

**CARCINOMA
DIFFERENZIATO
DELLA TIROIDE:
DALLA DIAGNOSI
AL FOLLOW-UP**

Le questioni aperte,
le risposte possibili



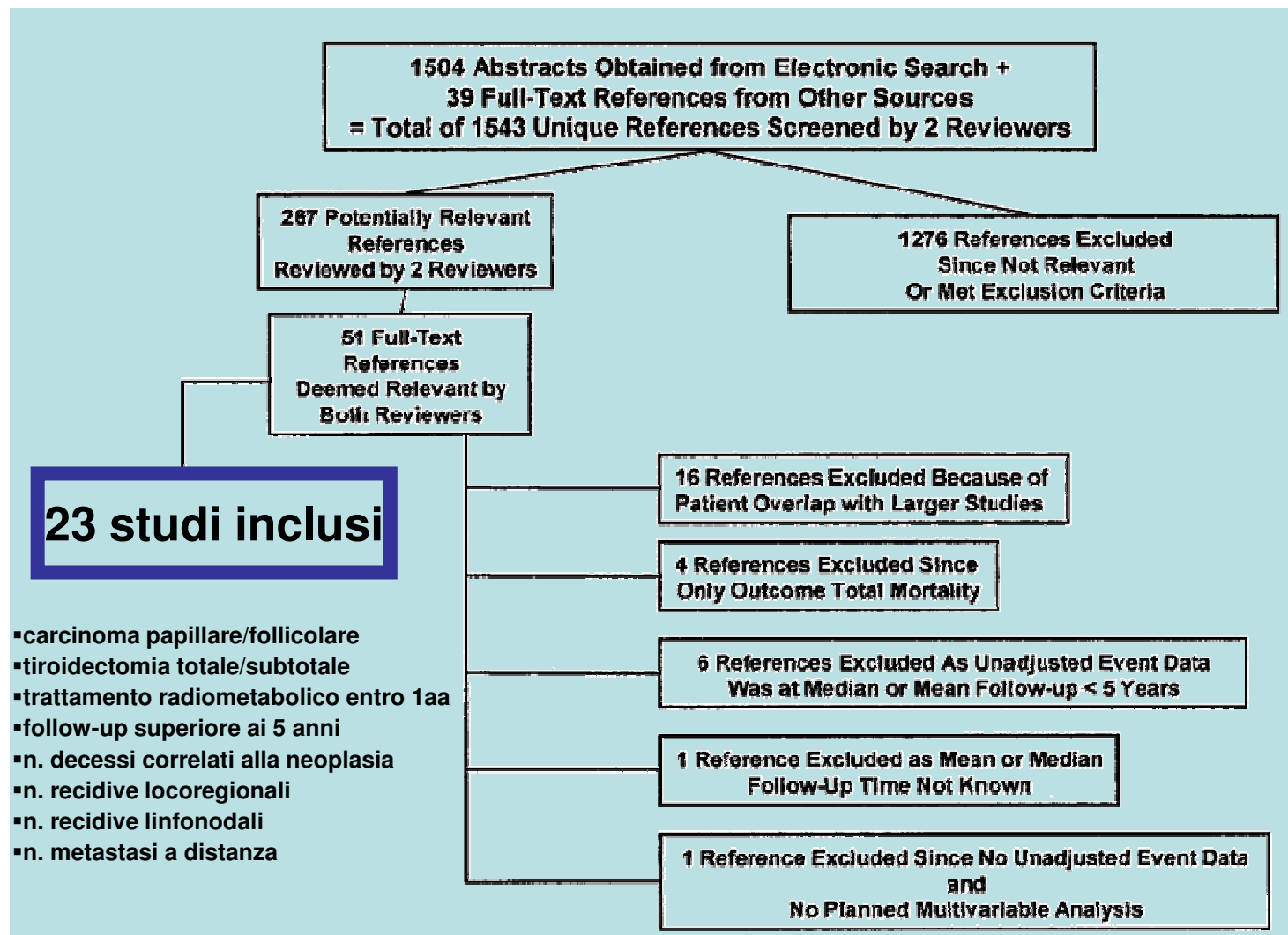
Pablo Picasso, Il Sogno, 1932

Ablazione con 131-I: quando e come?

Dott.ssa Erica Solaroli

**U.O. di Endocrinologia
Ospedale Maggiore-Bellaria**

Revisione sistematica e meta-analisi. Efficacia della ablazione con I131 nel carcinoma differenziato della tiroide



Terapia radiometabolica vs mortalità per neoplasia

Study	n	Histology	Median follow-up (yr)	Event rate (%)	Independent variables in the model	Effectiveness of radioiodine ablation for thyroid cancer-related mortality ^a
Ohio State (10)	1510 ^b	P, F	16.6	N/A	Age, gender, surgical extent, tumor characteristics, time to treatment	P < 0.0001
UCSF (24) ^c	187	P, F, H	10.6	7	Surgical extent, external radiotherapy, immunotherapy, chemotherapy	NS
Hong Kong (F) (60) ^d	135	F	10.8	1.9	Age, gender, surgical extent, tumor characteristics	NS
Hong Kong (P) (12) ^d	587	P	9.2	1.3	Age, gender, surgical extent, tumor characteristics	NS
Toronto (23)	382	P, F	10.8	7 (P); 15 (F)	Age, surgical extent, tumor characteristics, external radiotherapy	NS
Illinois Registry (42)	2282	P, F	6.5	N/A	Age, gender, tumor characteristics, race, postoperative thyroid hormone	NS

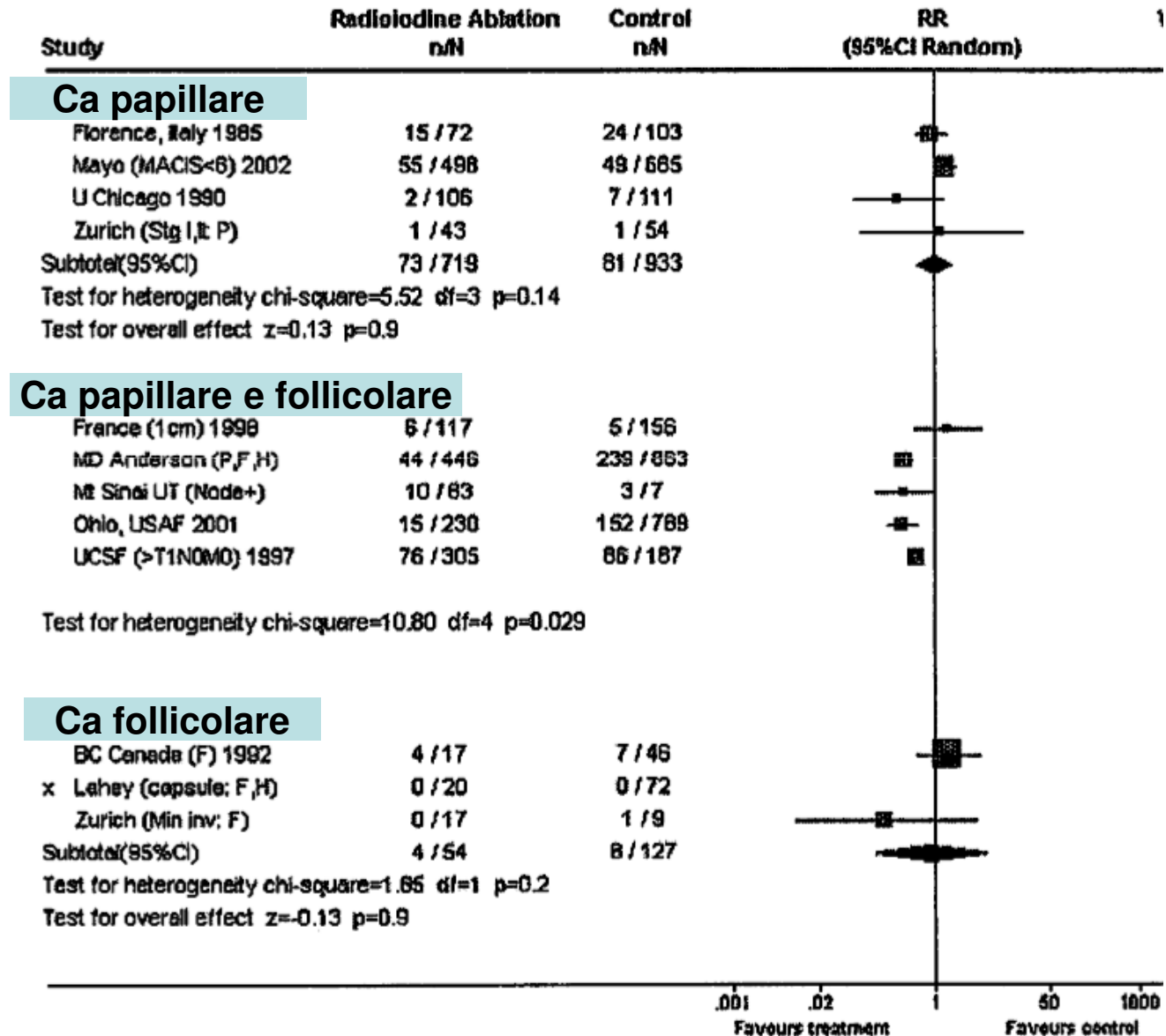
JCEM, 2004; 89: 3668-76

Terapia radiometabolica vs rischio di recidiva

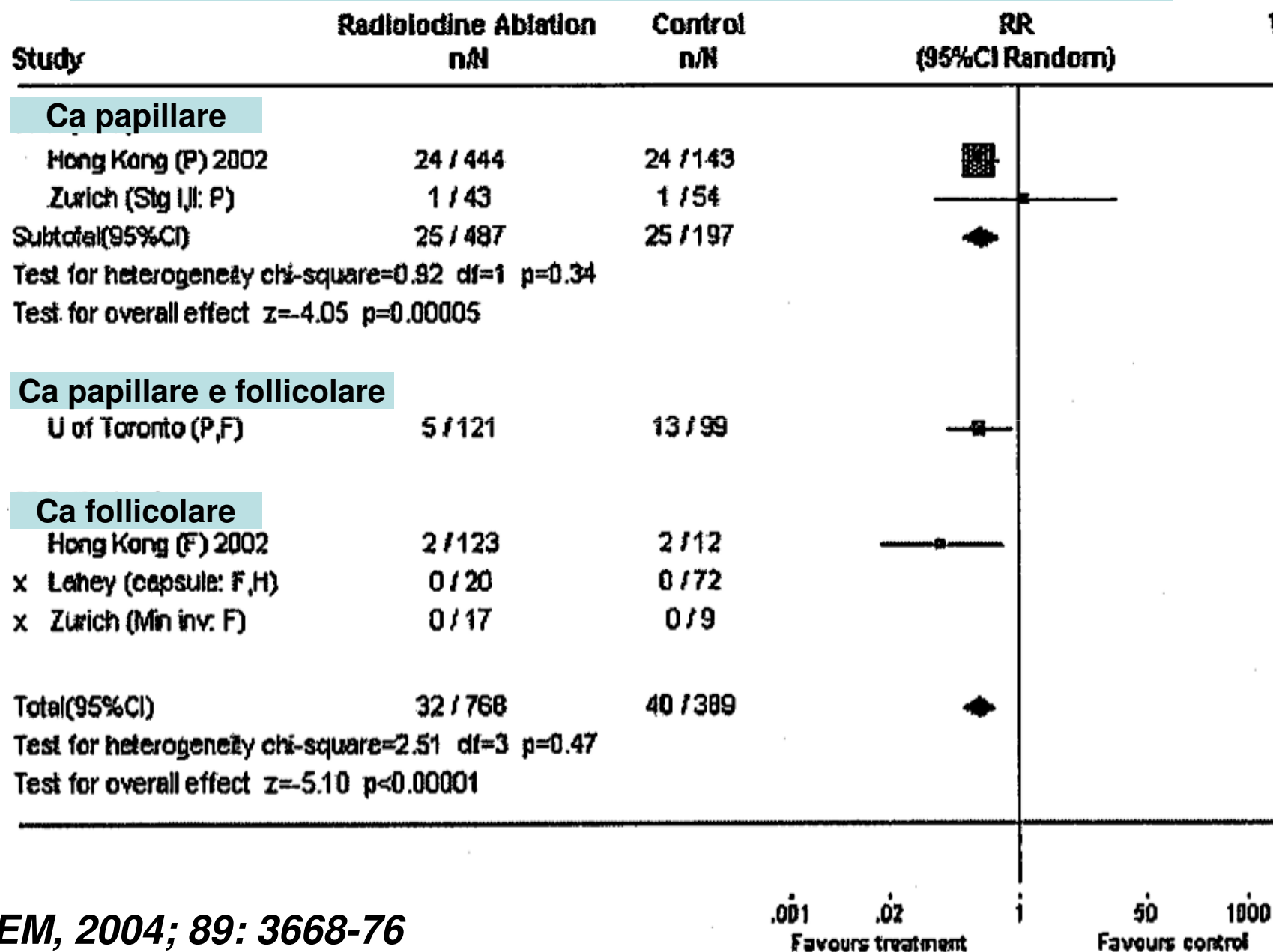
Study	n	Histology	Median follow-up (yr)	Event rate (%)	Independent variables in the model	Effectiveness of radioiodine ablation for any recurrence ^a
Ohio State (10)	1510 ^b	P, F	16.6	23.5	Age, surgical extent, tumor characteristics,	p=0.016
Gunderson/Lutheran (25)	177	P, F, H	7.2	13 (P) 8 (F) 7 (H)	Age, gender, surgical extent, tumor characteristics,	NS
Gustave-Roussy (55)	273	P, F	7.3	3.9	Gender, surgical extent, tumor characteristics external radiation, mode of diagnosis	NS
UCSF (24) ^c	187	P, F, H	10.6	20.5	Surgical extent, external radiotherapy, immunotherapy, chemotherapy	p=0.0001
MD Anderson (57)	1599	P, F, H	11	23	Age, gender, surgical extent, tumor characteristics, external radiotherapy	p<0.001
Mexico (29)	229	P, F	5	15	Age, gender, surgical extent, tumor characteristics, benign thyroid disease, thyroid hormone suppression	NS

JCEM, 2004; 89: 3668-76

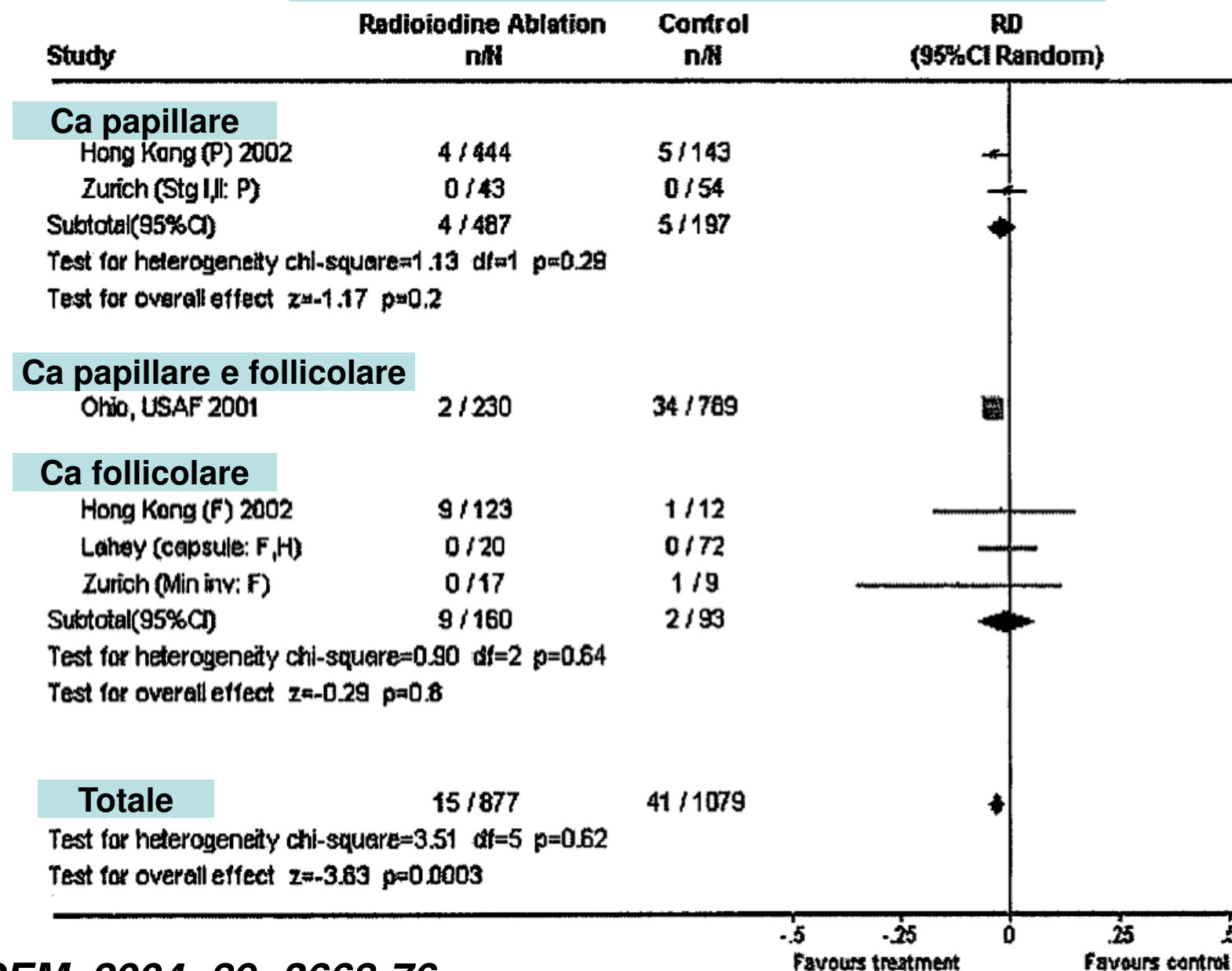
Ablazione vs rischio di recidiva



Ablazione vs rischio di recidiva loco-regionale



Ablazione vs rischio di metastasi



Ablazione

la prima somministrazione di ^{131}I a pazienti con carcinoma differenziato della tiroide con l'obiettivo di distruggere il tessuto tiroideo normale

Trattamento

la somministrazione di ^{131}I in presenza di metastasi di carcinoma tiroideo differenziato

Obiettivi della ablazione

- **eliminare residui di tessuto tiroideo**
- **facilitare il follow-up**
- **trattare microscopici foci neoplastici**
- **ridurre la percentuale di recidive**
- **aumentare la sopravvivenza**
- **eseguire un total body diagnostico**

European Consensus del 2006

Stadio	Rischio	Raccomandazioni
Rischio molto basso	tiroidectomia totale istotipo favorevole lesione unica <1 cm N0, M0, no invasione estratiroidea	no
Rischio basso	tutti i pazienti che non sono a rischio molto basso o a rischio alto	no consenso
Rischio alto	metastasi a distanza metastasi linfonodali asportazione incompleta estensione extra capsulare	ablazione con 100 mCi (3.7 GBq) in sospensione

Probable indication (use high or low activity (3.7 or 1.1 GBq (100 or 30 mCi)))

Less than total thyroidectomy or
No lymph node dissection or
Age < 18 years or
T1 > 1 cm and T2, N0 M0

Or unfavorable histology:

Papillary: tall-cell, columnar-cell, diffuse sclerosing

Follicular: widely invasive or poorly differentiated

Linee guida ATA del 2006

Stadio	Rischio	Raccomandazioni
I	età < 45 anni: qualsiasi T e N con M0 età > 45 anni: T1, N0, M0	neoplasia multifocale, metastasi linfonodali, invasione extra tiroidea o vascolare, istotipo aggressivo
II	età < 45 anni: qualsiasi T e N con M1 età > 45 anni: T2, N0, M0	in tutti i pz di età < 45 anni nella maggior parte dei pz di età > 45 anni
III	età > 45 anni: T3, N0, M0; T1, N1a, M0; T2, N1a, M0; T3, N1a, M0	tutti
IV	età > 45 anni: T4, N0, M0; T4a, N1a, M0; T1, N1b, M0; T2, N1b, M0; T3 N1b, M0, T4a, N1b, Mo; T4b, N, M0, T, N, M1	tutti

**... l'efficacia del trattamento richiede
una adeguata stimolazione del TSH**

**livelli di TSH ≥ 30 mU/L sembrano
aumentare l'espressione del NIS e
ottimizzare la captazione dello iodio**

Metodi di preparazione disponibili

Ipotiroidismo

**sospensione di LT4
per 4-5 settimane con
eventuale assunzione
di T3 fino a due
settimane prima del
trattamento**

rhTSH

**somministrazione di
0.9 mg di rhTSH i.m
nei due giorni
antecedenti la
somministrazione del
radioiodio**

Eur J Endocrinol 2006; 154: 787-803



2007 in USA

Approvazione FDA

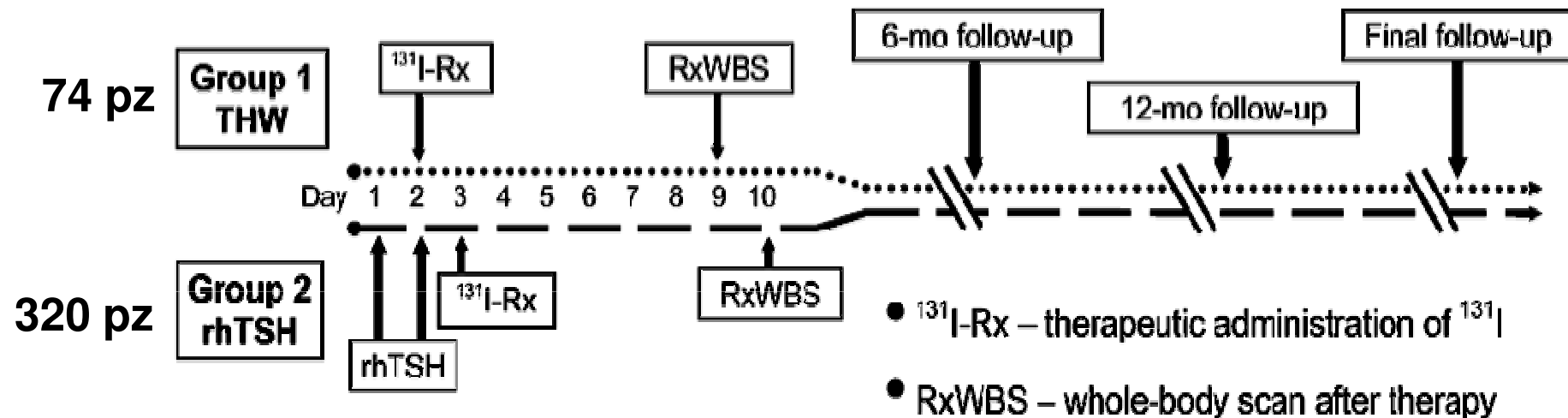
- nella tiroidectomia totale o subtotale
- nel carcinoma ben differenziato
- no se evidenza di metastasi

2005 in Europa

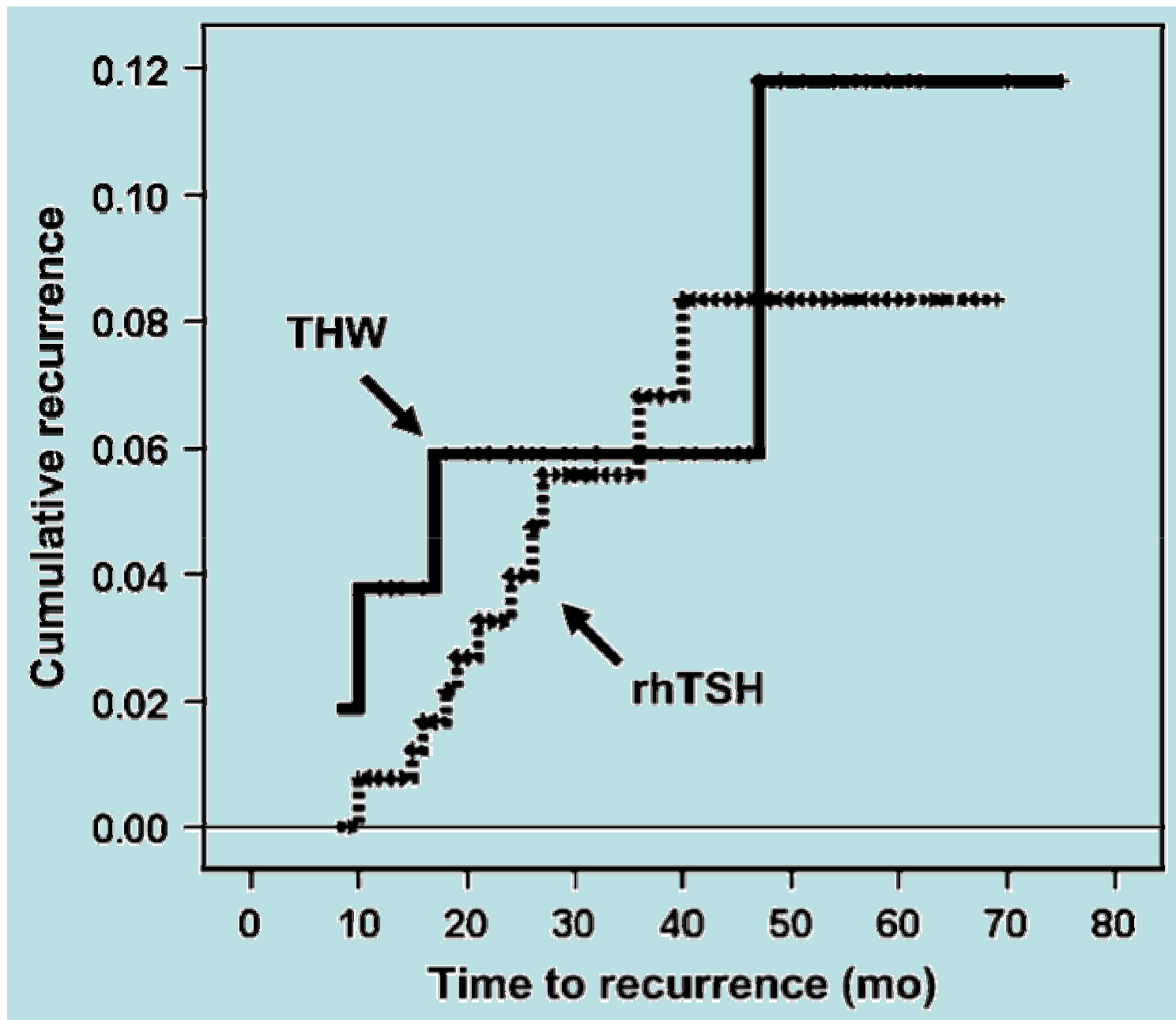
Approvazione EMEA

- pazienti a basso rischio
- con 100 mCi

Ablazione con rhTSH *versus* ablazione dopo sospensione



- arruolamento dal 1997 al 2005
- ablazione con 75-100 mCi
- trattamento con 100-150 mCi (*in presenza di metastasi latero-cervicali*)
- trattamento con 150 mCi (*in presenza di metastasi a distanza*)



Journal Nucl Med 2008; 49: 764-770

	captazione assente dopo 48 h	captazione 0%- 0.1% dopo 48 h	captazione >0.1% dopo 48 h	p
THW (70 pz)	76.0% (54 pz)	14.1% (10 pz)	9.9% (7 pz)	0.35
rhTSH (220 pz)	82.7% (182 pz)	11.8% (26 pz)	5.5% (12 pz)	
Totale (291 pz)	81.1% (236 pz)	12.4% (36 pz)	6.6% (19 pz)	

captazione in loggia tiroidea inferiore a 0.1%

**90.1% dei pz in THW valutati
con WBS dopo 1 anno
risultavano ablati**

**94.5% dei pz in rhTSH valutati
con WBS dopo 1 anno
risultavano ablati**

Variazioni dei valori di tireoglobulina

	THW	rhTSH	p
TG (ng/mL)in LT4			
dopo 6 mesi			
mediana	1	0.6	0.003
dopo 12-18 mesi			
mediana	0.8	0.6	0.62
TG (ng/mL)stimolata			
dopo 12-18 mesi			
mediana	1	0.8	0.59
TG (ng/mL)in LT4			
a fine follow-up			
mediana	0.6	0.6	0.61

Journal Nucl Med 2008; 49: 764-770

Outcome clinici

Parameter	NCED	Clinical recurrence	Persistent disease	TB uptake Only	P
THW (<i>n</i> = 74)	55.4% (41)	6.8% (5)	32.4% (24)	5.4% (4)	0.021
rhTSH (<i>n</i> = 320)	73.8% (236)	3.8% (12)	19.4% (62)	3.1% (10)	
Total (<i>n</i> = 394)	70.3% (277)	4.3% (17)	21.8% (86)	3.6% (14)	

TB = thyroid bed.

Parameter	NCED	Clinical recurrence	Persistent disease	TB uptake only	<i>P</i>
Excluding distant metastases at diagnosis (M1)					
THW (<i>n</i> = 69)	73% (50)	6% (4)	17% (12)	4% (3)	NS
rhTSH (<i>n</i> = 302)	82% (246)	4% (12)	11% (32)	4% (12)	
Total (<i>n</i> = 394)	80% (296)	4% (16)	12% (44)	4% (15)	
AJCC6 I and II without distant metastases					
THW (<i>n</i> = 49)	78% (38)	2% (1)	16% (8)	4% (2)	NS
rhTSH (<i>n</i> = 195)	84% (163)	2% (4)	11% (22)	3% (6)	
Total (<i>n</i> = 244)	82% (201)	2% (5)	12% (30)	3% (8)	

TB = thyroid bed; NS = not statistically significant.

Journal Nucl Med 2008; 49: 764-770

Conclusioni

I dati di questo studio retrospettivo confermano quelli dei lavori precedenti

- nessuna differenza nella percentuale di recidive a breve termine
- uguale la captazione in loggia tiroidea
- non differenze nei valori di tireoglobulina dopo 12-18 mesi
- minore esposizione allo iodio radioattivo
- migliore qualità di vita

Revisione della letteratura. Ablazione con alte dosi vs basse dosi

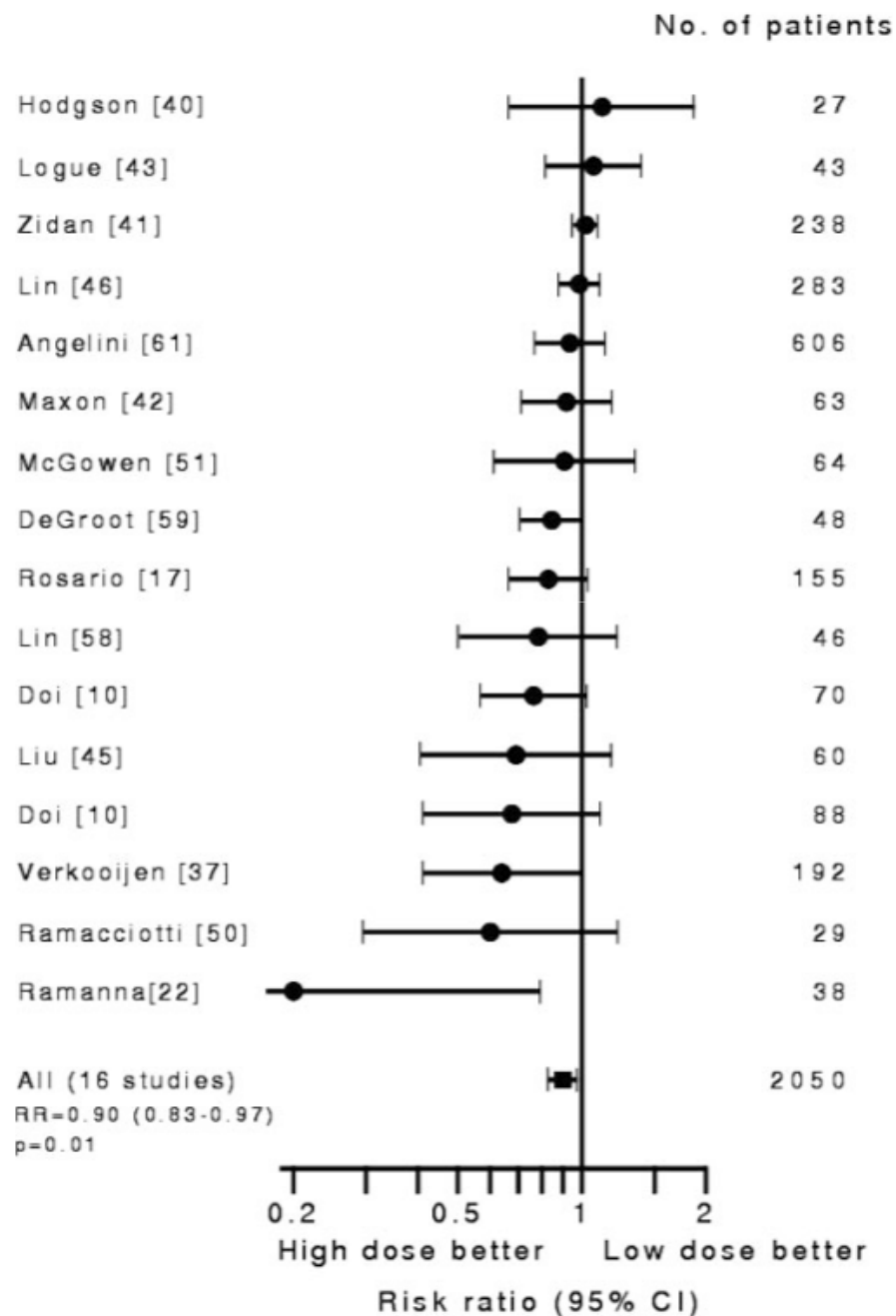
1966 → 2006

valutati 809 abstracts



estratti 95 lavori

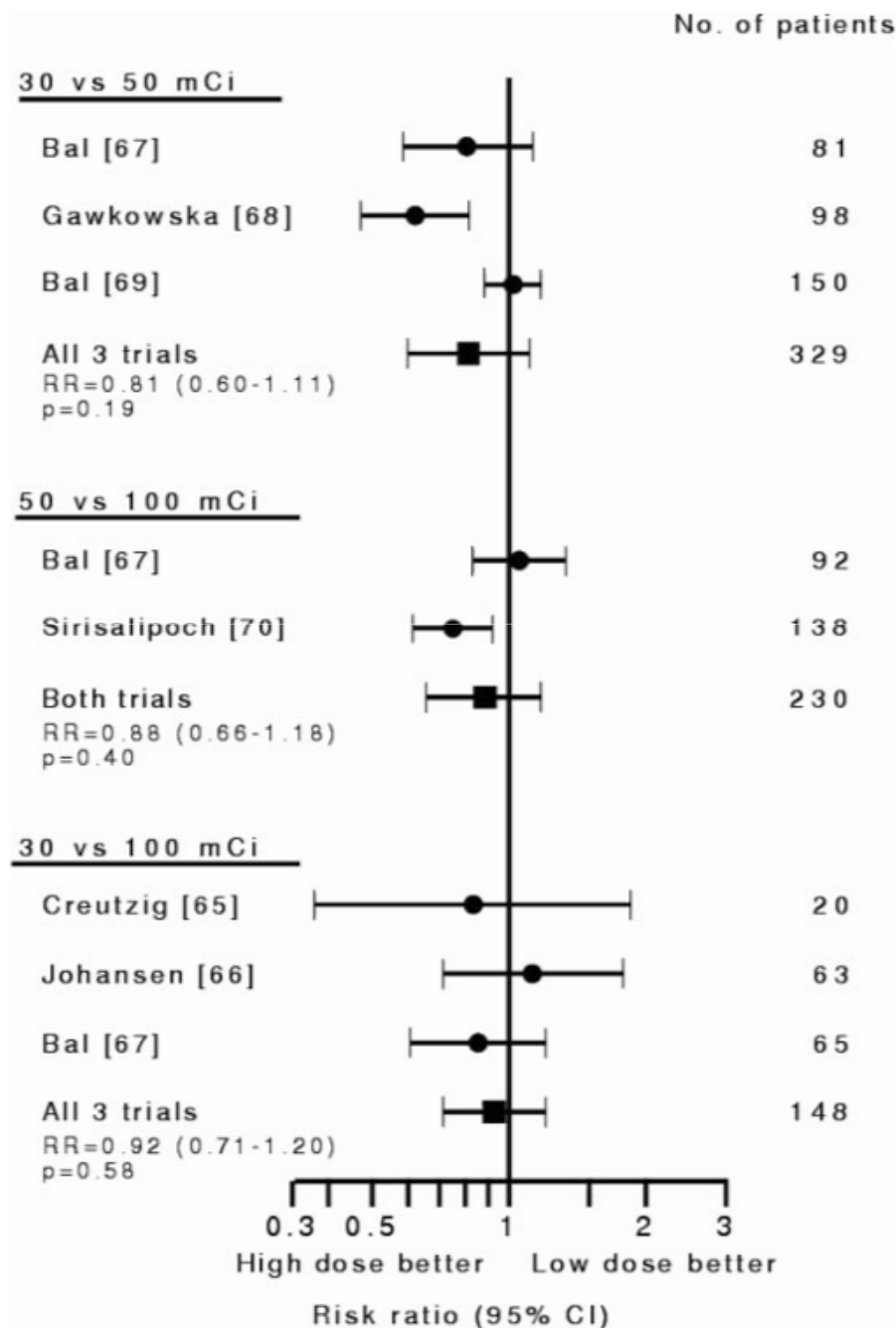
rilevare la percentuale di ablazione



16 studi osservazionali

**In ogni gruppo di pazienti
sono confrontate alte e
basse dosi**

JCEM, 2007; 92(1):28-38



studi randomizzati

JCEM, 2007; 92(1):28-38

Conclusioni

- I dati emersi dal confronto tra questi studi retrospettivi sembrano a favore della ablazione con alte dosi (percentuali di successo variabili dall'80% al 90%)
- Il limite di questi studi è rappresentato dal numero di pazienti ablati con 30 mCi

**Aspettiamo i risultati di grandi studi randomizzati
per definire
se basse dosi possono essere usate al posto delle alte dosi**