

MORTALITÀ ONCOLOGICA NEI TRATTATI CON RADIOIODIO PER IPERTIROIDISMO

Il trattamento con radioiodio (RAI) è una delle tre modalità di terapia dell'ipertiroidismo, insieme con i farmaci tireostatici e la chirurgia. Le linee guida dell'*American Thyroid Association* del 2016 definiscono le situazioni che possono indirizzare verso l'uso preferenziale di ciascun tipo di trattamento e ne specificano le modalità (1). Negli Stati Uniti, la prevalenza di ipertiroidismo è dell'1.2% (0.5% clinico e 0.7% subclinico) e la maggior parte dei casi è dovuta a malattia di Graves. Il RAI è stato il trattamento di prima linea negli Stati Uniti per i pazienti affetti da malattia di Graves non complicata, tuttavia, negli ultimi anni, la preferenza per il trattamento con RAI si è ridotta a favore dell'uso dei farmaci tireostatici, per la consapevolezza del possibile peggioramento dell'orbitopatia tiroidea dopo radioiodio, ma anche per il timore di un aumentato rischio di tumori radioindotti.

La letteratura in materia riporta risultati controversi. Il principale studio disponibile su questo argomento utilizzava i dati del *Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study*, su una coorte di oltre 35.000 pazienti con ipertiroidismo, 65% dei quali trattati con RAI, arruolati tra il 1946 e il 1964, con un *follow-up* fino al 1990 per i dati di mortalità. Nello studio, la mortalità per cancro, sia globale che organo-specifica, non era aumentata nei soggetti RAI-trattati rispetto alla popolazione generale (2). In uno studio finlandese su 6148 pazienti ipertiroidei non era stata rilevata influenza delle diverse modalità di trattamento su incidenza e mortalità per cancro (3).

È stato recentemente pubblicato lo studio di un gruppo di autori americani, coordinati dal *National Institute of Health* di Bethesda, che si è posto l'obiettivo di determinare se le dosi assorbite dai diversi organi e tessuti durante trattamento con RAI per ipertiroidismo fossero associate con la mortalità per cancro, sia globale che organo-specifica (4).

Gli autori del presente studio hanno esteso di ulteriori 24 anni il *follow-up* di **18805 pazienti** del *Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study*, nessuno dei quali aveva una storia di cancro al momento del primo trattamento con RAI: età media 49 anni, sesso femminile 78%, malattia di Graves 93.7%, **durata massima del follow-up 68 anni**.

L'**attività media totale di radioiodio** somministrata era di 375 MBq (10 mCi) per i pazienti con malattia di Graves e di 653 MBq (17.6 mCi) per i pazienti con gozzo nodulare tossico. La **dose media assorbita** dai diversi organi variava tra:

- 20-99 mGy (colon/retto, ovaie, utero, prostata, vescica, sistema nervoso centrale);
- 100-400 mGy (pancreas, reni, fegato, stomaco, mammella, polmone, mucosa orale e midollo);
- 1.6 Gy (esofago);
- 130 Gy (tiroide).

È stata osservata una **correlazione positiva** statisticamente significativa **tra la dose assorbita e rischio di morte per cancro**:

- per una dose assorbita di 100 mGy alla mammella (corrispondente a un'attività somministrata di 266 MBq = 7.2 mCi) **+ 12% per il tumore della mammella**;
- per una dose assorbita di 100 mGy allo stomaco (corrispondente a un'attività somministrata di 243 MBq = 6.6 mCi), **+ 6% per tutti i tumori solidi** (che si riduce a + 5% se si esclude il tumore della mammella).

Il **rischio di mortalità per carcinoma tiroideo** (valutato a una dose assorbita alla tiroide di 100 Gy) **non è aumentato**, presumibilmente in considerazione dell'effetto citocida indotto dalle alte dosi assorbite dalla tiroide. Peraltro, va tenuto presente che questo studio era mirato alla valutazione della mortalità, rara nel carcinoma tiroideo.

Combinando i risultati osservati con i tassi di mortalità oncologica attesi negli Stati Uniti nella popolazione generale, gli autori stimano un possibile eccesso di 13 casi di mortalità per tumori solidi (di cui 3 casi per carcinoma mammario) ogni 1000 pazienti (80% donne) trattati all'età di 40 anni con una dose assorbita di 100 mGy allo stomaco o alla mammella.

Gli autori concludono che in un *follow-up* a lungo termine il **rischio relativo di morte per tumori solidi**, incluso il carcinoma della mammella, **aumenta modestamente con l'aumentare delle dosi assorbite dai diversi organi nei pazienti trattati con RAI per ipertiroidismo**.



Commenti

I **pregi** di questo studio risiedono nella numerosità della coorte seguita, nella lunghezza del *follow-up* e nell'accuratezza delle stime delle dosi assorbite dai diversi organi.

Tra i **limiti**, il fatto che i risultati non erano stati aggiustati per altri fattori di rischio, quali fumo, obesità, uso di alcoolici, malattie concomitanti.

In conclusione, la scelta del tipo di trattamento nel paziente ipertiroideo deve tenere conto del bilancio tra rischi e benefici attesi per ogni opzione di trattamento (1). Ulteriori studi saranno necessari per valutare rischi e vantaggi a lungo termine del RAI nell'ipertiroidismo rispetto alle altre opzioni di trattamento.

Bibliografia

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* [2016, 26: 1343-421](#).
2. Ron E, Doody MM, Becker DV, et al for the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA* [1998, 280: 347-55](#).
3. Ryödi E, Metso S, Jaatinen PJ, et al. Cancer incidence and mortality in patients treated either with RAI or thyroidectomy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 3710-7](#).
4. Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Bouville A, et al. Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Intern Med* [2019, 179: 1034-42](#).