sono la possibilità di ottenere elevate percentuali di successo terapeutico con un unico trattamento evitando la somministrazione indiscriminata di attività elevate o insufficienti. Il disporre di uno strumento previsionale cambia radicalmente l'approccio metodologico, introducendo un criterio di valutazione quantitativa a priori. Ciò potrebbe avere un notevole impatto sulla strategia terapeutica (riduzione dei trattamenti multipli) e sulla qualità di vita del paziente.

La possibilità di modulare l'attività somministrata sulla dose da erogare ai volumi bersaglio consente di ottimizzare la terapia e l'esito del trattamento che, come già ricordato, è strettamente correlato alla dose assorbita a livello dei volumi bersaglio.

Per la contestuale necessità di proteggere gli organi e i tessuti sani e in particolare il midollo emopoietico, si consiglia una stima della dose impartita almeno a tale organo critico.

Nei casi in cui il calcolo previsionale di dose ai volumi bersaglio presenti difficoltà troppo elevate, o volendo comunque impartire il massimo di dose ai bersagli compatibile con il risparmio degli organi critici, è possibile modulare l'attività somministrata sulla dose massima assorbibile dal midollo emopoietico. Tale valutazione, a differenza della dosimetria ai bersagli, risulta più semplice.

L'individualizzazione del trattamento e la necessità di stime dosimetriche individuali, anche se semplificate, è particolarmente importante in casi selezionati, quali la presenza di masse di tessuto neoplastico ad elevato indice di accumulo. In questi casi anche la somministrazione di attività di ^{131}I relativamente contenute può portare al superamento delle dosi limite a livello degli organi critici o, viceversa, alla somministrazione di dosi inefficaci ai fini terapeutici.

Nell'allegato 8 (“Dosimetria”) vengono descritte le metodiche dosimetriche previsionali, che possono essere utilizzate per il calcolo della dose impartita ai volumi bersaglio e al midollo emopoietico.

Il razionale dell'approccio dosimetrico personalizzato fonda le proprie basi con riferimento a due principali metodi descritti in letteratura e incentrati sul concetto di dose sicura massima somministrabile tale cioè da non determinare grave inibizione funzionale del midollo emopoietico o fibrosi polmonare (Benua e succ.) e di dose prescritta al tumore (Maxon e succ).

In pazienti con riserva midollare normale, cioè non diminuita da precedenti terapie, il limite orientativo di dose assorbita da non superare a livello del midollo emopoietico è 2 Gy.

La dose ottimale da impartire al tessuto tumorale è attorno a 80-120 Gy per le metastasi linfonodali e per il tessuto neoplastico (tessuti molli).

Nella letteratura scientifica sono anche riportate indicazioni pratiche di attività massima somministrabile e di attività corporea ritenuta (a tempi di riferimento) dopo la somministrazione ed intese cautelative nel contesto del danno emopoietico e della fibrosi polmonare. L'impiego di tali valori va considerato unicamente con il significato di indicazioni di massima, in quanto difficilmente adattabili alla singola univocità del calcolo dosimetrico individualizzato.

C. GESTIONE DELLA FASE POST-TERAPIA

➔ *Nel caso di somministrazione di attività pari o superiori a 7.4 GBq (200 mCi) è necessario monitorare l'emocromo per 6 settimane dopo il trattamento.*

➔ *Nel caso di utilizzo della tecnica empirica, eventuali ulteriori trattamenti non dovrebbero essere eseguiti, di norma, prima di un anno.*

➔ *La terapia con L-T4 deve essere ripresa dopo 3 giorni dal trattamento a dosaggio pieno. Negli anziani e nei pazienti cardiopatici è indicata una ripresa graduale della terapia.*

D. EFFETTI INDESIDERATI

D.1. Effetti collaterali precoci

I danni precoci (di tipo deterministico) che possono instaurarsi in seguito a terapia radiometabolica del carcinoma tiroideo sono:

a. dolorabilità a livello della loggia tiroidea

Dolore alla deglutizione per infiammazione attinica dei residui tiroidei: la sintomatologia compare tra il 1° e 10° giorno dalla somministrazione del ¹³¹I.

➔ *l'effetto può comparire in caso di residui tiroidei di notevole entità (captazione cervicale alla 24^a ora > 6 - 10%), non determina conseguenze rilevanti ed è controllato con antiinfiammatori nelle forme lievi, mentre nelle forme severe è necessaria terapia corticosteroidica (prednisone 25 mg/die per os per 7 giorni). Questa terapia deve essere applicata a scopo preventivo nei soggetti con residui ghiandolari significativi.*

b. anomalia o perdita temporanea del gusto e dell'olfatto: (disgeusia ed anosmia).

E' presente nel 27-50% dei casi, può comparire sia precocemente che tardivamente e può permanere a lungo.

c. nausea (sintomo frequente) e vomito (raro, <1% dei casi).

Quest'ultimo si manifesta nelle prime 24-48 ore dalla somministrazione del ¹³¹I.

➔ *al fine di evitare problemi di riduzione della dose assorbita e di contaminazione ambientale (nelle fasi immediatamente successive alla somministrazione) è opportuno usare preventivamente*

i presidi farmacologici (antiemetici, protettori della mucosa gastrica) atti a prevenire o arrestare il vomito.

d. scialoadenite.

E' un effetto frequente (tra il 10 e 60% delle casistiche). Sono più colpite le parotidi, per la presenza di cellule duttali che concentrano in maggior misura lo iodio rispetto al tessuto mucoso prevalente nelle ghiandole sottomandibolari. La dose assorbita a livello delle ghiandole salivari è di circa 1.35 cGy/MBq di ^{131}I . La sintomatologia può essere bilaterale o monolaterale ed è caratterizzata da dolore, tumefazione delle ghiandole, sapore amaro, secchezza della mucosa. I sintomi compaiono tra le 24 ore ed i 10 giorni dalla somministrazione dello ^{131}I , sono in genere transitori ma possono perdurare per anni, con cronica secchezza delle mucose (50% dei casi) fino alla xerostomia (30% dei casi dopo il 1° anno).

➔ *poiché il ^{131}I non è ritenuto a livello ghiandolare ed è allontanato con la saliva, per ridurre questa complicanza è opportuna la suzione di caramelle al limone o la masticazione di gomme (riduzione della dose di irradiazione pari a un fattore 5-10).*

Per ridurre il tempo di dimezzamento effettivo del ^{131}I nelle ghiandole salivari è possibile impiegare la pilocarpina, alcaloide con effetti parasimpaticomimetici, che ha marcati effetti scialogoghi.

e. xeroftalmia.

Circa un quarto dei pazienti trattati lamenta secchezza oculare e circa il 18% presenta una riduzione della lacrimazione dopo 1 anno dal trattamento. A 3 anni dal trattamento fino al 7.6% dei pazienti può presentare cheratocongiuntivite secca persistente.

f. "sindrome acuta da raggi"

Legata alla somministrazione di attività di ^{131}I superiori a 7.4 GBq (200 mCi) spesso è mal distinguibile dai sintomi attribuibili allo stato di ipotiroidismo. Questa sindrome è caratterizzata da affaticamento, cefalea e nausea, con sintomi che compaiono entro le prime 12 ore dalla somministrazione e perdurano per 1 o 2 giorni, solitamente regredendo in maniera spontanea.

g. alopecia

Transitoria, è correlabile più probabilmente all'ipotiroidismo che all'effetto dell'irradiazione.

h. riduzione della funzionalità emopoietica

A risoluzione spontanea, può registrarsi con nadir a circa 6 settimane dalla terapia. La depressione midollare è rara se la dose di irradiazione al sangue è inferiore ai 2 Gy.

i. crisi tireotossica.

Da rilascio di ormone preformato, è una rara complicanza che può verificarsi 2-7 gg dopo il trattamento di carcinomi con estese metastasi funzionanti;

l. cistite e gastrite attinica, emorragie intralesionali, complicanze neurologiche.

Dovute all'aumento di volume del tessuto metastatico (nel caso di metastasi vertebrali) e all'edema successivo al trattamento di metastasi cerebrali, sono molto rare. Possono determinarsi in limitati sottogruppi di pazienti ma, se non prevenute, possono determinare conseguenze gravi.

➔ *La cistite attinica può essere prevenuta con abbondante idratazione e frequenti minzioni. Per le complicanze da edema lesionale in aree critiche sono necessarie attente strategie preventive (pretrattamento con corticosteroidi).*

D.2. Danni tardivi

I *danni tardivi* possono instaurarsi dopo anni dal trattamento e sono di tipo *deterministico* (fibrosi polmonare e insufficienza del midollo emopoietico) o di tipo *stocastico* (induzione di secondi tumori o difetti genetici nei discendenti).

a. Danni tardivi deterministici

I *danni deterministici tardivi* sono correlati alla entità della dose cumulativa assorbita a livello dei tessuti bersaglio (polmoni, midollo emopoietico). Tali effetti possono essere prevenuti nei pazienti a rischio (metastasi polmonari diffuse intensamente iodocaptanti o malattia metastatica diffusa) mediante stime dosimetriche individualizzate (vedi paragrafo “Metodologia del Trattamento”).

➔ *Nella impossibilità di effettuare stime dosimetriche, le attività fisse somministrate dovranno essere opportunamente graduate e ridotte (ad esempio, limitandosi a singole somministrazioni di attività inferiori ai 3 GBq [~ 80 mCi] nel caso di metastasi polmonari intensamente iodocaptanti), valutando con attenzione la riserva midollare per le attività cumulative superiori a 30 GBq [~800 mCi].*

b. Danni tardivi stocastici

Il rischio che la terapia con ^{131}I induca un secondo carcinoma o una leucemia è molto limitato anche se non assente (rischio relativo stimato: 1.2 (CI:1.0-1.4)).

Il rischio è aumentato sia rispetto ai tumori solidi che alle leucemie ed è proporzionale alla attività cumulativa di ^{131}I somministrata. E' prevedibile un eccesso di 53 casi di tumori maligni solidi e 3 casi di leucemie in 10 anni in 10.000 pazienti trattati con una attività di 3.7 GBq di ^{131}I . Il rischio presenta latenza prolungata e tale caratteristica rende indispensabile la prevenzione nei giovani. I dati disponibili non concordano sulle sedi a maggior rischio, ma sembra confermata la suscettibilità all'induzione neoplastica delle sedi di fisiologico accumulo del ^{131}I (ghiandole salivari e tratto gastroenterico). La leucemogenesi sembra fortemente connessa alla somministrazione di elevate attività cumulative di radioiodio (>18.5 GBq [> 500 mCi]) ed è probabile un effetto cumulativo legato all'associazione della radioterapia esterna.

➔ *nel caso di trattamento ablativo a scopo adiuvante in pazienti che potrebbero già essere stati trattati in modo risolutivo dall'exeresi chirurgica, se giovani e a basso rischio di recidiva, la rarità di tali rischi non esime dalla attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, che deve essere discussa – se necessario – con il paziente.*

➔ *devono essere sempre applicate le misure che limitano l'accumulo del ^{131}I negli organi sani, quali la induzione della salivazione, l'idratazione, la minzione frequente e l'uso di blandi lassativi.*

➔ *la induzione di leucemie può essere prevenuta limitando l'attività cumulativa somministrata a < 30 GBq (< 800 mCi) e non effettuando trattamenti a distanza inferiore ad 1 anno.*

D.3. Rischio genetico

Gli studi condotti su discendenti di pazienti trattati con ^{131}I non hanno evidenziato incremento misurabile di malformazioni, ma solo l'aumento degli aborti spontanei in caso di terapia con attività elevate nell'anno precedente il concepimento.

Le dosi assorbite a livello ovarico in seguito a trattamento per CTD variano da 0,2 ad 1 Gy. Il rischio di indurre malattie genetiche di tipo mendeliano autosomico dominante su 10.000 nati vivi da donne irradiate con 1 Gy a livello ovarico è pari a 7,5-15 nuovi casi nella prima generazione e di 5-10 casi nella seconda generazione (la frequenza spontanea di tali alterazioni è di 165 casi), il rischio di indurre alterazioni di tipo mendeliano recessivo e cromosomiche è pari a zero, mentre il rischio di indurre malattie croniche multifattoriali è pari a 2,50-12 casi (frequenza spontanea 6500 casi) e di indurre anomalie congenite multifattoriali è pari a 2 casi (frequenza spontanea 60 casi). Il rischio di malformazioni genetiche nei

discendenti è estremamente basso e dose-dipendente. Complessivamente le anomalie congenite radioindotte sono nell'ordine di 30 - 47 casi su 10.000 nati vivi per la prima generazione (casi spontanei pari a 73 - 80) e di 11 - 32 casi per la seconda generazione.

D.4. Effetti sulla fertilità femminile e maschile

Dopo la somministrazione di ^{131}I l'irradiazione delle gonadi avviene attraverso il sangue, la vescica, l'intestino ed eventuali metastasi iodocaptanti della regione pelvica. La dose può essere ridotta significativamente facendo urinare frequentemente il paziente ed evitando la stipsi.

La fertilità femminile non è significativamente compromessa in seguito a terapia radiometabolica per carcinoma tiroideo.

Circa il 12% delle donne trattate può presentare irregolarità del ciclo mestruale e l'8% amenorrea transitoria senza significativa riduzione della fertilità. Le insufficienze ovariche transitorie (riportate fino al 25% dei casi) sono probabilmente riconducibili all'ipotiroidismo.

Poiché i testicoli possono ricevere dosi di 0,5-1,5 Gy, il 10-50% dei pazienti trattati con attività superiori a 3.7 GBq (100 mCi) può andare incontro ad una riduzione della funzionalità testicolare.

In un terzo dei pazienti si verifica incremento transitorio (per 6-12 mesi) dell'FSH con possibile riduzione della motilità degli spermatozoi. In pazienti affetti da metastasi a livello pelvico trattati con elevate attività si può determinare incremento permanente dell'FSH ed atrofia testicolare.

➔ *Il danno testicolare può essere ridotto con una adeguata idratazione e minzioni frequenti (ogni 2 ore). Poiché gli spermatozoi potrebbero essere danneggiati, è prudente sconsigliare il concepimento nei 4 mesi successivi al trattamento con ^{131}I .*

➔ *Nelle pazienti in età fertile è opportuno evitare gravidanze per almeno 6 mesi, ricordando che il rischio di abortività è incrementato fino ad un anno, in modo che la dose ai gameti e/o al nascituro non superi 1 mSv, limite individuato per la popolazione generale e per le lavoratrici gestanti dalle direttive europee vigenti.*

➔ *se una donna in gravidanza è stata sottoposta a terapia con ^{131}I o se il concepimento avviene dopo la terapia ma prima del termine di 4 mesi, il fisico ed il medico specialista dovranno valutare la dose al nascituro. Si dovrà tenere conto della dose e del periodo di gravidanza al momento dell'esposizione e discutere con la paziente i possibili interventi, confrontando il rischio medio naturale con quello dovuto all'esposizione.*

Al di sotto di 100 mSv l'aborto non è da prendere in considerazione sulla base della sola esposizione alle radiazioni. Al di sopra di 100 mSv si dovranno valutare le circostanze individuali. Tuttavia, persino una dose di varie centinaia di mGy al nascituro non comporta automaticamente l'indicazione all'aborto.

8. TERAPIA RADIANTE ESTERNA

Nel trattamento del CTD il ruolo della radioterapia esterna è riservato a casi particolari dopo discussione collegiale.

➔ *La radioterapia esterna è indicata in soggetti di età superiore ai 45 anni, sottoposti ad intervento chirurgico incompleto o con recidiva locale o associati ad infiltrazione delle vie aeree superiori, digestive o dei tessuti molli (pT4N1Mx, Stadio TNM IV, vedi Capitolo 3). Il trattamento deve inoltre essere preso in considerazione nei casi con documentata de-differenziazione e bassa captazione del radioiodio dopo terapia radiometabolica o in caso di istotipi aggressivi.*

La radioterapia esterna viene di norma eseguita dopo almeno due mesi dall'intervento chirurgico e dopo l'esecuzione di terapia con ^{131}I .

In pazienti N+ si utilizza un campo grande (cervico-mediastinico) con dosi fino a 54 Gy multifrazionate in 4 – 5 settimane e boost (66 Gy) sulle aree a rischio. Vengono impiegate alte dosi, non inferiori a 40-50 Gy. Nei pazienti N0 il trattamento è limitato a boost (66 Gy) sulle aree a rischio.

Benché l'efficacia della radioterapia esterna sia controversa, in pazienti selezionati sottoposti a trattamento con dosi e modalità adeguate si rileva un buon controllo locale della malattia e una bassa incidenza di recidive locali, anche se senza documentato prolungamento della sopravvivenza complessiva.

Nei casi con estese recidive locali in cui non è possibile l'intervento chirurgico deve essere valutata l'opportunità di radioterapia esterna in associazione a chemioterapia con Doxorubicina a basse dosi, a scopo radiosensibilizzante, con finalità palliativa.

➔ *Nei soggetti non candidati all'intervento chirurgico, la radioterapia esterna è indicata nelle metastasi ossee, in alternativa o in associazione allo ^{131}I , soprattutto nelle metastasi della colonna, della base cranica e in quelle a rischio di fratture patologiche.*

La radioterapia esterna produce generalmente una rapida risposta antalgica ed è seguita da una lenta ricalcificazione delle metastasi ossee. Viene utilizzata a dosi di 30-40 Gy in 2 – 4 settimane.

9. FOLLOW-UP

A. SCOPO:

- a. mantenere terapia sostitutiva/soppressiva adeguata alle caratteristiche del paziente
- b. identificare precocemente la comparsa di recidive e/o metastasi della malattia
- c. rilevare gli eventuali effetti indesiderati tardivi della terapia radiometabolica.

Il controllo deve essere proseguito per tutta la vita perché le recidive, anche se generalmente presenti nei primi anni del follow-up, possono comparire in tempi molto tardivi.

B. METODICHE UTILIZZATE

B.1. Scintigrafia "total body" (STB) con ¹³¹I

La preparazione alla STB è identica a quella descritta nel Cap.4 come preparazione al trattamento ablativo.

La STB con ¹³¹I viene eseguita 48-72 ore dopo la somministrazione per os di 185 MBq (5 mCi) di ¹³¹I, con gamma-camera a grande campo, preferibilmente a doppia testa e con cristallo dello spessore di ½ pollice o superiore e con collimatore a fori paralleli per alte energie.

Le immagini dopo 72 ore hanno un migliore rapporto segnale-fondo e sono utili per evidenziare localizzazioni a bassa captazione. La sensibilità della scintigrafia con ¹³¹I è proporzionale all'attività somministrata ed è compresa fra il 60 e l'80%. In associazione al dosaggio della Tg (in assenza di TgAb) la sensibilità per la ricerca di recidive locali o metastasi a distanza è prossima al 100% nei pazienti sottoposti a precedente trattamento ablativo.

B.2. Dosaggio della tireoglobulina sierica

La Tg è prodotta soltanto dalle cellule follicolari della tiroide e rappresenta pertanto una proteina tiroide-specifica.

➔ *Dopo tiroidectomia totale per CTD, il dosaggio della Tg rappresenta un marcatore specifico e sensibile nel monitoraggio dei pazienti. Il suo uso nella pratica clinica ha semplificato il monitoraggio dei pazienti, introducendo nuovi criteri per la definizione di remissione o persistenza di malattia (vedi Flow-chart del follow-up).*

Interferenza degli autoanticorpi anti-Tg nel dosaggio della Tg nel siero.

Gli anticorpi anti-Tg sono presenti in una percentuale significativa (circa il 20%) dei pazienti con CTD. La loro presenza produce una interazione nel dosaggio della Tg che dipende dal metodo di dosaggio utilizzato. Con il dosaggio radioimmunologico, che impiega il secondo anticorpo per la separazione del legato dal libero specifico per l'antisiero eterologo, l'interferenza produce *risultati falsamente positivi*. Al contrario, nei sistemi che impiegano un sistema di separazione non specifico o nei sistemi immunoradiometrici non competitivi, l'interferenza è di segno opposto, con risultati *falsamente negativi o sottostimati*.

➔ *Il dosaggio della Tg di tipo immunoradiometrico migliora la significatività del dosaggio della Tg nei pazienti con anticorpi anti-Tg, dal momento che questi metodi eliminano la possibilità dei risultati falsi positivi. Tuttavia, il problema dei falsi negativi rimane irrisolto e obbliga a testare la presenza di anticorpi anti-Tg in ogni siero da sottoporre al dosaggio della Tg.*

Tg circolante prima e dopo tiroidectomia.

I livelli circolanti di Tg possono essere elevati in tutte le malattie tiroidee (compresi i noduli benigni e il gozzo multinodulare) e i noduli tiroidei maligni non appaiono pertanto distinguibili. Per questo motivo il dosaggio della Tg non è utile nella diagnosi differenziale della patologia nodulare tiroidea.

Dopo tiroidectomia totale per CTD e ablazione con ^{131}I dei residui, teoricamente non permane tessuto capace di produrre Tg. Sulla base dell'emivita della Tg, dopo 3-4 settimane dall'intervento le concentrazioni di Tg circolante dovrebbero ridursi a livelli indosabili, a meno che non siano ancora presenti residui tiroidei normali e/o metastasi locali o a distanza.

La quantità di Tg secreta dai residui tiroidei è variabile, e dipende dalle dimensioni del residuo e dal grado di stimolazione del TSH endogeno. Il "rumore di fondo" della Tg in circolo riduce la accuratezza del dosaggio della Tg come marcatore di malattia metastatica e rappresenta un forte argomento a favore della ablazione dei residui tiroidei mediante ^{131}I .

Dosaggio della Tg e STB con ^{131}I nel monitoraggio post-chirurgico dei pazienti con CTD.

Il volume di cellule tiroidee neoplastiche necessarie per produrre una quantità dosabile di Tg non è noto e varia in rapporto con le caratteristiche biologiche della neoplasia: differenziazione del tumore, accesso al torrente ematico, livelli di TSH endogeno e sensibilità del tumore al TSH.

In condizioni di ipotiroidismo i livelli di Tg aumentano significativamente nei pazienti con malattia metastatica, anche nel caso di metastasi non iodo-captanti. Dopo tiroidectomia totale e ablazione del residuo con ^{131}I , c'è una buona corrispondenza tra i livelli di Tg e il risultato della STB: livelli elevati di Tg si associano alla presenza di metastasi locali o a distanza, mentre livelli di Tg indosabili sono caratteristici dei pazienti in remissione completa.

Di regola, le metastasi a distanza (prevalentemente polmonari e ossee) sono associate ad elevate concentrazioni di Tg in circolo, mentre le metastasi linfonodali loco-regionali sono associate a lievi o moderati incrementi della Tg, spesso indistinguibili dai livelli presenti in pazienti con residui tiroidei normali.

➔ *Indipendentemente dal valore di Tg circolante, ogni paziente sottoposto ad ablazione che presenti livelli dosabili di Tg al di sopra del proprio cut-off istituzionale (e comunque se superiori a 1 ng/ml) deve essere considerato come potenzialmente non guarito e deve essere sottoposto ad un iter diagnostico completo per localizzare la sede di secrezione della Tg.*

➔ *Al contrario, ogni paziente con Tg indosabile e nessuna evidenza clinica o strumentale di malattia residua può essere considerato in remissione, posto che i Tg-Ab siano indosabili e il tumore primitivo non fosse scarsamente differenziato.*

Alcuni pazienti seguiti per CTD presentano, in condizioni di ipotiroidismo, livelli dosabili o elevati di Tg associati a STB diagnostica negativa. Questa evenienza è da attribuirsi, in prima ipotesi, alla presenza di tessuto tiroideo residuo o metastatico, spesso in sede linfonodale o polmonare, dotato di scarsa attività iodocaptante (vedi Capitolo 6.b.).

➔ *I residui di malattia sono spesso messi in evidenza dalla STB eseguita 5-7 giorni dopo la somministrazione di una dose terapeutica di radioiodio. Dal punto di vista diagnostico la metodica ha buona capacità informativa, mentre dal punto di vista terapeutico è controverso se la somministrazione di alte dosi di ^{131}I sia efficace nei pazienti con STB negativa e tireoglobulina elevata (vedi Capitolo 7).*

Influenza della terapia soppressiva con l-tiroxina sulle concentrazioni circolanti di Tg.

Di regola le metastasi del carcinoma tiroideo differenziato si associano ad elevati livelli di Tg nel siero quando il dosaggio è eseguito in condizioni di ipotiroidismo. In corso di terapia soppressiva con L-T4, le concentrazioni di Tg si riducono significativamente, talora fino a livelli indosabili.

Il grado di riduzione è in rapporto alle dimensioni delle metastasi e alla loro sede.

➔ *Le metastasi ossee e polmonari mantengono in genere livelli dosabili di Tg anche in corso di terapia soppressiva, con percentuali di falsi negativi inferiori al 10%, mentre nelle metastasi linfonodali i livelli di Tg possono essere soppressi fino a valori indosabili (falsi negativi) nel 20%*

dei casi. In ipotiroidismo la frequenza di falsi negativi si riduce a meno del 7% e dell' 1%, rispettivamente.

Le principali problematiche analitico-cliniche relative al dosaggio della tireoglobulina sono rappresentate da: 1) problemi di standardizzazione 2) sensibilità sub-ottimale 3) scarsa precisione inter-dosaggio 4) interferenza degli anticorpi anti-tireoglobulina 5) effetto gancio ('hook effect').

1. *Standardizzazione.* La concentrazione sierica della tireoglobulina, valutata con differenti metodi RIA o IRMA, può variare fino al 65% . La preparazione e l'utilizzo di un preparato di riferimento da parte del Community Bureau of Reference (CBR) della Commissione della Comunità Europea ha dimostrato di ridurre la variabilità tra metodi dal 42.9% (3.9%) al 28.8% (3.4%).

➔ *la notevole variabilità rilevata anche dopo introduzione di un riferimento standardizzato rende opportuno il dosaggio della Tg sempre con lo stesso metodo e nello stesso laboratorio; l'interpretazione dei risultati deve essere condotta alla luce della tecnica utilizzata.*

2. *Sensibilità.* Metodi che presentino sensibilità sub-ottimale (impossibilità di identificare un limite inferiore di normalità nei soggetti eutiroidei) dovrebbero essere abbandonati. Il livello di sensibilità è cruciale nel monitoraggio del CTD poiché dopo ablazione tiroidea il livello desiderabile è virtualmente eguale a zero ed ogni quantità rilevabile dovrebbe essere indicativa di ripresa di malattia. La precisione ai bassi livelli determina la *sensibilità funzionale* del dosaggio ed è fondamentale nelle situazioni nelle quali sono attesi valori prossimi allo zero.

3. *Intervallo di riferimento.* Nel monitoraggio del CTD non dovrebbero sostanzialmente esistere intervalli di riferimento poiché nel paziente sottoposto ad ablazione tiroidea la tireoglobulina *non* dovrebbe essere dosabile.

4. *Anticorpi anti-tireoglobulina (TG-Ab).* I test di recupero non individuano in modo certo questa interferenza. È utile pertanto testare i sieri con un metodo accurato per la determinazione dei Tg-Ab e non considerare clinicamente attendibili i risultati ottenuti in sieri Tg-Ab positivi. Per accrescere l'accuratezza complessiva un test di recupero può essere utilizzato nei sieri negativi allo screening per anticorpi circolanti.

5. *Effetto gancio.* Termine utilizzato per definire un risultato inappropriatamente basso, ottenuto impiegando metodi immunometrici, in un campione che contiene concentrazioni estremamente elevate di analita. *La presenza di tale effetto è verificabile utilizzando diluizioni progressive del campione: le concentrazioni di Tg rilevate tenderanno ad aumentare consensualmente alla diluizione.*

➔ *è necessario escludere la possibilità di valori falsamente bassi di Tg per effetto gancio sul siero in caso di sospetto clinico di metastasi da CTD o sul liquido di lavaggio nella valutazione della Tg su citoaspirato di masse latero-cervicali.*

La ricerca della Tg in campioni biologici deve essere utilizzata nella diagnosi di lesioni di dubbia origine. Il dosaggio della Tg nel liquido di lavaggio dell'ago usato per eseguire la citologia è utile per la diagnosi di lesioni extra-tiroidee di origine non sicura.

La tecnica immunoistochimica con anticorpi anti-Tg dimostra la presenza di Tg in preparati istologici nei quali la natura neoplastica tiroidea sia dubbia. La metodica può essere applicata anche a preparazioni citologiche, soprattutto in caso di prelievo da adenopatie o lesioni cervicali di dubbio significato.

B.3. Ecografia del collo e altre metodiche di imaging

➔ nei pazienti trattati con tiroidectomia totale, l'ecografia con sonde "small parts" ad alta risoluzione (7.5-13 MHz), è l'esame più sensibile per la diagnosi delle recidive locali, in particolare nei pazienti con STB e Tg sierica negativi. Essa deve costituire, insieme all'esame obiettivo, parte integrante del regolare follow-up (6 – 12 mesi) del paziente con CDT.

➔ nei casi di chirurgia parziale (lobectomia o tiroidectomia subtotale), l'ecografia permette di individuare recidive nel parenchima tiroideo residuo e nelle strutture contigue (muscolari, vascolari, linfonodali) e di guidare un successivo agoaspirato per la conferma citologica.

L'ipoecogenicità, l'irregolarità dei margini, la presenza di microcalcificazioni e la vascolarizzazione con flusso intra e perilesionale al color power doppler sono caratteristiche sospette.

➔ nel caso di linfadenopatie loco-regionali, la forma tondeggiante (rapporto tra asse longitudinale ed antero-posteriore ≤ 1.5), l'assenza della stria ipercogena centrale tipica dei linfonodi reattivi, la presenza di microcalcificazioni, componenti cistiche o struttura simil parenchimatosa e la vascolarizzazione anomala all'esame eco-doppler, pongono il sospetto di linfonodi metastatici. Questo dovrà essere confermato dalla citologia e dal dosaggio della Tg sul linfonodo.

1. Radiologia tradizionale. L' esame radiologico consente di individuare le metastasi polmonari macronodulari (>1.0 cm) e le metastasi ossee, sempre di tipo osteolitico nel CTD.

➔ Poichè le metastasi microscopiche polmonari ed una parte delle metastasi ossee non sono visibili radiologicamente, l'esame Rx del torace non rappresenta una indagine di primo impiego nel follow-up del CTD.

2. TAC ed RMN: sono esami complementari nel follow-up dei pazienti con CTD.

La TAC senza mezzo di contrasto consente di:

1. individuare metastasi polmonari non visibili all'Rx standard del torace
2. valutare l'evoluzione della malattia e la risposta al trattamento radiometabolico con ^{131}I .

➔ Nel caso sia indicato l'uso del mezzo di contrasto iodato si raccomanda di utilizzare quelli idrosolubili e di dilazionare una eventuale successiva dose terapeutica di ^{131}I di almeno 4 settimane.

La RMN è indicata nello studio dei piani muscolo-cutanei del collo e per valutare il coinvolgimento delle stazioni linfonodali, delle vie aeree e digestive superiori e delle strutture vascolari e nervose.

B.4. Scintigrafia con traccianti positivi e PET

Nei pazienti in cui le recidive o le metastasi non captano lo iodio, i livelli sierici di Tg sono generalmente elevati. La prognosi in questi pazienti è scadente ed il corretto staging legato all'identificazione di uno o più siti neoplastici è rilevante perché consente di pianificare l'approccio terapeutico più idoneo.

a. La captazione del ^{99m}Tc -sestamibi e ^{99m}Tc -Tetrofosmina è dovuta in gran parte al potenziale mitocondriale, con più del 90% del tracciante legato alla matrice mitocondriale, e rappresenta una

caratteristica particolarmente utile nella diagnosi delle neoplasie a cellule di Hürthle. Il protocollo di esecuzione degli esami è quello standard, con somministrazione di 740 MBq (20 mCi) di tracciante e successive scansioni a 15 minuti dalla somministrazione. Le acquisizioni vanno effettuate con scansioni total body associate a rilevazioni planari e/o tomografiche per migliorare la sensibilità della metodica.

Il ^{99m}Tc -sestamibi è impiegato per la identificazione delle recidive loco regionali e il coinvolgimento metastatico di linfonodi cervicali con una sensibilità compresa tra il 70-90%. La sensibilità del tracciante per la identificazione di metastasi scheletriche appare anche maggiore. Risultati e sensibilità simili sono state riscontrate con la tetrofosmina.

L'impiego di tali traccianti non necessita la sospensione della terapia con levo-tiroxina.

b. La ^{18}F FDG-PET, ove disponibile, deve essere preferita alle metodiche che impiegano traccianti ad emissione di fotone singolo.

La captazione del ^{18}F FDG è presente in particolare nei tumori ad alto grado di malignità, specie quando questi siano o abbiano virato verso la scarsa differenziazione. L'esame va eseguito secondo il protocollo tradizionale, a digiuno, con acquisizioni a 40-45 minuti dalla somministrazione di 370 MBq del tracciante.

➔ *Nei pazienti con Tg elevata la sensibilità della PET con ^{18}F FDG è elevata. Il ^{18}F FDG può tuttavia accumularsi anche in siti non neoplastici: a livello del mediastino nel caso di iperplasia timica, a livello polmonare nella sarcoidosi, tubercolosi e nelle polmoniti. Un attento riscontro anamnestico, l'impiego di tomografi PET-CT o, se non disponibili, la correlazione con altre metodiche di immagine sono necessari per ridurre il rischio di falsa positività per malattia neoplastica.*

Il fenomeno di 'flip-flop' (negatività di captazione di un sito neoplastico al total body con ^{131}I e corrispondente positività alla PET) è indice prognostico negativo per la sopravvivenza del paziente. La sopravvivenza appare migliore nei pazienti in cui si ha una positività della STB con ^{131}I e negatività alla PET.

3. MODALITÀ DI ESECUZIONE DEL FOLLOW-UP

➔ *in tutti i pazienti trattati per CTD è indicata l'esecuzione delle seguenti indagini ad intervalli di 6 – 12 mesi:*

1. esame clinico, FT3, FT4, TSH, Tg e TgAb in corso di terapia ormonale;
2. ecografia della regione cervicale anteriore e laterale;

➔ *nei i pazienti a basso rischio di recidiva, non sottoposti a trattamento ablativo dei residui tiroidei (vedi Capitolo 3), l'ecografia cervicale (eseguita da operatori esperti) e, in minor misura, il dosaggio della Tg sierica basale (dosata nello stesso centro con metodo sensibile) possono assicurare un discreto grado di sorveglianza anche in assenza di ablazione del tessuto tiroideo residuo.*

➔ *nei pazienti a medio/alto rischio di recidiva (vedi Capitolo 3), sottoposti a trattamento ablativo dei residui tiroidei e a distanza di circa 12 mesi dalla dimostrazione della completa ablazione del tessuto tiroideo e della indosabilità della Tg sierica dopo stimolazione ipofisaria massimale), si esegue una ecografia cervicale in associazione al dosaggio della Tg sierica dopo stimolo endogeno del TSH o, preferibilmente, dopo stimolo esogeno con rhTSH: tali indagini consentono di raggiungere livelli di accuratezza diagnostica elevati anche senza la associazione della STB con ^{131}I .*

Nella maggioranza dei pazienti (circa l'80%) la Tg rimane indosabile (< 1 ng/ml). Il follow-up a lungo termine di questi pazienti dimostra che il rischio di recidiva è inferiore al 2% e questa piccola percentuale può essere evidenziata precocemente dall'ecografia del collo. Questi pazienti possono essere seguiti annualmente col

semplice disaggio della Tg e l'esecuzione di ecografia cervicale, riducendo la dose di L-T4 da soppressiva a semi-soppressiva (livelli di TSH mantenuti a 0.2 – 0.5 mU/l).

Una seconda valutazione della Tg *dopo test di stimolo con rhTSH* può essere programmata dopo 2 anni per maggior sicurezza.

➔ *i pazienti a medio/alto rischio di recidiva, sottoposti a trattamento ablativo dei residui tiroidei ed in cui si siano dimostrati - al momento della prima valutazione o nel corso del follow-up - la presenza di tessuto iodocaptante al di fuori della loggia tiroidea e/o livelli di tireoglobulina sierica dopo stimolazione massimale superiori ai limiti di cut-off istituzionali, saranno trattati come indicato nei capitoli 6 e 7. Una volta raggiunta la "guarigione" (assenza di tessuto iodocaptante al di fuori della loggia tiroidea e tireoglobulina sierica indosabile), il follow-up si basa sulla ecografia cervicale in associazione al dosaggio della Tg sierica eseguita dopo stimolo endogeno del TSH o dopo stimolo con rhTSH ed alla STB, ripetuta per 1 - 2 volte nei primi 5 anni del follow-up.*

➔ *I pazienti con Tg dosabile in condizioni di base o con Tg dosabile dopo stimolo con rhTSH (> 1 ng/ml) necessitano di indagini con tecniche di imaging e con STB, allo scopo di localizzare il tessuto neoplastico, determinarne le caratteristiche funzionali, selezionare il trattamento più opportuno ed ottimizzare l'eventuale trattamento radiometabolico. In considerazione della bassa sensibilità della STB diagnostica, i Centri possono decidere in casi selezionati e dopo attenta valutazione del rischio-beneficio individuale di effettuare terapia con ¹³¹I senza una preliminare valutazione con STB.*

➔ *i pazienti con Tg-Ab sierici devono essere seguiti con le metodiche di imaging e con l'esecuzione di STB.*

4. IMPIEGO DEL TSH UMANO RICOMBINANTE (rhTSH)

La STB associata al dosaggio della Tg in sospensione della L-T4 causa un periodo di ipotiroidismo mal tollerato dalla maggioranza dei pazienti e, in alcuni casi, l'aggravamento di patologie concomitanti.

Il TSH umano prodotto con tecnica ricombinante (rhTSH) stimola il tessuto tiroideo residuo e/o metastatico in condizioni di eutiroidismo.

Le evidenze attualmente disponibili dimostrano che:

- l'rhTSH è in grado di promuovere la captazione dello iodio e la sintesi di Tg nei carcinomi tiroidei differenziati, in maniera analoga rispetto all'ipotiroidismo.
- Il picco di Tg dopo rhTSH si osserva in genere al 3° giorno successivo alla seconda iniezione di rhTSH. I livelli sierici di Tg ottenuti dopo rhTSH sono generalmente inferiori rispetto a quelli ottenuti dopo ipotiroidismo.
- in pazienti con Tg basale indosabile, la Tg si converte a dosabile o elevata in un 15-20% di casi, rappresentando l'unico elemento di sospetto di malattia persistente o recidivante;
- la rilevazione scintigrafica delle aree iodocaptanti può risultare meno efficace in seguito a stimolo con rhTSH rispetto all'ipotiroidismo (in particolare per la rivelazione di residui tiroidei o linfonodi latero-cervicali). Comunque, la sensibilità della STB sia dopo rhTSH che dopo ipotiroidismo è inferiore rispetto al dosaggio della Tg;
- falsi negativi della Tg stimolata con rhTSH sono possibili in pazienti con piccoli linfonodi metastatici nel collo o con tessuto tiroideo residuo o recidivo.

➔ *la differenza di sensibilità della Tg e della STB dopo stimolo con rhTSH non riducono in misura significativa l'efficacia del follow-up nei pazienti sottoposti a trattamento ablativo dei residui tiroidei in cui sia stata dimostrata la completa ablazione del tessuto tiroideo e la indosabilità della Tg*

sierica dopo stimolazione ipofisaria massimale. L'rhTSH può quindi essere impiegato efficacemente nel follow-up del CTD in questo sottogruppo di pazienti.

Il costo della preparazione con rhTSH è relativamente elevato, ma è compensato dal miglioramento della qualità della vita del paziente e dal mantenimento della sua capacità lavorativa

➔ ogni centro deciderà, in base a valutazioni di costo-efficacia che tengano conto della composizione della casistica (età del paziente, attività lavorativa, tolleranza dell'ipotiroidismo, comorbilità), della disponibilità locale di risorse e della loro organizzazione (presenza di Medicina Nucleare e qualità apparecchiature, metodo di dosaggio della Tg utilizzato) nonché dei costi locali delle procedure, se utilizzare nel follow-up dei pazienti lo stimolo con rTSH o con ipotiroidismo e se associare la STB al dosaggio della Tg.

10. CARCINOMA IN ETÀ PEDIATRICA

Il CTD nei bambini e negli adolescenti è una patologia rara in quanto rappresenta solo il 3% di tutti i carcinomi dell'infanzia, con una incidenza di 3-5 nuovi casi/1.000.000 all'anno. Nella assoluta maggioranza dei casi si tratta di carcinoma tiroideo ben differenziato di tipo papillare e meno frequentemente di tipo follicolare.

A. CONSIDERAZIONI CLINICHE

La presentazione clinica del carcinoma tiroideo dell'infanzia è cambiata nelle ultime decadi. Confrontando un gruppo di bambini con carcinoma tiroideo diagnosticato negli anni 1971-1990 con un gruppo di bambini diagnosticati per la stessa patologia negli anni 1936-1970 si è osservato che i primi presentavano una minore frequenza di linfoadenopatia laterocervicale clinicamente palpabile (36% vs 63%), di infiltrazione locale (6% vs 31%) nonché di metastasi polmonari (6% vs 19%). Queste differenze debbono verosimilmente essere attribuite ad una maggiore attenzione dei pediatri al controllo clinico della tiroide.

Sebbene il CTD pediatrico si presenti generalmente ad uno stadio avanzato di malattia, spesso già con linfonodi metastatici e metastasi polmonari, la sua prognosi a lungo termine è ottima. Ciò è essenzialmente dovuto al fatto che il carcinoma tiroideo pediatrico è generalmente ben differenziato e molto responsivo al trattamento chirurgico seguito da terapia radiometabolica con ^{131}I .

B. TERAPIA INIZIALE

➔ *La tiroidectomia totale è la terapia minima da eseguire. Lo svuotamento del compartimento centrale linfonodale (livello VI) dovrebbe sempre essere associato all'intervento iniziale, mentre lo svuotamento di altre catene dovrebbe essere eseguito solo in caso di evidente impegno.*

In mani esperte il rischio di una lesione ricorrentiale o di un ipoparatiroidismo permanente è minimo (2,5%) e comunque simile a quello descritto negli adulti.

➔ L'ablazione del residuo post-chirurgico con ^{131}I deve sempre essere eseguita per distruggere i residui di tessuto ghiandolare e permettere l'esecuzione di STB post-dose terapeutica, molto più sensibile di quella diagnostica nel rivelare eventuali metastasi locali e/o polmonari non visibili con altre metodiche.

A questo proposito va ricordato che il 20-30% dei bambini ha metastasi polmonari micronodulari diffuse, visibili solo all'esame scintigrafico.

C. TERAPIA POST-CHIRURGICA E FOLLOW-UP

Dopo la terapia chirurgica dovrà essere iniziata la terapia con L-T4 ad un dosaggio tale da sopprimere i livelli di TSH. La dose di L-T4 per sopprimere il TSH oscilla tra 2,1 e 4,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$ a seconda dell'età del paziente. Il controllo annuale di FT3, FT4 e TSH consentirà di mantenere la terapia ormonale entro i criteri stabiliti.

➔ Come per l'adulto, il follow-up si basa sul dosaggio della Tg circolante e della STB con ^{131}I sia con stimolo esogeno (rhTSH) che endogeno. La positività della Tg circolante e la presenza alla STB di aree metastatiche impongono la somministrazioni di dosi successive di ^{131}I fino a guarigione completa.

➔ La terapia radiometabolica con ^{131}I deve essere calibrata appositamente per i bambini (37 MBq/Kg (1mCi/Kg) di peso corporeo) e i trattamenti devono essere intervallati di 8-12 mesi, per ridurre al minimo l'esposizione radiante agli organi sani, specialmente il parenchima polmonare in caso di metastasi polmonari.

Gli effetti collaterali del trattamento radiometabolico sono marginali se la attività cumulativa è inferiore a 11,1-14,8 GBq (300-400 mCi). Per attività cumulative maggiori vi è il rischio di sviluppare fibrosi polmonare nei casi con metastasi polmonari diffuse.

Nel maschio giovane sottoposto a terapia radiometabolica può verificarsi riduzione della fertilità ed è pertanto opportuno controllare periodicamente la funzione testicolare e la spermatogenesi nel post-pubere.

In conclusione, nonostante la sopravvivenza a lungo termine assolutamente favorevole, il CTD pediatrico deve essere considerato una malattia potenzialmente letale che deve essere trattata con una terapia iniziale radicale, rappresentata da tiroidectomia totale e terapia radiometabolica con ¹³¹I. Tale cautela è particolarmente rilevante nella prima decade e nel periodo prepubere, caratterizzate da neoplasie maggiormente aggressive e può attenuarsi nel passaggio dall'età infantile a quella adolescenziale, caratterizzato dal progressivo avvicinamento del comportamento biologico della neoplasia alle caratteristiche dell'adulto.

➔ *I trattamenti radiometabolici devono essere continuati fino alla evidenza di perdita della capacità iodocaptante o alla remissione clinica di malattia.*

Peraltro i rischi connessi alla terapia devono essere valutati con particolare attenzione nei pazienti di età pediatrica, per la nota maggiore sensibilità degli organi sani dei bambini agli effetti delle radiazioni ionizzanti e per la scarsa disponibilità di dati riferibili agli effetti indesiderati della terapia radiometabolica in tali classi di età.

Controlli della crasi ematica e della funzione respiratoria devono essere eseguiti dopo consistenti dosi cumulative.

11. BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-2.
Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. NCCN Proceedings - v.1.2001. Accesso: <http://www.nccn.org/guidelines.htm>.
Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review, 1973-1997. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2000.

TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO TIROIDEO

Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg*. 26:1013-6, 2002.
DeGroot LJ, Paloyan E. Thyroid carcinoma and radiation: a Chicago endemic. *JAMA* 255: 487, 1973.
DeGroot LJ, Kaplan EL, McCornick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71:414, 1990.
Dosen D, Turic M, Smalcelj J, Janusic R, Pastorcic Grgic M, Separovic VV. The value of frozen section in intraoperative surgical management of thyroid follicular carcinoma. *Head Neck*. 25:521-528, 2003.
Favus MJ, Schneider AB, Stachyra ME. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation. *N Engl J Med* 294:1019, 1976.
Galanti MR, Ekbom A, Grimelius L, Yuen J. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer*. 75:451-6, 1997.
Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 102:1088-95, 1987.
Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97:418:1994.
Mazzaferri EL & Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 86: 1447-63, 2001.
McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 61:978, 1986.
Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 28:1888, 1987.
Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1401, 1992.
Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78:826,1994
Pacini F, Elisei R, Capezzone M et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 11:877-8, 2001.
Pineda JD, Ain LK, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1488, 1995.
Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, et al. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest x-ray. *J Nucl Med* 29:1790, 1988.
Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 338 :297-306, 1988.

STADIAZIONE DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO TIROIDEO

AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. New York: Springer-Verlag, 2002.
Asklen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatte E,. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res* 1991; 51: 1234-1241.

Asklen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1902

British Thyroid Association & Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. March 2002. www.british-thyroid-association.org

Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 947-953.

Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985; 55:805-828.

De Groot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2946 – 2953.

Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 545-576.

Hay ID, Grant CS, Taylor WF, Mc Conahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102: 1088-1095.

Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985 – 1995. *Cancer* 1998; 83: 2638 – 2648.

Loh KC, Greenspan FS, Gee L et al. PTNM staging for papillary and follicular thyroid carcinomas; A retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3553-3562.

Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428

Mazzaferri EL. Thyroid cancer: impact of therapeutic modalities on prognosis. In Fagin JA (ed.) *Thyroid Cancer*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998: 255-284.

National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. V.1.2001

Mazzaferri EL and Kloos RT. Current approaches to primary therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-1463.

Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML. Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expression with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 809-817.

Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. 3rd series. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.

Simpson WJ, Mc Kinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med* 1987; 83: 479-488

Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P et al. Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1985; 55: 794-804.

UICC – AJCC Cancer Staging Manual, 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.

Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES Medical / Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma. *Endocrine Practice* 2001; 7:202-220.

Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 2268 – 72.

TERAPIA CON ¹³¹I

Albrecht HH Creutzig H. Salivary gland scintigraphy after radioiodine therapy. Functional scintigraphy of the salivary gland after high radioiodine therapy. *Fortschr Rontgenstr* 1976;125:546-551

Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1998 Sep;39(9):1551-4.

Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, et al: The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *AJR Am J Roentgenol* 87:171-178, 1962

Benua RS, Leeper RD A method and rationale for treating metastatic thyroid carcinoma with the largest safe dose of I-131. In: Medeiros-Neto G e Gaitan E (edit.) *Frontiers in Thyroidology*, Vol 2 Plenum Medical Book Co, New York, pag. 1317-1321

Brierley JD, Tsang RW. External radiation therapy in the treatment of thyroid malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:141-157.

Burmeister LA, du Cret RP, Mariaqsh CN. Local reactions to radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Am J Med* 1991; 90:217-222

Bushnell DL, Boles MA, Kaufman GE, Wadas MA, Barnes WE. Complications, sequela and dosimetry of iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1992 Dec;33(12):2214-21

Datz FL. Cerebral edema following iodine-131 therapy for thyroid carcinoma metastatic to the brain. *J Nucl Med* 1986 ; 27:637-640

Dottorini ME Genetic risk assessment after iodine-131 exposure: an opportunity and obligation for nuclear medicine. *J Nucl Med*. 1996 Apr;37(4):612-5.

Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1995 Jan;36(1):21-7

Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol*. 1986 Jan;59(697):45-51

Hereditary Effects Of Radiation United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2001 Report to the General Assembly, with Scientific Annex <http://www.unscear.org/pdf/2001Annex.pdf>

Levenson D , Gulec S , Sonenberg M , Lai E , Goldsmith SJ , Larson SM . Peripheral facial nerve palsy after high-dose radioiodine therapy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1994 ; 120:576-578

Lin WY, Shen YY, Wang SJ. Short-term hazards of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med*. 1996 Oct;21(10):780-2

Lind P. Should high hTg levels in the absence of iodine uptake be treated? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Jan;30(1):157-160

Loevinger R , Budinger TF , Watson EE. MIRD primer for absorbed dose calculations . The Society of Nuclear Medicine , 1988. New-York 1988

Mandel SJ, Mandel L Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13:265-273

Mazzaferri EL. Treating high thyroglobulin with radio iodine: a magic bullet shot in the dark. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1485–1497.

Mazzaferri EL. Gonadal damage from 131I therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Sep;57(3):313-4.

Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Eng J Med* 1983;309:937–941

Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR et al. Radioiodine-131 therapy for well differentiated thyroid cancer – a quantitative radiation dosimetric approach: Outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992;33:1132–1136.

Maxon HR, Thomas SR, Samaratinga RC et al. Dosimetric considerations in the radio iodine treatment of macrometastases and micrometastases from differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1997;7(2):183–187.

Raymond JP , Izembart M , Marliac V , Dagousset F , Maceron RF , Vulpillat M , Vallee G . Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine . *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 69: 186-190

Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003 Nov 3;89(9):1638-44

Pacini F , Gasperi M , Fugazzola L , Ceccarelli C , Lippi F , Centoni R , Martino E , Pinchera A . Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine, *J Nucl Med* 1995 ; 35:1418-1422

Samaan, NA, Schultz, PN, Haynie, TP, Ordonez, NG. Pulmonary metastases of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:376.

Sander JP , Sisson JC. Thyrotoxicosis caused by thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1990;19: 593 – 612

Sarkar SD , Beierwaltes WH , Gill SP , Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with 131 I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976; 17:460-464

M Schlumberger, F De Vathaire, C Ceccarelli, MJ Delisle, C Francese, JE Couette, A Pinchera et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996 ; 37:606 – 612

Simpson WJ, Pazarella T, Carruthers JJ, et al. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1,578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14:1063-1075.

Sisson, JC, Giordano, TJ, Jamadar, DA, et al. 131-I treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1996; 78:2184.

Sisson JC Practical dosimetry of 131I in patients with thyroid carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2002 Feb;17(1):101-5

Sisson, JC, Jamadar, DA, Kazerooni, EA, et al. Treatment of micronodular lung metastases of papillary thyroid cancer: are the tumors too small for effective irradiation from radioiodine? *Thyroid* 1998; 8:215.

Van ND, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12: 121-34

Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 2000 May;27(5):503-7.

Wong JB, Kaplan MM, Meyer KB, et al. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma: a decision analytic perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19:741-760.

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E SOPPRESSIVA

Brabant G., Maenhaut C., Koehle J., Scheumann G., Dralle H., Hoang-Vu C. et al. Human thyrotropin receptor gene: expression in thyroid tumours and correlation to markers of thyroid differentiation and dedifferentiation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 82: R7-R12, 1991

Busnardo B., Bui F., Girelli M.E., Different rates of thyrotropin suppression after total body scan in patients with thyroid cancer: effect of regular doses of thyroxine and triiodothyronine. *Journal of Endocrinological Investigation* 6:35-40, 1983

Cooper D.S., Specker B., Ho M., Sperling M., Ladenson P.W., Ross D.S. et al Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 8: 737-744, 1998

Deftos L.J. *Clinical essentials of calcium and skeletal disorders* West Insip, New York, 1998

Filetti S, Bidart J.M., Arturi F., Caillou B., Russo D., Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer metabolism. *European Journal of Endocrinology* 141: 443-457, 1999

Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients *Clinical Endocrinology* 57, 523-527, 2002

Martin N.D. Endogenous serum TSH levels and metastatic survey scans in thyroid cancer patients using triiodothyronine withdrawal *Clinical Nuclear Medicine* 3:401-404, 1978

Prendiville S., Burman K.D., Wartofsky L., Ringel M., D., Sessions R.B. Evaluation and treatment of post-thyroidectomy hypocalcemia *The Endocrinologist* 8:34-49, 1998

Pujol P, Daures J-P, Nskala N., Baldet L., Bringer J., Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81: 4318-4323, 1996

Schmiltzer C. e Koehle J. Innovative strategies for the treatment of thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 143 15-24, 2000

Shi Y, Zou M., Farid N.R. Expression of thyrotropin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis *Clinical Endocrinology* 39 : 267-268, 1998

Thomas C.G. Role of thyroid stimulating hormone suppression in the management of thyroid cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 7:115-119, 1991

Winer K.K., Yanowsky J.A, Cutler G.B. jr Synthetic human parathyroid hormone vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism *Journal of American Medical Association* 276: 635-636, 1996.

TIREOGLOBULINA e rhTSH

Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:175-178.

Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GS, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. 1999 A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3877-3885.

Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin B, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human TSH. *Thyroid* 2002; 12:37-43.

Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 337:888, 1997.

Mariotti S, Cupini C, Giani C et al. Evaluation of a solid-phase immunoradiometric assay (IRMA) for serum thyroglobulin: effect of anti-thyroglobulin autoantibodies. *Clin Chim Acta* 123:347, 1982.

Mariotti S, G. Barbesino, P. Caturegli, M. Marinò, L. Manetti, F. Pacini, R. Centoni, A. Pinchera. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab* 80:468-72, 1995.

Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: Current strategies and future directions. *Thyroid* 2000;10:767-778.

Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer A, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitor method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1433-41, 2003..

Mazzaferri EL, Kloos RT. 2002 Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation?. *J Clin Endocrinol Metab*. 87:1490-1498.

Meier CA, Braverman LE, Ebner SA et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab*, 78:188-96, 1994.

Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, Taddei D, Elisei R, Capezzone M, Pinchera A. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5686-90, 2001.

Pacini F, L. Fugazzola, F. Lippi, C. Ceccarelli, R. Centoni, P. Miccoli, R. Elisei, A. Pinchera. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1401-4, 1992

Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A 2002 Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab*.87:1499-1501.

Pacini F, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic ¹³¹I whole body scan : comparison of patients treated with high ¹³¹I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4092-4097.

Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, Pinchera A. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 119:373, 1988.

Pacini F, E. Molinaro, M.G. Castagna, L. Agate, R. Elisei, C. Ceccarelli, F. Lippi, D. Taddei, L. Grasso, and A. Pinchera. rhTSH-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003 (accepted for publication).

Pacini F, Lari R, Mazzeo S, Grasso L, Taddei D and Pinchera A: Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 23:405, 1985.

Pacini F, Pinchera A. Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical applications in thyroid disease. *Biochimie* 81:463, 1999.

Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, Pinchera A. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 28:1888, 1987.

Pineda JD, Ain LK, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative scan. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1488, 1995.

Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, Smith A, Drucker WD 2001 Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86:619-625.

Robbins RJ, Thomas Chon J, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum Thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J.Clin. Endocrinol. Metab*. 2002; 87:3242-3247.

Schlumberger M, Fragu P, Parmentier C, Tubiana M. Thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinomas: comparison of its value in patients with or without normal residual tissue. *Acta Endocrinol* 98:215, 1981.

Schlumberger M, Parmentier C, De Vathaire F, Tubiana M. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-ray. *J Nucl Med* 29, 1790, 1988.

Schlumberger, F. Mancusi, E. Baudin, F. Pacini. 131-I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 7:273-6, 1997.

Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:557-63.

Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Gioglio A, Modoni S, Valle G, Fruscintè V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischitta V. Serum thyroglobulin and ¹³¹I whole body scan after recombinant

human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. The role for neck ultrasonography. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; accepted for publication.

Van Herle AJ, Uller RP. Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid cancer. *L Clin Invest* 56:272, 1975.

Wartofsky J. Using Baseline and Recombinant Human TSH-Stimulated Tg Measurements to Manage Thyroid Cancer without Diagnostic ¹³¹I Scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1486-1489.

Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12:583-590.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E FOLLOW-UP

Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M. et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid* 1995;5:25-8.

Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1568-73.

Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3637-42.

Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer. Role of surgery versus radioactive iodine (¹³¹I) *Ann Surg.* 1994;219:587-93.

Dahl PR, Brodland DG, Goellner JR, Hay ID. Thyroid carcinoma metastatic to the skin: a cutaneous manifestation of a widely disseminated malignancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997;36:531-7.

Frasoldati A, Toschi E, Zini M. et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 1999;9:105-11.

Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 2003;97:90-6.

Hay I.D, Grant C.S, Taylor W.F, McConahey W.M. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102:1088-1095.

Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 1998; 124:958-64.

Hay ID, Bergstralh EJ, Grant CS. et al. Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989. *Surgery.* 1999;126:1173-81.

Kebebew E, Clark OH. Differentiated thyroid cancer: "complete" rational approach. *World J Surg.* 2000;24:942-51.

Kowalski LP, Filho JG. Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2002;24:340-4.

Lippi F, Capezzone M, Miccoli P. et al. Use of surgical gamma probe for the detection of lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Tumori.* 2000;86:367-9.

Mazzaferri EL, Jhiang SM Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994; 97:418-428.

Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approach to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2001; 86:1447-1462.

McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID. Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head Neck.* 1994;16:165-72.

Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, Paineau J. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg,* 1999; 23: 970-973.

Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J. Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery.* 1999;126:1078-87.

Nakao K, Kurozumi K, Fukushima S, Nakahara M, Tsujimoto M, Nishida T. Merits and demerits of operative procedure to the trachea in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg.* 2001;25:723-7.

Niederle B, Roka R, Schemper M, Fritsch A, Weissel M, Ramach W. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer: indication and results. *Surgery.* 1986;100:1088-97.

Nishida T, Nakao K, Hamaji M, Kamiike W, Kurozumi K, Matsuda H. Preservation of recurrent laryngeal nerve invaded by differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1997;226:85-91.

Nishida T, Nakao K, Hamaji M. Differentiated thyroid carcinoma with airway invasion: indication for tracheal resection based on the extent of cancer invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:84-92.

Noguchi M, Kinami S, Kinoshita K, Kitagawa H, Thomas M, Miyazaki I, Michigishi T, Mizukami Y. Risk of bilateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *J Surg Oncol* 1993;52:155-9.

Ohshima A, Yamashita H, Noguchi S. et al. Is a bilateral modified radical neck dissection beneficial for patients with papillary thyroid cancer? *Surg Today*. 2002;32:1027-30.

Pacini F, Lari R, Mazzeo S, Grasso L, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin. Endocrinol.* 1985;33:405-411.

Pacini F, Lippi F, Formica N. et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med.* 1987;28:1888-91.

Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1401-1404.

Pacini F, Cetani F, Miccoli P. et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg.* 1994;18:600-4.

Pacini F, Elisei R, Capezzone M. et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid.* 2001;11:877-81.

Pak H, Gourgiotis L, Chang WI et al. Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. *J Surg Oncol.* 2003;82:10-8.

Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18:559-67.

Scheumann GF, Seeliger H, Musholt TJ et al. Completion thyroidectomy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg.* 1996, 162: 677-684.

Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:960-7.

Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, et al. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest x-rays. *J Nucl Med* 1988;29:1790-1794.

Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid.* 1997;7:273-6.

Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297-306.

Schlumberger M., Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138: 249-252.

Schlumberger M & Pacini F. Distant metastases in :Thyroid tumors. Editions Nucleon 1999.

Simeone JF, Daniels GH, Hall DA et al. Sonography in the follow-up of 100 patients with thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:45-9.

Simon D, Goretzki PE, Witte J, Roher HD. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1996;20:860-6.

Singer PA, Cooper DS, Daniels GH et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med.* 1996;156:2165-72.

Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am* 1992;30:941-54.

Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001;11:2411-24.

Smit JW, Vielvoye GJ, Goslings BM. Embolization for vertebral metastases of follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:989-94.

Sugenoya A, Asanuma K, Shingu K et al. Clinical evaluation of upper mediastinal dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1993;113:541-4.

Sutton RT, Reading CC, Charboneau JW, James EM, Grant CS, Hay ID. US-guided biopsy of neck masses in postoperative management of patients with thyroid cancer. *Radiology* 1988;168:769-72.

Tickoo SK, Pittas AG, Adler M et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: a histopathologic study with clinical correlates. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1440-7.

Tsumori T, Nakao K, Miyata M et al. Clinicopathologic study of thyroid carcinoma infiltrating the trachea. *Cancer.* 1985;56:2843-8.

Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M et al. Combination of radioiodine (131I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2675-80.

Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:653-9.

Yang CC, Lee CH, Wang LS, Huang BS, Hsu WH, Huang MH. Resectional treatment for thyroid cancer with tracheal invasion: a long-term follow-up study. *Arch Surg*. 2000;135:704-7.

Zettinig G, Fueger BJ, Passler C et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol*. 2002;56:377-82.

TERAPIA RADIANTE ESTERNA

De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, Simioni N, Casara D, Zorat P, Fiorentino MV. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin and platinum in advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 1991;14:475-80.

Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Semin Surg Oncol*. 1999;16:42-49.

Ford D, Giridharan S, McConkey A, Brammer C, Watkinson JC, Glaholm J. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol*. 2003;15:337-41.

Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer*. 1987;60:2372-75.

Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY Choi MS. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int Radiat Oncol Bol Phys*. 2003;55:1006-12.

Pacini F, Vitti P, Martino E, Giani C, Bambini G, Pinchera A, Baschieri L. Treatment of refractory thyroid cancer with Adriamycin. *Drugs Exp Clin Res*. 1984;10:911-14.

Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1996;37:598-605.

Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82:375-88.

CARCINOMA IN ETÀ PEDIATRICA

Bartalena L, Martino E, Pacchiarotti A et al. Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1987, 64: 849-855.

Baverstock K, Egloff B, Pinchera A, Ruchti C, Williams D. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992, 359: 21-2.

Beenken F, Guillaumondegui O, Shallenberger R, et al. Prognostic factors in patients dying of well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989, 115:326.

Ceccarelli C, Pacini F, Lippi F, et al. Thyroid cancer in children and adolescents. *Surgery* 1988, 104:1143

Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med*. 1997;38:669-75.

Giuffrida C, Scollo C, Pellegriti G, Lavenia G, Iurato MP, Pezzino V, Belfiore A. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *J Endocrinol Invest* 2002, 25:18-24.

Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World J Surg* 1992, 16:547.

Hung W, Sarlis NJ Current controversies in the management of pediatric patients with well differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review, *Thyroid* 2002, 12: 683-702.

Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Total thyroidectomy or thyroid lobectomy in patients with low-risk differentiated thyroid cancer: surgical decision analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg*. 2000, 24: 1295-302.

La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery* 1988, 104:1149.

Pacini F, Fugazzola L, Lippi F et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1992, 76: 1401-4.

Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994, 35:1418-1422.

Pacini F., Vorontsova T, Demidchik EP et al. Post- Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents. comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82: 3563-9.

Pacini F. Thyroid cancer in children and adolescents. *J. Endocrinol. Invest.* 2002, 25: 18-24.

Rosen IB, Bowden J, Luk CS, et al. Aggressive thyroid cancer in low-risk age population. *Surgery* 1987, 102:1075.

Thompson N. Discussion following Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: longterm follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 1988, 104:1147.

Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: Long-term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 65:1088.

Young JL, Percy CL, Asire AJ, et al. Cancer incidence and mortality in the United States, 1973-1977. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981, 57:1.

11. Appendice

Allegato 1.

Livelli di Evidenza

Livello	Tipo di Evidenza
Ia	evidenza ottenuta da meta-analisi o trial randomizzati controllati
Ib	evidenza ottenuta da almeno un trial randomizzato controllato
Ila	evidenza ottenuta da almeno uno studio correttamente disegnato senza randomizzazione
Ilb	evidenza ottenuta da almeno uno studio ben disegnato di tipo quasi sperimentale
III	evidenza ottenuta da studi non sperimentali ben disegnati (studi comparativi, di correlazione e caso-controllo)
IV	evidenza ottenuta da messe a punto di un comitato di esperti o dalle opinioni e/o esperienza clinica di autorità riconosciute nel campo

Allegato 2

Si riporta, a scopo di confronto e per una corretta valutazione dei casi antecedenti al Marzo 2002, la V Edizione della stadiazione TNM con le relative classi di rischio per mortalità. Le principali differenze fra le due stadiazioni e le motivazioni di esse sono così riassumibili:

1. Tumore Primitivo. Il limite dimensionale che differenzia lo stadio T1 dal T2 è stato innalzato da 1.0 a 2.0 cm. Tale scelta si correla al modesto aumento del rischio di mortalità tumore-specifica legato ad incrementi di 1 cm delle dimensioni del tumore primitivo (21).

I CTD con minima estensione extratiroidea (interessante i soli tessuti molli pericapsulari) vengono classificati come T3. Lo stadio T4 è riservato ai CTD con ampia estensione extratiroidea ed è a sua volta differenziato in T4a e T4b in rapporto alla severità del coinvolgimento degli organi cervicali contigui. La modifica apportata alla VI edizione del TNM è finalizzata ad evitare l'inserimento in una stessa classe di lesioni relativamente indolenti con prognosi sostanzialmente favorevole insieme a carcinomi ad accrescimento aggressivo con prognosi sfavorevole.

2. Linfonodi regionali. L'influenza sfavorevole ai fini prognostici delle metastasi linfonodali è osservabile solo nella categoria dei pazienti più anziani. La prima barriera alla diffusione linfatica è rappresentata dai linfonodi del compartimento centrale del collo (livello VI), che viene pertanto identificata come stadio N1a. Solo secondariamente le metastasi interessano, mono o bilateralmente, i linfonodi latero-cervicali (livelli IV– II) e mediastinici (livello VII), il cui impegno- espressione di una maggiore progressione di malattia – deve essere identificato come N1b.

Stadiazione TNM 5^a edizione (UICC, 1997) Carcinoma Papillare e Follicolare della Tiroide

Tumore Primitivo (T)

Tx	Tumore primitivo non valutabile
T0	Mancata evidenza di Tumore primitivo
T1	Tumore con diametro massimo pari o inferiore a 1 cm, limitato alla tiroide
T2	Tumore con diametro massimo superiore a 1 cm ma inferiore a 4 cm, limitato alla tiroide
T3	Tumore con diametro massimo superiore a 4 cm, limitato alla tiroide
T4	Tumore di qualsiasi diametro con estensione oltre la capsula tiroidea

Linfonodi Regionali

I linfonodi regionali sono costituiti dai linfonodi cervicali e mediastinici superiori.

Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi nei linfonodi regionali
N1a	linfonodi cervicali omolaterali
N1b	linfonodi della linea mediana, controlaterali, bilaterali o mediastinici superiori

Metastasi a Distanza

Mx	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

TNM 5^a edizione (1997).

Carcinoma Papillare e Follicolare della Tiroide

età minore di 45 anni

età pari o superiore a 45 anni

Stadio	T	N	M		T	N	M
I	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M0		T1	N0	M0
II	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1		T2	N0	M0
					T3	N0	M0
III					T4	N0	M0
					Qualsiasi T	N1	M0
IV					Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Allegato 3. Comparazione degli Scoring Systems per la Prognosi del CTD

Accanto al sistema TNM, nell'ultimo ventennio sono stati formulati diversi Scoring System allo scopo di individuare i pazienti con CTD ad alto e basso rischio. Tali sistemi derivano dai risultati dell'analisi di regressione multipla, di diversi fattori prognostici tra loro combinati e condotti su ampie casistiche retrospettive di pazienti affetti da CTD. Nessuno dagli scoring system sembra tuttavia essere superiore al sistema TNM che rimane il sistema internazionale di riferimento (Brierley J D, Panzarella T, Tsang R, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patients outcome. Cancer 1997;2414-2422).

AMES (scoring system per il carcinoma papillifero e follicolare)

Utilizza i seguenti fattori prognostici: Età, Metastasi a distanza, Estensione Extratiroidea del tumore, Diametro del tumore primitivo

In base al rischio i pazienti vengono classificati in :

Gruppo a basso rischio

- assenza di metastasi a distanza
- giovane età : uomini ≤ 40 anni, donne ≤ 50 anni

- uomini > 40 anni, donne > 50 anni con :
 - PTC o FTC intratiroideo con minima invasione capsulare
 - Tumore primitivo di dimensioni < 5 cm

Gruppo ad alto rischio

- pazienti con metastasi a distanza

- uomini > 40 anni, donne > 50 anni con :
 - PTC o FTC extratiroideo con invasione vascolare
 - Tumore primitivo di dimensioni ≥ 5 cm

Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery. 1988;104:947:53.

AGES (scoring system per il carcinoma papillifero)

Utilizza i seguenti fattori prognostici: Età, Grading, Estensione Extratiroidea del tumore, Diametro del tumore primitivo.

Il calcolo del rischio viene effettuato secondo il seguente schema:

- 0,05 x età in anni (se età ≥ 40) o + 0 (se età < 40)
- + 1 (se grado 2) o + 3 (se grado 3 o 4)
- + 1 (se tumore extratiroideo)
- + 3 (se metastasi a distanza)
- + 0,2 x diametro del tumore (diametro massimo in cm)

Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am. 1990;13:545-76.

MACIS (scoring system per il carcinoma papillifero)

Utilizza i seguenti fattori prognostici: Metastasi a distanza, Età, Completezza della resezione chirurgica, Invasione dei tessuti extratiroidei, Diametro del tumore primitivo

Il calcolo del rischio viene effettuato secondo il seguente schema:

- 3,1 (se età < 40 anni) o 0,08 x età (≥ 40 anni)
- + 0,3 x diametro del tumore (diametro massimo in cm)
- + 1 (se resezione incompleta)
- + 1 (se invasione locale)
- + 3 (se metastasi a distanza)

Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1799 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114:1050-58.

Clinical Class Classification (scoring system per il carcinoma papillifero e follicolare)

Utilizza la suddivisione in 4 classi in base all'estensione del tumore. Non include l'età alla diagnosi

- Classe I: Tumore intratiroideo
- Classe II : Metastasi linfonodali
- Classe III: Tumore extratiroideo
- Classe IV: Metastasi a distanza

DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994;18:123-30.

OHIO Classification (scoring system per il carcinoma papillifero e follicolare)

Utilizza i seguenti fattori prognostici: Diametro del tumore primitivo (≤1.5 cm, >1.5≤4.4 cm, ≥4.5 cm), Metastasi Linfonodali, Multifocalità, Estensione Extratiroidea del tumore, Metastasi a distanza. Non include l'età alla diagnosi.

Stage	Diametro (cm)	Linfonodi	Multifocalità (>3)	Invasione Locale	Metastasi a distanza
I	<1.5	no	no	no	no
II	1.5-4.4	si	si	no	no
III	≥4.5	si/no	si/no	si	no
IV	qualsiasi	si/no	si/no	si/no	si

Allegato 4.

a. Tempi di sospensione consigliati di alcuni farmaci e prodotti prima della terapia con ¹³¹I (modificato da linee guida SNM).

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	2-3 settimane, in base al contenuto di iodio
Tintura di iodio	2-3 settimane
Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane (in caso di funzionalità renale normale)
Mezzi di contrasto radiografici liposolubili (oggi usati raramente)	Alcuni mesi
Amiodarone	3-6 mesi o più

b. Cibi ad elevato contenuto di iodio (da evitare):

1. Sale iodato, sale marino (Può essere utilizzato sale non iodato)
2. Latticini (latte, formaggio, panna, yogurt, burro, gelato)
3. Uova
4. Pesce, crostacei, molluschi, alghe
5. Cibi contenenti i seguenti additivi: carragen, agar-agar, algin
6. Cibi insaccati o salati
7. Pane contenente conservanti iodati
8. Alimenti e farmaci contenenti coloranti rossi (E127: eritrosina).
9. Cioccolato (per il contenuto di latte)
10. Prodotti a base di soia
11. Evitare ristoranti (per la difficoltà di stabilire se viene utilizzato sale iodato), in particolare quelli etnici.

c. Gruppi di alimenti

Gruppi di alimenti	Da evitare	Consentiti
Bevande	Tutti i prodotti a base di latte, bevande con frutti "rossi", punch	Caffè, tè, bevande gassate, limonata, acqua
Pane cereali	Pane industriale, biscotti, prodotti da forno contenenti conservanti iodati, crackers	Pane fatto in casa, farina, farina d'avena, pasta, orzo,
Latticini	Tutti	Nessuno
Dolci e dessert	Dolci industriali	Dolci fatti in casa con prodotti consentiti (zucchero, marmellata)
Uova		Consentite se usate per cucinare in piccole quantità
Grassi	Burro	Olio, margarina
Frutta – Succhi di frutta	Frutta o succhi in lattina con coloranti rossi	Tutta la frutta fresca e i succhi senza coloranti rossi
Carni	Pesce, molluschi, crostacei, Carni affumicate ed insaccate, wurstel	Manzo, vitello, maiale, pollo, tacchino, agnello
Verdure	Verdure in scatola o surgelate con aggiunta di sale, patate con la buccia, patate fritte, purè istantaneo, legumi, soia	Tutte le verdure fresche e quelle non elencate nelle verdure da evitare
Varie	snack foods commerciali, inclusi salatini, noccioline, patatine	Erbe, spezie, pepe, aceto, ketchup

Allegato 5:

Aspetti legislativi e di radioprotezione relativi alla terapia con ¹³¹I

Riferimenti legislativi

Gli aspetti legislativi in radioprotezione della terapia con ¹³¹I del carcinoma tiroideo sono in gran parte contenuti nel Dlvo 241/00 (1) che modifica i primi otto capi del Dlvo 230/95 (2) e nel Dlvo 187/00 (3) che ne sostituisce per intero il capo IX, Sezione II.

Tali decreti recepiscono due importanti Direttive Europee (4,5) nate in base alle raccomandazioni emanate nel novembre 1990 dall'International Commission on Radiological Protection e note come ICRP 60 (6).

Particolarmente importante è il Dlvo 187/2000 che con i suoi Allegati rappresenta il principale riferimento normativo per la terapia con radioiodio e più in generale per tutta la terapia medico nucleare, svolta sia in regime ambulatoriale che in regime di ricovero protetto.

A scopo pratico, i vari adempimenti legislativi verranno qui analizzati singolarmente suddividendoli in obblighi legali da assolvere prima, durante e dopo l'effettuazione del trattamento.

ADEMPIMENTI LEGISLATIVI PRIMA DEL TRATTAMENTO

Ai sensi dell'art.5.2 del decreto 187/00 (3) la responsabilità clinica del trattamento, intesa come responsabilità individuale all'esposizione a radiazioni ionizzanti, spetta al medico specialista (medico nucleare o radioterapista) che effettua il trattamento su richiesta motivata del medico prescrivente (art.5.1). Sempre al medico specialista compete la scelta delle metodologie e delle tecniche più idonee ad ottenere il maggiore beneficio clinico dal trattamento con il minore danno radiobiologico (art.5.1).

E' inoltre compito dell' esercente e del responsabile dell'impianto garantire che per il trattamento con radioiodio il medico specialista possa avvalersi della collaborazione del fisico specialista per quanto di sua competenza, come ad esempio calcoli dosimetrici o dimissione del paziente dal ricovero protetto (art.6.3).

Il Dlvo 187/2000 all'art.3 prevede che prima del trattamento venga sempre applicato il principio di giustificazione dell'esposizione individuale (bilancio individuale costo / beneficio) e la sede naturale in cui adempiere tale obbligo legislativo è la "*visita specialistica medico nucleare pretrattamento*"(7).

La giustificazione dell'esposizione, preliminare al trattamento, deve essere espressa valutando quindi il beneficio e il danno alla persona (art.3.2), le eventuali acquisizioni da parte della ricerca scientifica (art.3.2c), gli obiettivi specifici dell'esposizione (art.3.4), le caratteristiche della persona esposta (art.3.4), le informazioni e la documentazione disponibili relative alla prevista esposizione o viceversa assicurandosi che esse non siano disponibili, in maniera da evitare esposizioni non necessarie (art.3.5). E' necessario inoltre considerare anche i vantaggi ed i limiti di eventuali pratiche alternative che non comportano esposizione a radiazioni o caratterizzate da una minore esposizione (art.3.2).

Prima di eseguire il trattamento il paziente deve essere informato, in maniera chiara e completa, sui possibili rischi di natura deterministica e stocastica legati al trattamento terapeutico (art.4.8 e All.I, parte II, comma 8).

In gravidanza i trattamenti radioisotopici sono controindicati e il prescrivente e lo specialista devono pertanto accertare, prima del trattamento, attraverso accurata anamnesi e con determinazione sierica della β -HCG l'eventuale stato di gravidanza (art 10.1).

In caso di trattamento di donne che allattano al seno va ugualmente rivolta particolare attenzione alla giustificazione della prestazione terapeutica, tenendo conto della sua necessità o dell'eventuale carattere d'urgenza, e all'ottimizzazione della pratica nei riguardi sia della madre che del figlio; il medico specialista può inoltre prescrivere la sospensione temporanea o definitiva dell'allattamento (art.10.3).

Considerando che la terapia con radioiodio espone il paziente ad un rischio di lesioni somatiche di tipo deterministico configurate come effetti secondari, è sempre opportuno richiedere un consenso specifico scritto dopo aver informato il paziente, in maniera semplice e chiara, sul significato, sulle modalità di svolgimento, sui vantaggi e sui rischi del trattamento.

L'obbligo di richiedere il consenso informato ricade sul medico specialista e non sul prescrivente in quanto soltanto il primo è titolare della responsabilità clinica (art.2.2c) e dell'effettuazione della prestazione (art.5.1).

Il documento attestante il consenso deve contenere una breve descrizione del trattamento e del motivo per cui viene effettuato, la metodologia di esecuzione e l'elenco dei possibili rischi in termini di probabilità ed entità, comprese le possibilità di prevenzione. In calce al documento va posta la firma del paziente il quale sottoscriverà anche la dichiarazione di aver potuto rivolgere al medico specialista le domande ritenute necessarie per poter acquisire elementi idonei ad una sufficiente comprensione.

Un fac-simile di modello per consenso informato relativo alla terapia con radioiodio per ipertiroidismo è riportato in allegato.

ADEMPIMENTI LEGISLATIVI IN OCCASIONE DEL TRATTAMENTO

Ai sensi dell'art.6.2 del Dlvo 187/2000 è necessario impostare le procedure esecutive standard del trattamento secondo il "Protocollo scritto di riferimento" da elaborare presso ogni singolo centro.

Lo stesso decreto stabilisce anche la necessità di programmare individualmente l'esposizione dei volumi bersaglio tenendo conto che le dosi a volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione (art.4.2).

Si può rispondere a tale richiesta legislativa o utilizzando formulazioni dosimetriche oppure quando ciò non è tecnicamente possibile, anche scegliendo di utilizzare le cosiddette dosi empiriche sulla base di individuali dati clinici, di laboratorio, strumentali o sulla base di altri parametri che permettano di risparmiare dosi assorbite al paziente senza compromettere l'efficacia clinica del trattamento.

Il trattamento con ¹³¹I del carcinoma tiroideo è una modalità di cura per la quale è necessario il regime di ricovero protetto con raccolta delle deiezioni dei pazienti non essendo esso compreso tra i trattamenti permessi in regime ambulatoriale ed elencati nel comma 6 All. I, parte II del Dlvo 187/2000.

ADEMPIMENTI LEGISLATIVI DOPO IL TRATTAMENTO

E' obbligo di legge provvedere alla registrazione dei singoli trattamenti effettuati anche in forma sintetica e su supporto informatico (Dlvo 187/2000, art.12.1), e tali dati vanno conservati con le norme esposte nel DM del 14.2.1997.

Se le immagini scintigrafiche ottenute utilizzando la dose terapeutica non vengono consegnate al paziente, esse debbono essere conservate in cartella clinica per 10 anni, mentre i referti di tale prestazione devono essere conservati a tempo indeterminato.

È buona norma che nella cartella clinica sia data evidenza esplicita dell'effettivo adempimento delle prescrizioni dettate dalla legge (informazione del paziente e raccolta del consenso, esclusione dello stato di gravidanza e di allattamento in corso, processo di giustificazione, individualizzazione del trattamento, controllo delle condizioni che consentano la dimissione e consegna di norme di comportamento).

E' compito del medico specialista informare del risultato del trattamento il prescrittore e comunicare al paziente la quantità di radioattività somministrata inserendo tale dato nella lettera di dimissione o nel referto della scintigrafia eseguita con dose terapeutica (Dlvo 187/2000, art.2.2).

Dopo ogni trattamento è necessario fornire al paziente, al momento della dimissione dal ricovero protetto, informazioni ed istruzioni scritte utili a contenere l'irradiazione delle persone entro i limiti riportati e ad evitare ogni fenomeno di contaminazione (art.4.8 e All.I, parte II comma 8). Esempi e riferimenti da utilizzare nell'allestimento di modulistica per fornire informazioni ed istruzioni scritte a pazienti e familiari sono reperibili nei documenti citati in bibliografia (8,9,10).

La condizione di dimissione del paziente dal ricovero protetto equivale a quella in cui si trova il paziente in regime di trattamento ambulatoriale con radioiodio per ipertiroidismo ed in entrambi i casi valgono i limiti di attività somministrata o ritenuta elencati al punto 6 dell'allegato I, Parte II.

Il modo più semplice per conoscere se il livello di attività ritenuta corrisponde a quanto permesso per i trattamenti in regime ambulatoriale è quello di derivarlo dal dose rate esterno espresso in dose efficace ($\mu\text{Sv} \cdot \text{hr}$ a 1m) o come kerma in aria (mGy/hr). Per tali scopi il kerma in aria viene considerato uguale al dose rate efficace ed una tabella di conversione in attività ritenuta è reperibile nel Documento Europeo Radiation Protection 97 (11). A titolo di riferimento si segnala che $30 \mu\text{Sv} \cdot \text{hr}$ a 1m corrispondono a circa 600 MBq (16 mCi) di attività ritenuta (11).

Allegato 6

TRATTAMENTO CON RADIOIODIO DEL TUMORE TIROIDEO CONSENSO INFORMATO

(Per paziente maggiorenne e capace di intendere e volere)

Gentile Signore, Gentile Signora,

la terapia con radioiodio rappresenta una modalità di trattamento semplice ed efficace per la cura del carcinoma tiroideo differenziato; essa può essere utilizzata sia a scopo ablativo (per distruggere cioè i residui tiroidei presenti dopo l'intervento di tiroidectomia) sia per la cura delle metastasi iodocaptanti loco-regionali o a distanza. Questo trattamento è il più indicato nella situazione clinica in cui Lei si trova in questo momento. L'efficacia della cura può risultare completa già dopo la prima somministrazione mentre in altri casi può essere necessario ripetere più volte il trattamento.

Tale trattamento, che verrà effettuato in regime di ricovero protetto -per motivi di radioprotezione - e in condizioni di ipotiroidismo, prevede la somministrazione di una o più capsule gelatinose contenenti ¹³¹I, al dosaggio stabilito dallo specialista medico-nucleare. La dimissione avviene solitamente, salvo complicazioni, in terza-quarta giornata.

Le complicanze del trattamento sono rare. A volte può comparire nausea o vomito mentre in alcuni casi si può manifestare, dopo alcuni giorni, lieve senso di dolore al collo. Questi disturbi tendono a scomparire spontaneamente senza alcun tipo di cura o con l'ausilio di farmaci sintomatici. L'accumulo di radioiodio nelle ghiandole salivari può causare un'inflammatione ghiandolare (scialoadenite) con tumefazione, dolore e secchezza della bocca per ridotta produzione di saliva.

Le complicanze più gravi, come l'induzione di una leucemia o la comparsa di un secondo tumore, sono rarissime e si presentano con maggiore frequenza dopo frequenti somministrazioni, molto ravvicinate tra loro e per dosi cumulative di ¹³¹I molto elevate. La rarità di tali eventi è tale da non condizionare l'effettuazione del trattamento tutte le volte che esso viene giudicato utile o necessario.

Anche il rischio di tipo genetico è molto basso e nelle donne in età fertile e negli uomini non è stata riportata una significativa riduzione della fertilità; l'insufficienza ovarica che può comparire dopo il trattamento è generalmente transitoria e riconducibile probabilmente più a cause ormonali che all'effetto dell'irradiazione. La riduzione della fertilità maschile che può manifestarsi dopo il trattamento è generalmente reversibile.

L'unica controindicazione assoluta è rappresentata da uno stato di gravidanza presente al momento del trattamento. Per questo motivo, nei giorni immediatamente precedenti la terapia con ¹³¹I le donne in età fertile debbono sempre eseguire un test di gravidanza, mentre in caso di allattamento al seno è necessario che dopo la somministrazione di radioiodio questo venga sospeso per un adeguato periodo di tempo. E' inoltre consigliabile che i pazienti di entrambi i sessi lascino passare un intervallo di tempo tra il trattamento ed il concepimento non inferiore a 4 mesi.

DICHIARAZIONE DI ACCETTAZIONE DELLA TERAPIA CON RADIOIODIO

Io sottoscritto _____, nato a _____ il __/__/____ dichiaro di aver letto questo modulo e di aver ricevuto dettagliate informazioni sui vantaggi e sui rischi della terapia con radioiodio del carcinoma tiroideo. Ho potuto inoltre rivolgere al medico le domande che ho ritenute necessarie e ho ottenuto in merito risposte esaurienti che ho compreso appieno e mi hanno soddisfatto. Sulla base di quanto sopra comunicatomi ed in piena libertà di giudizio accetto il trattamento proposto.

Data _____

Firma del Paziente _____

Firma del Medico _____

TRATTAMENTO CON RADIOIODIO DEL TUMORE TIROIDEO CONSENSO INFORMATO

(Per minore o paziente incapace di esprimere il consenso)

Gentile Signore, Gentile Signora,

la terapia con radioiodio rappresenta una modalità di trattamento semplice ed efficace per la cura del carcinoma tiroideo differenziato; essa può essere utilizzata sia a scopo ablativo (per distruggere cioè i residui tiroidei presenti dopo l'intervento di tiroidectomia) sia per la cura delle metastasi iodocaptanti loco-regionali o a distanza. Questo trattamento è il più indicato nella situazione clinica in cui il paziente si trova in questo momento. L'efficacia della cura può risultare completa già dopo la prima somministrazione mentre in altri casi può essere necessario ripetere più volte il trattamento.

Tale trattamento, che verrà effettuato in regime di ricovero protetto -per motivi di radioprotezione- e in condizioni di ipotiroidismo, prevede la somministrazione di una o più capsule gelatinose contenenti ¹³¹I, al dosaggio stabilito dallo specialista medico-nucleare. La dimissione avviene solitamente, salvo complicazioni, in terza-quarta giornata.

Le complicanze del trattamento sono rare. A volte può comparire nausea o vomito mentre in alcuni casi si può manifestare, dopo alcuni giorni, lieve senso di dolore al collo. Questi disturbi tendono a scomparire spontaneamente senza alcun tipo di cura o con l'ausilio di farmaci sintomatici. L'accumulo di radioiodio nelle ghiandole salivari può causare un'inflammatione ghiandolare (scialoadenite) con tumefazione, dolore e secchezza della bocca per ridotta produzione di saliva.

Le complicanze più gravi, come l'induzione di una leucemia o la comparsa di un secondo tumore, sono rarissime e si presentano con maggiore frequenza dopo frequenti somministrazioni, molto ravvicinate tra loro e per dosi cumulative di ¹³¹I molto elevate. La rarità di tali eventi è tale da non condizionare l'effettuazione del trattamento tutte le volte che esso viene giudicato utile o necessario.

Anche il rischio di tipo genetico è molto basso e nelle donne in età fertile e negli uomini non è stata riportata una significativa riduzione della fertilità; l'insufficienza ovarica che può comparire dopo il trattamento è generalmente transitoria e riconducibile probabilmente più a cause ormonali che all'effetto dell'irradiazione. La riduzione della fertilità maschile che può manifestarsi dopo il trattamento è generalmente reversibile.

L'unica controindicazione assoluta è rappresentata da uno stato di gravidanza presente al momento del trattamento. Per questo motivo, nei giorni immediatamente precedenti la terapia con ¹³¹I le donne in età fertile debbono sempre eseguire un test di gravidanza, mentre in caso di allattamento al seno è necessario che dopo la somministrazione di radioiodio questo venga sospeso per un adeguato periodo di tempo. E' inoltre consigliabile che i pazienti di entrambi i sessi lascino passare un intervallo di tempo tra il trattamento ed il concepimento non inferiore a 4 mesi.

DICHIARAZIONE DI ACCETTAZIONE DELLA TERAPIA CON RADIOIODIO

Io sottoscritto _____, nato a _____ il __/__/____

In qualità di LEGALE RAPPRESENTANTE DI MINORE
 CONGIUNTO DI PAZIENTE IMPOSSIBILITATO AD ESPRIMERE IL CONSENSO
Cognome e nome del paziente _____ nato il __/__/____

dichiaro di aver letto questo modulo e di aver ricevuto dettagliate informazioni sui vantaggi e sui rischi della terapia con radioiodio del carcinoma tiroideo. Ho potuto inoltre rivolgere al medico le domande che ho ritenute necessarie e ho ottenuto in merito risposte esaurienti che ho compreso appieno e mi hanno soddisfatto.

Sulla base di quanto sopra comunicatomi ed in piena libertà di giudizio accetto il trattamento proposto.

Data _____

Firma del Legale Rappresentante _____

Firma del Medico _____

RIFERIMENTI

- 1) Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n.241 “Attuazione della Direttiva 96/29 EURATOM in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti”. Suppl. Ord. alla Gazz. Uff. n. 203 del 31 agosto 2000, N.140/L
- 2) Decreto Legislativo 17 marzo 1995, n.230 “Attuazione delle Direttive Euratom 80/836, 84/467, 84/466, 89/618, 90/641 e 92/3 in materia di radiazioni ionizzanti”. Suppl. Ord. alla Gazz.Uff. n.136 del 13 Giugno 1995, N.74
- 3) Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n.187 “Attuazione della Direttiva 97/43 EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche”. Suppl. Ord. alla Gazz. Uff. n. 157 del 7 luglio 2000, N. 105/L
- 4) Direttiva 97/43 EURATOM del Consiglio del 30 giugno 1997 “Protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche” G.U.C.E. n.L.180 del 9.7.1997
- 5) Direttiva 96/29 EURATOM del Consiglio del 13 maggio 1996 “Norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti”. G.U.C.E.
- 6) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Pergamon Press, Oxford 1991, ICRP Publication n.60
- 7) Decreto Ministeriale 22 luglio 1996, “Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell’ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe”. Suppl. Ord. alla Gazz. Uff. n. 216 del 14 settembre 1996, N. 150
- 8) Barrington SF, Kettle AG, O’Doherty MJ et al. Radiation dose rates from patients receiving iodine – 131 therapy for carcinoma of the thyroid. Eur J Nucl Med 23:123-130,1996
- 9) Barrington SF, O’Doherty MJ, Kettle AG et al. Radiation exposure of the families of outpatients treated with radioiodine (iodine-131) for hyperthyroidism. Eur J Nucl Med 26: 686-692, 1999
- 10) Reiners C, Labman M. Radiation (¹³¹ I) treatment of hyperthyroidism: radiation protection and quality assurance. Eur J Nucl Med 26: 683-685,1999
- 11) Radiation Protection 97. Radiation protection following iodine-131 therapy. European Commission,1998 (<http://europa.eu.int>).

Allegato 7.

1. DOSIMETRIA AL RESIDUO TIROIDEO

1. La procedura di calcolo dosimetrico relativamente al residuo tiroideo può essere assimilata a quella applicata alle patologie tiroidee benigne. La situazione nel residuo tiroideo è comunque complicata da ridotti valori di captazione, dalla piccola dimensione della regione di accumulo e dalla estrema variabilità della morfologia della lesione stessa. Tali condizioni limitano l'accuratezza di determinazione dei parametri necessari al calcolo dosimetrico, e quindi orientano l'approccio metodologico verso forme relativamente semplici e di facile implementazione pratica.

2. In linea di principio è richiesta la misura di tre grandezze fisiche fondamentali:

- massa del residuo
- attività presente nel residuo
- andamento temporale dell'attività nel residuo

Le limitazioni precedentemente ricordate portano, all'atto pratico, verso la determinazione solo parziale di queste grandezze, spesso limitandosi all'unica misura della captazione massima ed alla accettazione di ipotesi generiche relativamente ai parametri temporali e morfometrici.

3. Per la misura della captazione massima del residuo (pur caldeggiando ove possibile l'utilizzo di tecniche di imaging planare con gammacamera o addirittura tomografiche) il metodo di primo approccio fa uso di una semplice misura di conteggio con sonda esterna collimata, eseguita attorno alla 6^a ora dopo somministrazione di una attività traccia di ¹³¹I non superiore a 9,25 MBq.

Per la corretta determinazione dell'indice di captazione, sono fondamentali la geometria di misura, la determinazione del fondo (spesso una frazione significativa dei conteggi del residuo) e la misura con sonda anche della attività traccia.

La geometria di misura richiede il mantenimento di una distanza standard paziente-sonda ed attività traccia-sonda, assieme all'impiego di un fantoccio in materiale acqua-equivalente con dimensioni atte a simulare la regione del collo in cui alloggiare l'attività traccia durante la misura di conteggio della stessa. La misura di fondo va effettuata su una regione del corpo periferica (coscia) anch'essa alla distanza standard.

4. Misure con sistemi a gammacamera, se equipaggiati con collimatore parallelo, danno tipiche immagini con artefatti (hole pattern) e quindi richiedono una calibrazione ad-hoc in fantoccio geometrico per ottimizzare il metodo di tracciatura della ROI necessaria alla delimitazione dell'area di calcolo dell'attività e della massa.

Il ricorso, quando disponibili, a sistemi di collimazione del tipo pinhole, associati ovviamente ad una accurata geometria di misura, può fornire immagini di miglior qualità e rendere più affidabile il calcolo dei parametri di captazione e massa.

5. Quando logisticamente fattibile, è consigliata l'acquisizione di almeno 2 determinazioni temporali dell'indice di captazione (successiva la seconda alla 48^a ora) con le quali effettuare la determinazione del tempo di dimezzamento effettivo del residuo mediante semplice interpolazione monoesponenziale dei valori di captazione stessi.

6. La determinazione della massa del residuo (non sempre possibile anche in funzione della presenza di artefatti e delle ridotte dimensioni della regione di accumulo) può essere ricavata da una immagine scintigrafica planare in proiezione anteriore (eseguita attorno alla 6^a ora dopo

somministrazione dell'attività traccia) mediante determinazione degli assi di una ROI costruita attorno al residuo (metodo ottimizzato con misure in fantoccio) ed impiegando la consueta formula dell'elissoide di rotazione. In assenza di immagini scintigrafiche congrue al calcolo, la massa del residuo può essere anche derivata da dati clinici-radiologici, quali la stima chirurgica del residuo o indicazioni ecografiche, radiografiche o di risonanza magnetica.

7. La stima previsionale di dose al residuo tumorale, in caso di disponibilità dei parametri di captazione massima, tempo di dimezzamento effettivo e massa del residuo, è ottenuta dalla relazione:

$$D_{residuo} [mGy] = A_{somministrata}^{traccia} [MBq] \cdot U_{residuo}^{max} \cdot T_{effettivo}^{1/2} [s] \cdot S_{residuo} \left[\frac{mGy}{MBq \cdot s} \right] \quad (1)$$

dove la scelta del valore di $S_{residuo}$ per residui quasi sferici viene ottenuta mediante interpolazione dei fattori S della tabella 4. Per residui morfologicamente complessi è indicata la valutazione mediante tecniche di dosimetria tridimensionale.

8. In assenza di dati relativi alla massa del residuo ed al tempo di dimezzamento effettivo, la stima di dose viene ad essere solo indicativa, è comunque può essere effettuata utilizzando la relazione :

$$D_{residuo} [mGy] = A_{somministrata}^{traccia} [MBq] \cdot U_{residuo}^{max} \cdot 216000[s] \cdot 0.015 \left[\frac{mGy}{MBq \cdot s} \right] \quad (2)$$

nell'ipotesi di massa del residuo pari a 2 grammi e tempo di dimezzamento effettivo pari a 2,5 giorni.

9. L'attività da somministrare ($A_{somministrare}$) al paziente al fine di erogare al volume del residuo una dose prescritta ($D_{prescritta}$), viene quindi calcolata dall'equazione:

$$A_{somministrare} [MBq] = \frac{D_{prescritta} [mGy]}{D_{residuo} [mGy]} A_{traccia} [MBq] \quad (3)$$

dove

$D_{residuo}$ è la dose calcolata nella misura previsionale

$A_{traccia}$ è l'attività somministrata al paziente nella misura previsionale

2. DOSIMETRIA AL MIDOLLO ROSSO EMOPIETICO

1. La procedura di valutazione dosimetrica relativamente al midollo emopoietico richiede la misura dell'andamento temporale della concentrazione di attività nel sangue e nel corpo intero.
2. Per la determinazione di queste grandezze è necessaria la somministrazione di una attività traccia di ^{131}I di circa 20 MBq (~ 0.5 mCi) e una serie di misure almeno fino alla 48-esima ora.
3. Utilizzando il formalismo MIRD la dose al midollo è calcolata dalla relazione generale:

$$D_{\text{midollo}} = \tilde{A}_{\text{midollo}} \cdot S_{\text{midollo, midollo}} + \tilde{A}_{\text{restodelcorpo}} \cdot S_{\text{midollo, restodelcorpo}} + \sum_i \tilde{A}_i \cdot S_{\text{midollo, } i} \quad (4)$$

dove l'indice i rappresenta il contributo degli organi che sono distinguibili dal resto del corpo. Laddove non si disponga di dati relativi all'andamento temporale dell'attività negli organi i -esimi, la formula può essere approssimata dalla

$$D_{\text{midollo}} = \tilde{A}_{\text{midollo}} \cdot S_{\text{midollo, midollo}} + \tilde{A}_{\text{corpointero}} \cdot S_{\text{midollo, corpointero}} \quad (5)$$

modellizzando i contributi dei singoli organi e del resto del corpo ad una distribuzione omogenea dell'attività extramidollare.

Un'ulteriore correzione va introdotta considerando che il contributo del corpo intero già comprende la coppia sorgente/bersaglio legata all'autoirraggiamento del midollo emopoietico; l'equazione generale per il calcolo della dose al midollo diventa quindi

$$D_{\text{midollo}} = D_{\text{midollo, midollo}} + D_{\text{midollo, restodelcorpo}} = \tilde{A}_{\text{midollo}} \cdot S_{\text{midollo, midollo}} + \tilde{A}_{\text{restodelcorpo}} \cdot S_{\text{midollo, restodelcorpo}} \quad (6)$$

La procedura di calcolo dosimetrico si sviluppa partendo da una misura sperimentale delle attività cumulate a livello del midollo e del resto del corpo.

a) Contributo Midollo → Midollo

La determinazione della curva attività-tempo nel sangue permette di calcolare il contributo di dose ricevuta dal midollo per autoirraggiamento $D_{\text{midollo, midollo}}$; essa può essere ricavata da misure indirette sul compartimento sanguigno attraverso una modellizzazione del trasferimento di attività dal sangue al midollo emopoietico.

Per lo studio della cinetica nel compartimento sanguigno sono sufficienti prelievi intorno alle ore 2, 6, 24 e 48 dalla somministrazione del tracciante; le valutazioni di attività possono essere fatte con qualsiasi contatore a pozzetto tarato opportunamente sia per l'energia dello ^{131}I che per la geometria del contenitore in cui è stato posto il campione da misurare.

In ambiti logistici particolarmente limitati, è possibile semplificare lo studio della cinetica eseguendo un solo prelievo (al tempo di riferimento t_1) e misurare i rimanenti punti con sonda esterna posizionata sulla coscia del paziente accettando l'ipotesi di relazione lineare fra tali misure e l'attività nel sangue:

$$A_s(t) = A_s(t_1) \cdot \frac{C_s(t)}{C_s(t_1)} \quad (7)$$

dove $A_s(t_1)$ e $C_s(t_1)$ sono l'attività nel sangue ed i conteggi sulla coscia al tempo di riferimento t_1 e $A_s(t)$ e $C_s(t)$ sono l'attività ed i conteggi al tempo t generico.

Il contributo midollo-midollo determinato da misure sul sangue è calcolato utilizzando la formula

$$D_{midollo, midollo} [mGy] = \tilde{A}_{midollo} [MBq \cdot s] \cdot S_{midollo, midollo} \left[\frac{mGy}{MBq \cdot s} \right] \quad (8)$$

sostituendo a $\tilde{A}_{midollo}$ l'espressione

$$\tilde{A}_{midollo} [MBq \cdot s] = \tilde{A}_{sangue}^c \left[\frac{MBq \cdot s}{kg} \right] \cdot m_{midollo} [kg] \cdot RMBLR \quad (9)$$

dove

\tilde{A}_{sangue}^c è la concentrazione cumulata dell'attività nel sangue (determinata dai punti sperimentali)

$m_{midollo}$ è la massa del midollo, ricavabile dalla tabella 2 per classi di età e sesso distinte in tabella 1

$RMBLR$ è il rapporto tra concentrazione di attività nel midollo e la concentrazione di attività nel sangue il cui valore è compreso fra 0.19 e 0.63; per un ematocrito di 0.47 e una frazione midollare di fluido extracellulare pari a 0.19 il rapporto vale 0.36

b) Contributo Resto del Corpo → Midollo

La determinazione della curva attività-tempo nel corpo intero permette di calcolare il contributo di dose ricevuta dal midollo a causa della concentrazione di attività nel resto del corpo ($D_{midollo}$, resto del corpo).

Per lo studio della cinetica del radioiodio nel corpo intero occorre eseguire misure con un contatore ad alta sensibilità, previa verifica con ^{131}I che il rateo di conteggi con paziente rispetti il limite di linearità di conteggio dello strumento in uso. Può essere utilizzata anche una γ -camera senza collimatore. Tali misure vanno eseguite ad una distanza di circa 4 m per rendere i conteggi indipendenti dalla distribuzione del radioiodio all'interno del corpo. Una migliore accuratezza è garantita utilizzando la tecnica della media geometrica dei conteggi in anteriore e posteriore. Anche in questo caso sono sufficienti misure intorno a 2, 6, 24 e 48 ore dalla somministrazione del tracciante;

Il contributo midollo-resto del corpo determinato da misure al corpo intero è calcolato utilizzando la formula

$$D_{midollo, restodelcorpo} [mGy] = \tilde{A}_{restodelcorpo} [MBq \cdot s] \cdot S_{midollo, restodelcorpo} \left[\frac{mGy}{MBq \cdot s} \right] \quad (10)$$

sostituendo a $\tilde{A}_{restodelcorpo}$ l'espressione

$$\tilde{A}_{restodelcorpo} = \tilde{A}_{corpintero} - \tilde{A}_{midollo}$$

dove $\tilde{A}_{corpintero}$ è l'attività cumulata a corpo intero (determinata dai punti sperimentali) (11)

Un'eventuale maggiore personalizzazione del calcolo dosimetrico può tener conto del peso effettivo del paziente, correggendo l'attività cumulata $\tilde{A}_{restodelcorpo}$ mediante l'espressione

$$\tilde{A}_{restodelcorpo}^{paziente} = \tilde{A}_{restodelcorpo} \cdot \frac{m_{corpo}}{m_{paziente}} \quad (12)$$

dove m_{corpo} è ricavabile dalla tabella 2 per classi di età e sesso distinte in tabella 1.

c) Calcolo

A partire dai punti sperimentali di attività è necessario determinare il tempo di residenza nel sangue (\tilde{A}_{sangue}) e nel corpo intero ($\tilde{A}_{restodelcorpo}$), calcolati come integrale delle rispettive curve attività-tempo, diviso per l'attività traccia somministrata.

La determinazione della dose assorbita dal midollo emopoietico viene effettuata, personalizzata sulla morfometria del paziente, utilizzando i fattori S ricavati dalle seguenti tabelle e le equazioni (8) e (10).

tabella 1: criteri di classificazione per età e sesso

Morfometria paziente	Classe di età
Maschio adulto	> 17 anni
Maschio 15anni	12 anni < età < 17 anni
Maschio 10anni	7 anni < età < 12 anni
Maschio 5anni	2 anni < età < 7 anni
Maschio 1anno	1 ann0 < età < 2 anni
Femmina adulta	> 17 anni

Rif. ICRP 56 (1989)

tabella 2: morfometria del paziente per classi di età e sesso

Morfometria paziente	Massa del corpo (kg)	Massa del midollo (kg)
Maschio adulto	73.700	1.120
Maschio 15anni	56.800	1.050
Maschio 10anni	33.200	0.610
Maschio 5anni	19.800	0.320
Maschio 1anno	9.720	0.150
Femmina adulta	56.800	1.300

Rif. J.Nucl.Med 1996;37:538-546

tabella 3: fattori S per classi di età e sesso

Morfometria paziente	$S_{midollo, midollo} \left[\frac{mGy}{MBq \cdot s} \right]$	$S_{midollo, corpo intero} \left[\frac{mGy}{MBq \cdot s} \right]$	$S_{midollo, resto del corpo} \left[\frac{mGy}{MBq \cdot s} \right]$
Maschio adulto	1.35e-05	4.12e-07	2.10e-07
Maschio 15anni	1.50e-05	5.34e-07	2.62e-07
Maschio 10anni	2.63e-05	9.14e-07	4.39e-07
Maschio 5anni	5.77e-05	2.32e-06	1.41e-06
Maschio 1anno	1.39e-04	3.12e-06	9.90e-07
Femmina adulta	1.50e-05	5.33e-07	1.94e-07

Rif. J.Nucl.Med 1996;37:538-546; Med.Phys 1979;6:307-308

L'attività massima da somministrare ($A_{massima}$) al paziente al fine di erogare al midollo emopoietico una dose non superiore ad un valore limite (D_{limite}) posto per convenzione a 2000 mGy, viene calcolata dall'equazione:

$$A_{massima} [MBq] = \frac{D_{limite} [mGy]}{D_{midollo} [mGy]} A_{traccia} [MBq] \quad (13)$$

dove

$D_{midollo}$ è la dose calcolata nella misura previsionale

$A_{traccia}$ è l'attività somministrata al paziente nella misura previsionale

3. DOSIMETRIA DEL TUMORE

1. Qualsiasi procedura di valutazione dosimetrica relativamente al tumore o bersaglio (singolo o multiplo che sia) richiede la misura di tre grandezze fisiche fondamentali:

- massa del bersaglio
- attività presente nel bersaglio
- andamento temporale dell'attività nel bersaglio

2. La determinazione di queste grandezze può essere realizzata impiegando metodologie e strumenti di calcolo estremamente differenziati: da semplici misure con sonde esterne a tecniche di imaging convenzionali fino a sistemi complessi 3D associati a metodiche di fusione di immagine.

Il raggiungimento di risultati corretti, qualunque tecnica di misure di masse, attività e cinetica si adotti, dipende da una adeguata calibrazione della strumentazione e della procedura di calcolo.

3. Si ritiene che, ai fini del calcolo dosimetrico, debbano essere utilizzate tecniche basate sull'impiego di radionuclidi (scintigrafie planari o tomografiche); tecniche alternative finalizzate alla misura delle masse (ecografia, TC o RM), sicuramente più accurate, sono consigliate, se disponibili, solo quando sia confermata la corrispondenza fra il volume scintigrafico e quello morfologico (tecniche di fusione).

4. L'impiego del radionuclide ^{131}I nelle misure scintigrafiche pone problemi tecnologici ad ampio spettro; volumi grandi molto captanti possono produrre artefatti a stella, viceversa aree piccole di modesto accumulo sono difficilmente rilevabili con la strumentazione a disposizione nei centri di medicina nucleare. Ove possibile, l'impiego di radiofarmaci alternativi (^{123}I) o di tecniche di imaging medico-nucleare ad alta risoluzione (PET) sono vivamente caldegiate.

5. Per effettuare una valutazione previsionale dell'attività da somministrare al fine di erogare la dose prescritta al volume bersaglio, è necessario eseguire misure sperimentali tramite l'acquisizione di immagini scintigrafiche:

- esse vanno effettuate con gamma-camera equipaggiata con collimatore adatto all'energia dello ^{131}I e possibilmente con caratteristiche di elevata risoluzione spaziale.
- l'attività di ^{131}I somministrata deve essere ottimizzata alle caratteristiche dell'apparecchiatura ed alla metodica di indagine scelta (statica planare, WB con viste contrapposte, SPECT); indicativamente l'attività traccia da somministrare dovrebbe essere compresa fra i 18 MBq (~ 0.5 mCi) ed i 185 MBq (5 mCi).
- si rendono necessarie misure seriate nel tempo (almeno 2 determinazioni nell'intervallo 2-24 ore e 24-72 ore); eventualmente è possibile (scelta non consigliata) sostituire la seconda misura temporale con una acquisizione con sonda esterna collimata.
- deve essere implementata una metodica per tener conto degli effetti di attenuazione; la scelta della tecnica di correzione (viste contrapposte, algoritmi analitici, immagini trasmissive) va adattata alla procedura di misura utilizzata; si ritiene comunque indispensabile adottare almeno il metodo di compensazione mediante funzione esponenziale con $\mu_{\text{eff}} = 0.09 \text{ cm}^{-1}$ e profondità della lesione stimata su proiezioni laterali o da procedimenti alternativi
- l'impiego di tecniche di correzione per la diffusione non è considerato indispensabile; tuttavia, se disponibili, se ne consiglia l'impiego al fine di una più accurata determinazione dell'attività nel bersaglio

- o essenziale ai fini di una corretta valutazione della massa e dell'attività è la calibrazione della strumentazione e della procedura di calcolo adottata; a tal fine vanno eseguite misure multiple in fantoccio (cilindrico o ellittico, con sfere cave riempibili). Si ritiene adeguata una serie di determinazioni con almeno 5 sfere di volume compreso fra 1 cm³ e 20 cm³ poste al centro di due fantocci con diametro pari a circa 20 cm e 40 cm (eventualmente ripetute con la presenza nel fantoccio di regioni a differente densità)

6. La metodica di acquisizione consigliata prevede una misura WB in proiezione anteriore e posteriore per la localizzazione della regione di interesse (singola o multipla); sulla zona così identificata va eseguita un'indagine con tecnica SPECT.

7. La determinazione del volume e dell'attività nel tumore va effettuata applicando la procedura ottimizzata definita nelle misure di calibrazione in fantoccio (eventualmente differenziate in base alla dimensione stimata della lesione) e di norma sulle immagini ottenute con acquisizione SPECT. La procedura di calcolo applicata su immagini statiche o WB in proiezioni contrapposte è indicata solo in assenza di immagini tomografiche, ma in prima istanza non viene consigliata.

8. La determinazione del volume del bersaglio tumorale viene di norma eseguita mediante semplice conteggio dei voxel al di sopra di una soglia ottimizzata definita sulla base delle misure di calibrazione in fantoccio; la conversione del numero di voxel in volume va effettuata con il dato relativo alla dimensione lineare del pixel (ottenuta da calibrazioni in modalità corrispondente a quella utilizzata nelle misure sul paziente) e tenendo conto degli eventuali ingrandimenti posti in atto in acquisizione o durante la procedura di ricostruzione tomografica.

9. La determinazione dell'attività ritenuta nel volume bersaglio richiede di applicare una correzione per l'attenuazione sulle immagini acquisite. In caso di immagini ottenute in modalità statica WB la correzione può essere applicata o calcolando un fattore a partire dalla profondità della lesione stimata su un'immagine in proiezione laterale oppure utilizzando l'algoritmo delle viste contrapposte (MIRD 16). La correzione dell'attenuazione su immagini SPECT deve prevedere almeno l'applicazione dell'algoritmo di Chang al 1° ordine con $\mu_{\text{eff}} = 0.09 \text{ cm}^{-1}$. L'impiego di tecniche più evolute, quando disponibili, è consigliato ai fini di una maggiore accuratezza del calcolo.

10. La stima previsionale di dose al bersaglio tumorale è completata dalla modellizzazione della cinetica del radioiodio nel volume bersaglio; in particolare occorre determinare l'attività cumulata ($\tilde{A}_{\text{bersaglio}}$).

11. La determinazione della dose assorbita, dalle misure di volume e di attività integrata, viene effettuata mediante interpolazione delle tabelle di fattori S per regioni sferiche omogenee relative all'isotopo ¹³¹I

$$D_{\text{bersaglio}} [mGy] = \tilde{A}_{\text{bersaglio}} [MBq \cdot s] \cdot S_{\text{bersaglio}} \left[\frac{mGy}{MBq \cdot s} \right] \quad (14)$$

L'attività da somministrare ($A_{\text{somministrare}}$) al paziente al fine di erogare al volume bersaglio una dose prescritta ($D_{\text{prescritta}}$), viene calcolata dall'equazione:

$$A_{\text{somministrare}} [MBq] = \frac{D_{\text{prescritta}} [mGy]}{D_{\text{bersaglio}} [mGy]} A_{\text{traccia}} [MBq] \quad (15)$$

dove

$D_{bersaglio}$ è la dose calcolata nella misura previsionale

$A_{traccia}$ è l'attività somministrata al paziente nella misura previsionale

tabella 4: fattori S per sfere di densità unitaria contenenti ^{131}I

Massa della sfera (g)	Fattore S	
	mGy/(MBq s)	rad/($\mu\text{Ci hr}$)
0.01	2.34E+00*	3.11E+01*
0.10	2.70E-01*	3.60E+00*
0.50	5.70E-02*	7.59E-01*
1.00	2.95E-02	3.93E-01
2.00	1.50E-02	2.00E-01
4.00	7.64E-03	1.02E-01
6.00	5.16E-03	6.87E-02
8.00	3.89E-03	5.18E-02
10.00	3.13E-03	4.17E-02
20.00	1.58E-03	2.11E-02
40.00	8.10E-04	1.08E-02
60.00	5.55E-04	7.39E-03
80.00	4.26E-04	5.68E-03
100.00	3.45E-04	4.59E-03
300.00	1.21E-04	1.61E-03
400.00	9.23E-05	1.23E-03
500.00	7.49E-05	9.97E-04
600.00	6.30E-05	8.39E-04
1000.00	3.90E-05	5.20E-04
2000.00	2.05E-05	2.73E-04
3000.00	1.41E-05	1.88E-04
4000.00	1.09E-05	1.45E-04
5000.00	8.89E-06	1.18E-04
6000.00	7.55E-06	1.01E-04

* solo elettroni/beta

Rif. J.Nucl.Med 1996;37:538-546

12. La dose assorbita dal bersaglio tumorale in condizioni di scarsa o assente rilevabilità scintigrafica (situazione che di solito non preclude il trattamento radiometabolico) può essere approssimata ipotizzando una massa del volume bersaglio pari a circa 0.15 gr, un'attività compresa fra il 2% ed il 10% dell'attività somministrata per kg di peso del paziente e $T_{1/2\text{eff}}$ pari al tempo dimezzamento fisico del radionuclide (8.04 giorni). Questa ipotesi generalmente conduce ad una sovrastima della dose assorbita dalla lesione stessa.

Nel caso di bersaglio non visibile scintigraficamente, ma identificabile all'indagine radiologica ad alta risoluzione (radiografia/CT del torace), la stima di dose è ancora solo indicativa: la determinazione della massa del volume bersaglio è effettuata al meglio della metodica radiologica impiegata, mentre l'attività nel volume bersaglio (ipotesi di relazione inversa fra accumulo nel tumore e massa del tumore stesso e completo assorbimento dell'energia nella lesione), può essere definita dalla relazione

$$u(m) = a \cdot m^b \quad (16)$$

dove u è la percentuale di attività somministrata per unità di massa del bersaglio, a e b costanti indipendenti da m (massa del bersaglio). Tipicamente l'esponente b è compreso nell'intervallo $-1.0 < b < -0.1$.

Date le incertezze nella determinazione dei parametri utilizzati per il calcolo della dose alle lesioni microscopiche invisibili o scarsamente visibili scintigraficamente, si consiglia in questi casi di effettuare la stima dosimetrica solo post somministrazione e non al fine di un calcolo dosimetrico previsionale.

13. La stima di dose al bersaglio tumorale deve essere comunque integrata da una valutazione della dose a carico degli organi critici (certamente sangue/midollo, ma eventualmente polmoni o altri organi di accumulo elettivo) non essendo da sola sufficiente a garantire il risparmio dei tessuti sani, indispensabile al successo dell'approccio terapeutico stesso.

14. La determinazione della dose al midollo emopoietico può essere effettuata utilizzando la metodica esposta al precedente punto 1). La stima della dose ad altri organi critici è fortemente dipendente dall'organo in esame. In linea di principio è possibile procedere mediante una valutazione dell'attività nell'organo dal conteggio entro una regione d'interesse che racchiuda in prima approssimazione l'organo stesso (ricavata dalle immagini WB o simili e convertita in attività mediante l'impiego del parametro NEMA efficienza del sistema) ed assegnando all'organo la cinetica normale ricavata dai dati tabulati in letteratura (oppure e meglio da una stima sperimentale effettuata sulla sequenza temporale di misure).

Esempio pratico

Paziente maschio di 85 kg
Attività traccia 10 MBq

Campioni di sangue da 2 cc alla 28^a ora, 48^a ora e 74^a ora

- attività nei campioni di sangue
 - 1.40e-4 MBq alla 28^a ora
 - 1.17e-4 MBq alla 48^a ora
 - 8.75e-5 MBq alla 74^a ora
- estrapolazione monoesponenziale a ore 0 dai tre punti campionati
 - 1.88e-4 MBq alla 0^a ora $y=1.88e-4 \cdot \exp(-0.693t/67)$
- calcolo della concentrazione di attività nel sangue in MBq/kg
 - 9.40e-2 MBq/kg alla 0^a ora
 - 7.00e-2 MBq/kg alla 28^a ora
 - 5.85e-2 MBq/kg alla 48^a ora
 - 4.37e-2 MBq/kg alla 74^a ora $y=9.40e-2 \cdot \exp(-0.693t/67)$
- calcolo della concentrazione di attività cumulata nel sangue \tilde{A}_{sangue}^C (eq.9) con la regola del trapezio
 - 1 step 0-28 ore $(9.40e-2+7.00e-2) \cdot (28/2) \cdot 3600 = 8.26e3 \text{ MBq} \cdot \text{s}/\text{kg}$
 - 2 step 28-48 ore $(7.00e-2+5.85e-2) \cdot (20/2) \cdot 3600 = 4.63e3 \text{ MBq} \cdot \text{s}/\text{kg}$
 - 3 step 48-74 ore $(5.85e-2+4.37e-2) \cdot (26/2) \cdot 3600 = 4.78e3 \text{ MBq} \cdot \text{s}/\text{kg}$
 - 4 step 74 ore-infinito $4.37e-2 \cdot (192/0.693) \cdot 3600 = 4.36e4 \text{ MBq} \cdot \text{s}/\text{kg}$
 - totale = 6.13e4 MBq*s/kg
- calcolo dell'attività cumulata $\tilde{A}_{midollo}$ nel midollo (eq 9)
 - ipotesi peso del midollo = 1.12 kg e fattore RMBLR = 0.35
- $$\tilde{A}_{midollo} = 6.13e4 \text{ MBq} \cdot \text{s}/\text{kg} \cdot 1.12 \text{ kg} \cdot 0.35 = 2.40e4 \text{ MBq} \cdot \text{s}$$
- calcolo della dose al midollo dal contributo del midollo $D_{midollo,midollo}$
- $$D_{midollo,midollo} = 2.40e4 \text{ MBq} \cdot \text{s} \cdot 1.35e-5 \text{ mGy}/\text{MBq} \cdot \text{s} = 0.32 \text{ mGy}$$

Misure al corpo intero

- attività determinata con sonda esterna calibrata
 - 10 MBq alla 0^a ora
 - 3.80 MBq alla 28^a ora
 - 1.88 MBq alla 48^a ora
 - 0.75 MBq alla 74^a ora
- calcolo dell'attività cumulata $\tilde{A}_{corpointero}$ nel corpo intero con la regola del trapezio
 - 1 step 0-28 ore $(10+3.80) \cdot (28/2) \cdot 3600 = 6.95e5 \text{ MBq} \cdot \text{s}$
 - 2 step 28-48 ore $(3.80+1.88) \cdot (20/2) \cdot 3600 = 2.04e5 \text{ MBq} \cdot \text{s}$
 - 3 step 48-74 ore $(1.88+0.75) \cdot (26/2) \cdot 3600 = 1.23e5 \text{ MBq} \cdot \text{s}$

$$4 \text{ step } 74 \text{ ore-infinito} \quad 0.75 \cdot (192/0.693) \cdot 3600 = 7.48e5 \text{ MBq*s}$$

$$\text{totale} = 1.77e6 \text{ MBq*s}$$

- calcolo dell'attività cumulata nel resto del corpo $\tilde{A}_{restodelcorpo}$ (eq 11)

$$\tilde{A}_{restodelcorpo} = 1.77e6 - 2.40e4 = 1.75e6 \text{ MBq*s}$$

- correzione dell'attività cumulata per il peso del paziente (eq 12)

$$\tilde{A}_{restodelcorpo}^{paziente} = 1.75e6 \text{ MBq*s} \cdot (73.7/85) = 1.52e6 \text{ MBq*s}$$

- calcolo della dose al midollo dal contributo del midollo $D_{midollo,restodelcorpo}$ (eq 10)

$$D_{midollo,restodelcorpo} = 1.52e6 \text{ MBq*s} \cdot 2.10e-7 \text{ mGy/MBq*s} = 0.32 \text{ mGy}$$

Calcolo della dose totale al midollo

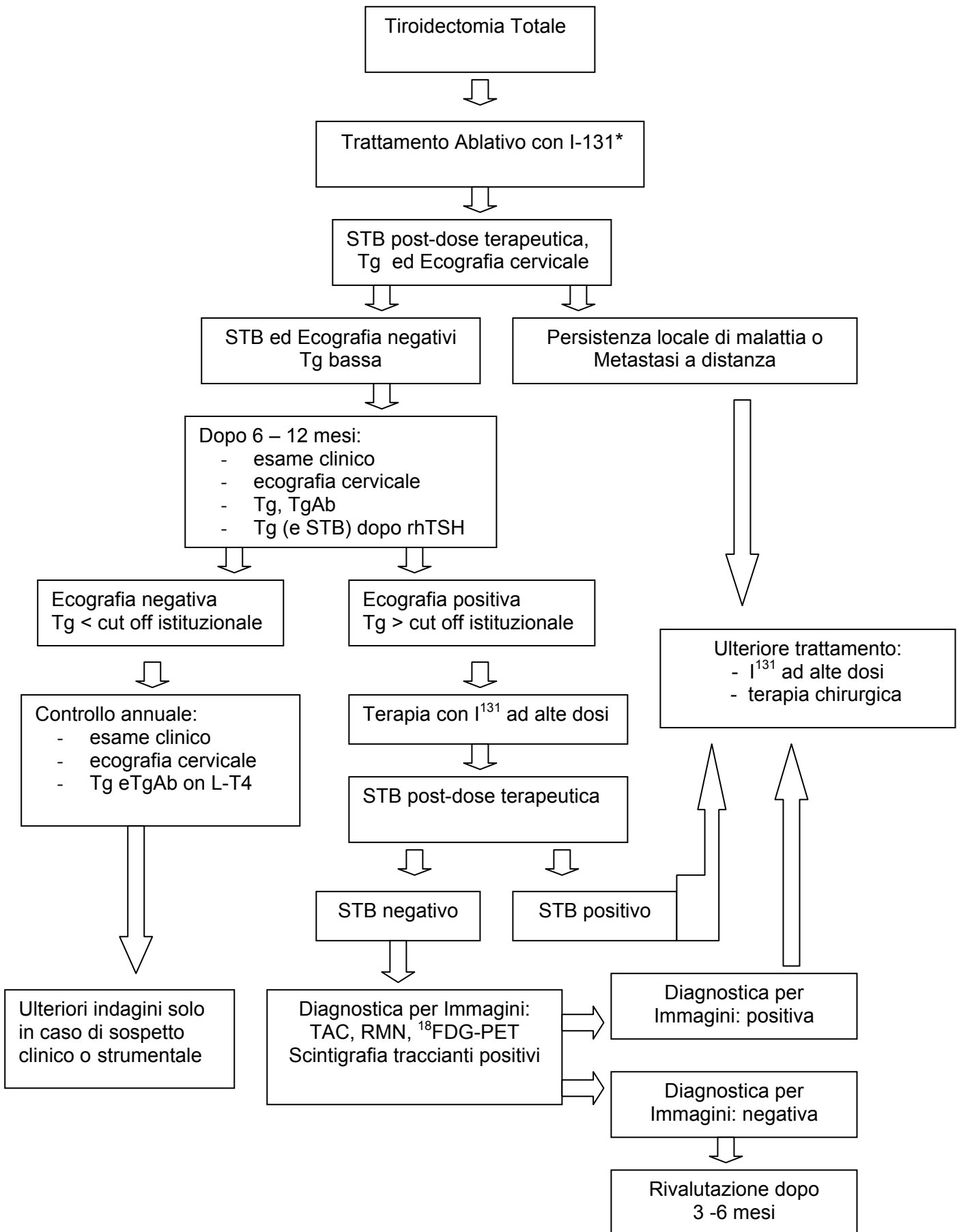
Dose al midollo emopoietico (attività pari a 10 MBq)
 $0.32 \text{ mGy} + 0.32 \text{ mGy} = 0.64 \text{ mGy}$

Calcolo della massima attività somministrabile

Massima attività somministrabile
 $(2000 \text{ mGy} / 0.64 \text{ mGy}) \cdot 10 \text{ MBq} = 31250 \text{ MBq} (\sim 850 \text{ mCi})$

Riferimenti Bibliografici Dosimetria

- ❖ “S” adsorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. NM/MIRD pamphlet n°11. Society of Nuclear Medicine 1975
- ❖ Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. Annals of the ICRP 1987; 18 (1-4)
- ❖ J.F. Siegel, S.R. Thomas, J. B. Stubb, M.G. Stabin et al. MIRD pamphlet no 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. J Nucl. Med. 1999; 40:37S-61S
- ❖ W.E. Bolch, L.G. Bouchet, J.S. Robertson, B.W. Wessel et al. MIRD pamphlet no.17 : the dosimetry of nonuniform activity distribution-radionuclide S –values at the voxel level. J Nucl Med 1999;40:11S-36S
- ❖ Adsorbed dose specification in nuclear medicine. ICRU Report n°67; Journal of the ICRU 2002; 2,1
- ❖ A primer for radioimmunotherapy and radionuclide therapy. AAPM Report n°71; Medical Physics Publishing 2001
- ❖ H.R. Maxon. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. QJ Nucl Med 1999; 43:313-323
- ❖ D. Van Nostrand, F. Atkins, F. Yaganeh, E. Acio, R Bursaw, L Wartofsky. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid cancer. Thyroid 2002; 12,2: 121-134
- ❖ M.G. Stabin. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. J Nucl Med 1996; 37:538-546
- ❖ P. K. Lechner. A unified approach to photon and beta particle dosimetry. J Nucl Med 1994;35:1721-1729
- ❖ D.V. Rao, R.W. Howell. Time-dose-fractionation in radioimmunotherapy: implications for selecting radionuclides. J Nucl Med 1993; 34:1801-1810
- ❖ A. E. Nahum. Microdosimetry and radiocurability: modelling targeted therapy with β -emitters. Phys Med Biol 1996; 41:1957-1972
- ❖ K. B. Pollard, A. N. Bice, J. F. Early, L. D. Durack, T.K. Lewellen. A method for imaging therapeutic dose of iodine-131 with a clinical gamma camera. J Nucl Med 1992;33:771-776
- ❖ D.J. Macey, E.J. Grant, J.E. Bayouth, H.B. Giap, S.J. Danna, R. Sirisriro, D.A. Podoloff. Improved conjugated view quantitation of I-131 by subtraction of scatter and septal penetration events with a triple energy window method. Med Phys 1995; 22(10):1637-1643
- ❖ Y.K. Dewaraja, M. Ljungberg, K.F. Koral. Characterization of scatter and penetration using Monte Carlo simulation in 131I imaging. J Nucl Med 2000; 41:123-130
- ❖ Y.K. Dewaraja, M. Ljungberg, K.F. Koral. Accuracy of 131I tumor quantification in radioimmunotherapy using SPECT imaging with an ultra-high-energy collimator: Monte Carlo study. J Nucl Med 2000; 41:1760-1767
- ❖ Y.K. Dewaraja, M. Ljungberg, K.F. Koral. Monte Carlo evaluation of object shape effects in iodine-131 SPET tumor activity quantification. Eur J Nucl Med 2001; 28:900-906
- ❖ R.W. Howell, V.R. Narra, D.V. Rao. Adsorbed dose calculations for rapidly growing tumors. J Nucl med 1992; 33:277-281
- ❖ J. C. Sisson. Practical dosimetry of 131I in patients with thyroid carcinoma. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals 2002; 17(1):101-105
- ❖ S.R. Thomas. R.C. Samaratinga, M. Sperling H.R. Maxon III. Predictive estimate of blood dose from external counting data preceding radioiodine therapy for thyroid cancer. Nucl Med Biol 1993; 20(2): 157-162
- ❖ G. Sgouros. Bone marrow dosimetry for radioimmunotherapy: theoretical considerations. J Nucl Med 1993; 34:689-694
- ❖ E.E. Furhang, S.M. Larson. P. Buranapong, J.H. Humm. Thyroid cancer dosimetry using clearance fitting. J Nucl med 1999; 40:131-136
- ❖ S. Shen, G.L. DeNardo, G. Sgouros, R.T. O'Donnell, S.J. DeNardo. Practical determination of patient-specific marrow dose using radioactivity concentration in blood and body. J Nucl Med 1999; 40:2102-2106
- ❖ M.G. Stabin, J.A. Siegel, R.B. Sparks, K.F. Eckerman, H.B. Breitz. Contribution to red marrow adsorbed dose from total body activity: a correction to the MIRD method. J Nucl Med 2001; 42:492-498



Iter diagnostico-terapeutico nei soggetti con Carcinoma Differenziato Tiroideo
 (* per i microcarcinomi: vedi testo a pagina 11)

Tabella 1. pazienti con livelli rilevabili di tireoglobulina durante trattamento con tiroxina e dopo sospensione, in relazione alla presenza o alla assenza di tessuto tiroideo residuo[°]

Estensione della malattia	Ablazione totale		Tiroidectomia totale	
	onT4	offT4	onT4	offT4
remissione completa*	<2	10	7	20
metastasi linfonodali	80	90	-	-
metastasi a distanza (rx neg.)	95	100	-	-
metastasi a distanza (rx pos.)**	100	100	-	-

[°] sono considerati livelli rilevabili di hTg, in relazione al metodo impiegato, concentrazioni superiori a 1 ng/mL

* la maggior parte dei pazienti di questo gruppo con livelli rilevabili di hTG presentano concentrazioni inferiori a 5 ng/mL

** la maggior parte dei pazienti di questo gruppo con livelli rilevabili di hTG presentano concentrazioni superiori a 10 ng/mL

Abbreviazioni e Glossario

CTD: carcinoma differenziato (papillare e follicolare) della tiroide

STB: scintigrafia total body

TNM: sistema di stadiazione basato sui criteri tumore, linfonodi, metastasi a distanza

¹³¹I: radioiodio ¹³¹I

FNA: agoaspirato tiroideo

LT4: levotiroxina

T3: triiodotironina

TSH: ormone tireostimolante

rhTSH: TSH umano ricombinante prodotto con tecnica di ingegneria genetica

Tg: tireoglobulina

Tg-Ab: anticorpi anti-tireoglobulina

PTH: paratormone

attività (A): L'attività di una sostanza radioattiva è data dal numero di disintegrazioni nucleari prodotte nell'unità di tempo. Di solito, si usa misurare l'attività per unità di massa (o attività specifica) e per unità di volume (o concentrazione di attività). L'unità di misura è il curie (Ci), che esprime l'attività di un grammo di radio 226 e corrisponde a $3,7 \cdot 10^{10}$ disintegrazioni al secondo. Nel SI si usa il Becquerel. 1 Bq è l'attività di un radionuclide che decade spontaneamente subendo in media una disintegrazione al secondo. $1 \text{ Bq} = 2,7 \cdot 10^{-11} \text{ Ci}$

Bq: becquerel: unità di misura della attività (A); un becquerel equivale ad una transizione per secondo.

I fattori di conversione da utilizzare quando l'attività è espressa in curie (Ci) sono i seguenti:

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq} \quad 1 \text{ Bq} = 2,7027 \times 10^{-11} \text{ Ci};$$

$$\text{MBq: } 10^6 \text{ Bq}$$

$$\text{GBq: } 10^9 \text{ Bq}$$

$$\text{mCi: } 37 \times 10^6 \text{ Bq}$$

dose assorbita (D): La dose assorbita è la quantità di energia che le radiazioni ionizzanti cedono alla materia per l'unità di massa della sostanza irradiata, cioè il rapporto tra l'energia delle radiazioni assorbita dalla materia e la massa di materia interessata. L'unità di dose assorbita è il rad (rate adsorbed dose) che corrisponde a un'energia di 100 erg assorbita per ogni grammo di materia. Nel SI la dose assorbita si misura in gray (Gy). 1 Gy è la dose che viene assorbita quando l'energia per unità di massa, ceduta alla materia da una radiazione ionizzante, è 1 joule per kilogrammo (1 J/Kg). 1 Gy è uguale a 100 rad.

Gray: gray (Gy): unità di misura della dose assorbita

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J Kg}^{-1}$$

i fattori di conversione da utilizzare quando la dose assorbita è espressa in rad sono i seguenti:

$$1 \text{ rad} = 10^{-2} \text{ Gy}$$

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad};$$

dose equivalente: è la dose di radiazioni ionizzanti che, assorbita dal corpo umano, produce un effetto biologico identico a quello prodotto nello stesso tessuto dall'assorbimento di raggi X o gamma. Viene calcolata moltiplicando la dose assorbita per un fattore numerico caratteristico del tipo di radiazione ionizzante (fattore di qualità);

dose efficace: La dose biologica efficace, espressa in Sv, è data dal prodotto della dose assorbita per il valore (numerico) della efficacia biologica relativa. Quest'ultima corrisponde al rapporto tra una dose di raggi X standard, presa come riferimento, e la dose delle radiazioni ionizzanti

considerate che produce lo stesso effetto biologico. I raggi X, i gamma, gli elettroni e i raggi beta di qualsiasi energia hanno un valore EBR uguale a 1. I protoni e i raggi alfa hanno un valore EBR uguale a 10. I nuclei pesanti hanno un valore EBR uguale a 20. I neutroni hanno un valore EBR che varia da 2 a 10,5 a seconda dell'energia posseduta.

Sievert: sievert (Sv): unità di misura della dose equivalente o della dose efficace.
1 Sv = 1 J Kg⁻¹