

RADIOIODIOABLAZIONE E CARCINOMA TIROIDEO: LESS IS (FREQUENTLY) BETTER!

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Introduzione

La terapia ablativa con radioiodio (^{131}I) viene eseguita nei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (DTC) per eliminare il tessuto tiroideo residuo dopo tiroidectomia e per ottenere, quindi, livelli indosabili di tireoglobulina (Tg) circolante. Lo studio scintigrafico post-trattamento rappresenta il metodo più sensibile per identificare eventuali foci di malattia persistente o di metastasi misconosciute (presenti in circa il 3% dei pazienti a basso-rischio) a patto che il residuo chirurgico sia di modesta entità (cioè con captazione < 1-2%). **[Nota: attualmente, se possibile, è consigliato l'impiego di scansioni tomo-scintigrafiche SPECT/TC, che consentono una accuratezza ancora maggiore nel valutare la pertinenza tiroidea o extra-tiroidea delle aree iodio-captanti].** In queste situazioni il trattamento ablativo è spesso in grado di eradicare definitivamente anche tali foci di malattia residua o metastatica. In relazione alla biologia non-aggressiva e alla prognosi molto favorevole di questa neoplasia, esistono significative **divergenze** in merito alle **indicazioni ad un trattamento ablativo nei pazienti affetti da DTC a basso rischio** (che costituiscono la maggioranza dei pazienti con DTC):

- le raccomandazioni europee (European Thyroid Association–ETA, 2006; European Association of Nuclear Medicine–EANM, 2009) favoriscono l'impiego sistematico della terapia ablativa;
- le linee-guida americane (ATA 2009) ne raccomandano un uso più selettivo.

Negli ultimi anni è stato proposto l'utilizzo di attività sempre inferiori di radioiodio [i.e. 1.1 GBq (30 mCi) e 1.8 GBq (50 mCi) vs. i tradizionali 3.7 GBq (100 mCi)] e di ricorrere alla stimolazione con TSH ricombinante umano (rhTSH) invece di trattare il paziente in corso di ipotiroidismo. L'eterogeneità dei risultati dipende dai criteri di selezione dei pazienti, dalla differente abilità chirurgica e dal criterio di verifica dell'efficacia ablativa: la modifica dei criteri ablativi, con esclusione della scintigrafia diagnostica 6-12 mesi dopo l'ablazione nella maggior parte dei pazienti a basso rischio, ha aumentato le percentuali di ablazione considerata "completa".

Analisi

Recentemente sono stati pubblicati i risultati definitivi di due importanti studi multicentrici, prospettici e randomizzati (**ESTIMABL** e **HiLO**) relativi a:

- efficacia ablativa di basse vs elevate attività di ^{131}I (1.1 vs 3.7 GBq);
- efficacia ablativa dei due diversi metodi di preparazione del paziente (ipotiroidismo vs rhTSH).

Entrambi gli studi sono stati disegnati come trial di equivalenza (o non-inferiorità) a 4 bracci (rhTSH con 1.1. e 3.7 GBq, ipotiroidismo con 1.1. e 3.7 GBq, rispettivamente). Lo studio ESTIMABL ha incluso solo pazienti a basso rischio, mentre nello studio HiLo sono stati arruolati anche pazienti con DTC pT3 e ogni pN (tabella 1).

Tabella 1. Metodologia dei 2 studi		
Studio	ESTIMABL	HiLo
Inclusione	pT1<10 mm, Nx o N1, M0 pT1 11-20 mm, N0, Nx o N1, M0 pT2, N0, M0	pT1-T3 N0, Nx o N1, M0
Criteri per valutazione efficacia ablativa	ecografia negativa rhTSH-Tg < 2 ng/mL WBS negativo (se AbTg presenti)	<ul style="list-style-type: none"> • WBS negativo • rhTSH-Tg < 2 ng/mL

¹Luca Giovannella, ²Renato Cozzi, ³Ettore Seregni

¹Medicina Nucleare e Centro Tiroide, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona (CH)

²SC Endocrinologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

³SS Terapia Radiometabolica ed Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori, Milano

Valutazione dell'efficacia ablativa (era questo l'end-point primario di entrambi gli studi e non l'outcome clinico a lungo termine):

- nello studio ESTIMABL (in accordo con le linee guida ATA 2009) ecografia del collo e dosaggio della tireoglobulina (Tg) stimolata mediante rhTSH;
- nello studio HiLo al dosaggio della Tg stimolata è stato associato lo studio scintigrafico whole body, mentre non è stato considerato l'esame ecografico.

Nei due studi non è risultata significativamente diversa l'efficacia ablativa dei trattamenti con basse e alte attività di ^{131}I e della preparazione mediante ipotiroidismo e rhTSH (tabella 2).

Tabella 2. Efficacia ablativa				
Attività ^{131}I	1.1 GBq		3.7 GBq	
Preparazione	ipotiroidismo	rhTSH	ipotiroidismo	rhTSH
ESTIMABL	150/162 (93%)	151/168 (90%)	154/164 (94%)	145/156 (93%)
HiLo	91/106 (85.6%)	91/108 (84.3%)	92/105 (87.6%)	92/102 (90.2%)

Discussione

Le conclusioni convergenti di entrambi gli studi rivestono un rilevante significato clinico con possibili importanti **ricadute** anche **dal punto di vista organizzativo-gestionale**.

1. La possibilità di utilizzare basse attività di iodio-131 consente pari efficacia clinica, ridotta esposizione dei pazienti, dei loro parenti e della popolazione generale.
2. Anche se gli effetti collaterali (tiroidite e scialoadenite attiniche) sono rari somministrando 3.7 GBq, in questi due studi il tasso di eventi avversi correlati al trattamento non è risultato diverso nei differenti gruppi; minori attività di ^{131}I sono intuitivamente correlate ad un minore rischio di effetti collaterali.
3. L'utilizzo di basse attività di ^{131}I consente la riduzione del periodo di ospedalizzazione, con minor disagio per i pazienti, riduzione dei costi e ottimizzazione delle strutture di terapia radiometabolica.

Tuttavia, va sottolineato che nei due studi l'entità del residuo tiroideo post-chirurgico (valutata scintigraficamente) ed i livelli di Tg in fase pre-ablativa sono risultati mediamente bassi. Questo dato riflette l'esecuzione sistematica di interventi di tiroidectomia totale in centri ad alta specializzazione e, pertanto, **i risultati di questi studi non sono automaticamente trasferibili in un contesto più generale**.

Gli autori inglesi hanno impiegato per la valutazione pre-ablativa del residuo la scintigrafia con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato (Giovanella 2011). Questa procedura, semplice e poco costosa, consente di stratificare le probabilità di ablazione definitiva e quindi di riservare le più elevate attività di radioiodio solo per quei pazienti con voluminoso residuo tiroideo dimostrato scintigraficamente.

Relativamente alla **preparazione dei pazienti**, l'equivalenza fra rhTSH e ipotiroidismo consente di poter operare una scelta fra le due opzioni. Solo in una minoranza di pazienti sono stati osservati sintomi significativi di ipotiroidismo e di breve durata. L'impatto favorevole del rhTSH potrebbe essere sovrastimato, in quanto i pazienti sottoposti a ipotiroidismo iatrogeno potevano essere negativamente influenzati dalla conoscenza "*a priori*" della loro condizione. Per l'aspetto economico, i costi del farmaco rimangono elevati (2000-8000 USD) e la sua somministrazione richiede l'esecuzione di due visite preliminari aggiuntive per la sua somministrazione, che si associano ai relativi costi personali e sociali. Certamente i vantaggi del rhTSH risiedono in una migliore accettazione da parte del paziente e nella possibilità di una più flessibile pianificazione dei trattamenti (di particolare rilievo in centri di medicina nucleare con pochi posti-letto e con elevato turn-over di pazienti). Pertanto, **si raccomanda un'attenta valutazione del rapporto costo/beneficio individuale, gestionale e socio-sanitario** nella scelta della più adeguata metodica di preparazione dei pazienti, evitando generalizzazioni non giustificate sulla base delle evidenze fino ad ora disponibili.

Bibliografia

1. Schlumberger M, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med [2012, 366: 1663-73](#).
2. Mallick U, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med [2012, 366: 1674-85](#).
3. Alexander EK, Larsen PR. Radioiodine for thyroid cancer--is less more? N Engl J Med [2012, 366: 1732-3](#).
4. Giovanella L, Suriano S, Ricci R, et al. Postsurgical thyroid remnant estimation by (^{99m}) Tc-pertechnetate scintigraphy predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma. Head Neck [2011, 33: 552-6](#).