

DTC METASTATICO: MODALITÀ DI PREPARAZIONE PER I-131 NON INFLUENZANO LA SOPRAVVIVENZA

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La somministrazione di radioiodio (RAI) richiede la stimolazione del TSH, che può essere raggiunta con due possibili modalità:

- sospensione di L-T4 per provocare l'aumento del TSH endogeno (Sosp);
- stimolazione esogena con tireotropina alfa ricombinante (rhTSH).

È stato recentemente pubblicato un **lavoro retrospettivo** americano (1) in pazienti con carcinoma tiroideo differenziato (DTC) metastatico, sottoposti a terapia con RAI dopo preparazione secondo due diverse modalità:

- Sosp per almeno 4 settimane prima di RAI;
- rhTSH in due somministrazioni intramuscolari da 0.9 mg in due giorni consecutivi, con RAI entro 24-30 ore.

Lo **scopo** dello studio era quello di confrontare la sopravvivenza dei due gruppi di pazienti.

L'**endpoint** primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS, definita come l'intervallo tra l'ultima terapia con RAI e la progressione della lesione *target* alla TC o alla RM, valutata secondo i criteri RECIST 1.1).

L'**endpoint** secondario era la sopravvivenza globale (OS).

Sono stati valutati **55 pazienti** trattati con RAI dal 1996 al 2017:

- gruppo Sosp: 27 pazienti (49%), di cui 6 (21%) con metastasi polmonari macro-nodulari;
- gruppo rhTSH: 28 pazienti (51%), di cui 14 (52%) con metastasi polmonari macro-nodulari.

Non c'erano differenze statisticamente significative fra i due gruppi per dimensioni tumorali, istotipo, estensione extra-nodale e restanti localizzazioni metastatiche, né per numero medio di terapie effettuate e attività massima cumulativa di radioiodio somministrata.

Il **follow-up** mediano nel gruppo rhTSH era 4.2 anni (*range* 3.3-5.5), quello nel gruppo Sosp era 6.8 anni (*range* 4.2-11.6) (P = 0.002).

PFS e OS erano paragonabili nei due gruppi.

L'analisi multi-variata, aggiustata per età, sesso, lesioni polmonari macro-nodulari, numero di terapie e attività cumulativa somministrata, ha evidenziato:

- rischio più elevato di progressione: associato solo ad età avanzata alla diagnosi;
- rischio più elevato di morte: associato con età avanzata alla diagnosi ed elevate attività cumulative di I-131.

Commento

L'utilizzo del rhTSH per il trattamento dei pazienti con DTC metastatico non è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e dall'*European Medicines Agency* (EMA). Tuttavia, nella pratica clinica l'esperienza con l'uso di rhTSH per l'ablazione del residuo tiroideo ha spinto molti medici ad estenderne l'utilizzo come ausilio alla terapia con RAI anche in pazienti con malattia metastatica, in particolare in presenza di:

- disturbi ipotalamo-ipofisari che precludono l'aumento del TSH endogeno;
- malattie voluminose che producono livelli di ormoni tiroidei che inibiscono la corretta elevazione del TSH;
- comorbilità che controindicano l'ipotiroidismo.

Alcuni studi prospettici e retrospettivi hanno già suggerito che rhTSH possa essere efficace quanto Sosp nella preparazione alla terapia con RAI nel DTC metastatico (2-5). I risultati di questo studio corroborano i dati presenti in letteratura e aggiungono ulteriori dati che possono essere utili per dirimere la controversia sull'uso del rhTSH in questi pazienti. La *clearance* renale del RAI è infatti maggiore dopo stimolazione esogena a causa della funzionalità renale preservata in condizioni di eutiroidismo. Questo si traduce in minore esposizione alle radiazioni dei tessuti extra-tiroidei come sangue e midollo osseo, ma anche in tempo di residenza inferiore di ¹³¹I nelle lesioni tumorali.

Le maggiori **limitazioni** dello studio sono il numero di pazienti e la mancanza di *follow-up* a lungo termine. Paragonando l'esito dopo RAI in pazienti metastatici, un importante fattore confondente è che la mancanza di differenza tra i pazienti preparati con rhTSH e quelli sottoposti a Sosp potrebbe dipendere da trattamenti ugualmente inefficaci e con basso tasso di remissioni complete. La relativa efficacia delle due modalità di preparazioni dovrebbe essere inoltre valutata non solo in termini di efficacia, ma anche di sicurezza ed effetti collaterali, aspetto non considerato in questo studio. La qualità di vita è migliore nei pazienti preparati con



rhTSH, ma sono state riportate serie complicanze neurologiche in pazienti con metastasi cerebrali e/o vertebrali e insufficienza respiratoria in pazienti con metastasi polmonari. È stato suggerito che il meccanismo responsabile della reazione tissutale acuta dopo stimolo con rhTSH sia un effetto vascolare seguito da edema.

Il maggior **punto di forza** dello studio è l'aggiunta di ulteriori dati a supporto dell'efficacia del rhTSH nella preparazione dei pazienti con DTC metastatico da sottoporre a RAI. Sono tuttavia necessari studi controllati randomizzati prospettici per confermare l'efficacia e la relativa sicurezza del RAI dopo preparazione con rhTSH con attività di I-131 empiriche o calcolate su base dosimetrica e per definire la copertura steroidea ottimale in pazienti con elevato carico tumorale e/o metastasi cerebrali o spinali.

Bibliografia

1. Gomes-Lima CJ, Chittimoju S, Wehbeh L, et al. Metastatic differentiated thyroid cancer survival is unaffected by mode of preparation for ¹³¹I administration. J Endocr Soc [2022, 6: bvac032](#).
2. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, et al. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging [2003, 30: 1077-86](#).
3. Tala H, Robbins R, Fagin JA, et al. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. J Clin Endocrinol Metab [2011, 96: 2105-11](#).
4. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. Thyroid [2012, 22: 310-7](#).
5. Campopiano MC, Podestà D, Bianchi F, et al. No difference in the outcome of metastatic thyroid cancer patients when using recombinant or endogenous TSH. Eur J Endocrinol [2020, 183: 411-7](#).