

Utilità e limiti della Medicina Nucleare nel follow-up dei carcinomi differenziati della tiroide



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 215-222

Arturo Chiti, Eva Orunesu*, Marcello Rodari

U.O. Medicina Nucleare Istituto Clinico Humanitas, Rozzano - Milano ; *Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare, Università degli Studi di Milano.

Utility and limits of Nuclear Medicine in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma

Radionuclide therapy using iodine-131 is widely employed in the work-up of differentiated thyroid carcinoma. After a brief introduction on physical and dosimetry characteristics of radioactive iodine, this paper suggests state of the arts protocol for the ablation of thyroid remnants and for the treatment of metastatic disease.

Diagnostic applications of Nuclear Medicine in these tumors are critically evaluated as well, from the use of iodine-131 whole-body scan to 18F-FDG PET and other new diagnostic tools. Finally, a brief description of new radionuclide treatments is reported.

KEY WORDS: Nuclear Medicine, Radioactive iodine, Thyroid carcinoma.

Introduzione

L'utilizzazione dello iodio radioattivo per la terapia delle neoplasie tiroidee risale al 1948, quando fu pubblicato il lavoro di Seidlin ¹ sul trattamento di un paziente ipertiroideo sottoposto a tiroidectomia totale. Da allora è stato dimostrato che anche le lesioni metastatiche da carcinomi differenziati della tiroide possono essere trattate con iodio radioattivo e che la captazione è maggiore in presenza di elevati livelli di TSH. Intorno agli anni '60 è stato dimostrato che il trattamento con iodio-131 può aumentare la sopravvivenza ma è solo negli anni '70 che, grazie ai lavori di Mazzaferri ², si è iniziato l'uso sistematico dell'ablazione post-chirurgica dei residui tiroidei. Oggi lo iodio-131 rappresenta un metodo efficace e sicuro per il trattamento delle neoplasie differenziate della tiroide ³; la sua utilizzazione è considerata una procedura standard nel trattamento di queste neoplasie e le tecniche diagnostiche di Medicina Nucleare vengono uti-

lizzate in maniera sempre più appropriata per ottimizzare l'efficacia del trattamento e minimizzare gli effetti collaterali. Questo articolo illustrerà quanto attiene alla Medicina Nucleare nel trattamento dei tumori differenziati della tiroide.

Caratteristiche fisiche dello iodio-131

Lo iodio-131 ha un tempo di dimezzamento fisico di 8.02 giorni ed è disponibile commercialmente in capsule ed in soluzione acquosa ad alta attività specifica. Dopo l'ingestione viene rapidamente assorbito e quindi la somministrazione endovenosa è riservata ai pazienti con difficoltà di ingestione. Le capsule sono normalmente preferite alla soluzione liquida quando devono essere somministrate attività elevate.

L'effetto citotossico delle radiazioni è legato alla distruzione del DNA che porta la cellula a morte. La maggior parte della radiazione è veicolata dalle particelle beta che vengono fermate per lo più entro 2 mm dal punto di emissione. Questo consente di erogare dosi elevate ai foci tumorali senza significativi danni ai tessuti circostanti. La radiazione gamma rappresenta solo il 10% dell'emissione ma è più penetrante e viene solo in par-

Per la corrispondenza: Dr. Arturo Chiti, U.O. di Medicina Nucleare, Istituto Clinico Humanitas, Via Manzoni 56, 20089 Rozzano (MI) (e-mail: arturo.chiti@humanitas.it).

te assorbita dai tessuti circostanti; questo comporta la necessità di adeguate misure di radioprotezione per l'ambiente.

Nonostante mantengano la capacità di captare lo iodio, le cellule di tumore differenziato della tiroide presentano diversi difetti in questo meccanismo. L'espressione del "sodium-iodide symporter" (NIS), responsabile della captazione dello iodio è sempre ridotta in questi tumori ed in un terzo dei pazienti è assente; l'organificazione è ridotta significativamente, così come la emivita effettiva dello iodio all'interno del tessuto. Nonostante questo nella maggior parte dei pazienti è possibile ottenere un effetto terapeutico significativo somministrando attività adeguate.

In generale, le neoplasie sono caratterizzate da un difetto di organificazione con conseguente bassa iodinazione della tireoglobulina e assenza di sintesi ormonale. D'altro canto i recettori per il TSH sono quasi sempre espressi e questo giustifica che la stimolazione con TSH sia in grado di aumentare la captazione di iodio in tumori che esprimono NIS e di aumentare la produzione di tireoglobulina in tutti i tumori. Inoltre, la stimolazione con TSH è in grado di aumentare la captazione di 18F-fluoro-desossiglucosio (FDG) per studi PET in tumori poco differenziati ⁴⁻⁶.

La eterogenea espressione del NIS giustifica la eterogeneità di captazione di iodio-131 riscontrata nel tessuto tiroideo e nei tumori ⁷. La disomogeneità di distribuzione e la bassa penetrazione delle radiazioni beta emesse dal radionuclide, provocano quindi una disomogenea distribuzione della dose dopo trattamento con iodio-131.

Cenni di dosimetria

Le numerose esperienze degli anni passati hanno consentito di stabilire dei limiti massimi di dose di notevole utilità clinica. Ovviamente sarebbe utile poter ottenere una dosimetria completa sul singolo paziente, ma al momento attuale la dosimetria viene riservata a casi particolari, soprattutto per ragioni legate alla difficoltà di calcolo con le metodiche scintigrafiche e con la raccolta di campioni ematici ⁸. Lo scopo della terapia è quello di erogare la massima dose alle lesioni senza danneggiare il midollo osseo; tuttavia è bene ricordare che allo stato attuale delle conoscenze non è stato dimostrato che l'ottimizzazione della dose con calcoli dosimetrici sia più efficace della somministrazione di attività standard di iodio-131, come avviene nella pratica clinica.

Deve essere sottolineato che lo stato di ipotiroidismo in cui vengono effettuati i trattamenti con iodio-131 provoca una riduzione della clearance renale ed una riduzione della peristalsi colica, che inducono un aumento della dose al corpo intero. Tuttavia, questo aumento della ritenzione di iodio induce un'aumentata disponibilità di iodio per le lesioni neoplastiche, che è sicuramente favorevole per il loro trattamento.

Ablazione del residuo dopo chirurgia

Lo scopo della somministrazione di iodio-131 dopo tiroidectomia totale è di distruggere ogni residuo tiroideo e tumorale, anche microscopico ²⁴. È quindi fondamentale l'esecuzione di una tiroidectomia totale come primo intervento chirurgico, in quanto il re-intervento di totalizzazione tiroidea dopo tiroidectomia sub-totale può avere complicanze significative.

Il trattamento ablativo viene effettuato 4-6 settimane dopo l'intervento chirurgico, per consentire la massima stimolazione ipofisaria, dopo adeguata sospensione della terapia soppressiva o dopo stimolazione con TSH umano ricombinante (rh-TSH). Devono essere evitate prima e dopo l'operazione indagini radiologiche che prevedano l'uso di mezzi di contrasto iodato ed il paziente dovrà evitare l'assunzione di prodotti iodati e seguirà una dieta a basso contenuto iodico prima della terapia e fino ad alcuni giorni dopo il trattamento. Ciò consente di incrementare la iodocaptazione da parte del tessuto tiroideo normale e neoplastico e di raggiungere dosi al bersaglio anche doppie, a parità di attività somministrate. La terapia ablativa con iodio-131 deve essere eseguita in regime di ricovero protetto, in base alla legislazione vigente nel nostro Paese.

In seguito al trattamento il paziente deve essere abbondantemente idratato ed invitato ad urinare di frequente per ridurre l'irradiazione vescicale, nonché sollecitato a stimolare la salivazione con succo di limone o caramelle per ridurre l'esposizione delle ghiandole salivari.

A distanza di 48-72 ore dalla somministrazione di iodio-131 a scopo terapeutico viene eseguita la scintigrafia total-body. Il paziente dopo la dimissione dovrà seguire delle raccomandazioni specifiche per la radioprotezione delle persone con cui può venire in contatto fuori dal ricovero protetto.

Se il trattamento avesse sempre successo e fosse quindi possibile eliminare ogni residuo di tessuto tiroideo, il dosaggio della tireoglobulina sarebbe un marcatore pressoché infallibile di recidiva di malattia, ogni captazione scintigrafica di radioiodio sarebbe indicativa di malattia ed il rischio di recidiva dovrebbe essere praticamente nullo. In realtà vi è grande controversia su questo argomento a causa della mancanza di studi prospettici randomizzati sul tema, che in una patologia a lenta progressione e prognosi favorevole richiedono tempi lunghi, sono difficilmente realizzabili e discutibili dal punto di vista etico.

Vi è evidenza che in carcinomi papillari a basso rischio dopo tiroidectomia radicale la somministrazione di iodio-131 non migliora la prognosi ^{25,26}. In generale, se la tiroidectomia chirurgica è radicale, l'importanza dell'ablazione con radioiodio in pazienti a basso rischio appare in qualche modo ridimensionata. Se invece la tiroidectomia è incompleta oppure il paziente è ad alto rischio (in base a età, istologia ed estensione extratiroidea della malattia)

l'ablazione risulta fondamentale^{27,28}. Mentre in passato lo scopo di tutte le procedure di trattamento era l'ottenimento di una scintigrafia diagnostica negativa, l'evidenza negli ultimi anni della scarsa sensibilità diagnostica di questa procedura ha fatto sì che venisse sostituita dal dosaggio della tireoglobulina dopo stimolo con TSH umano ricombinante, utilizzando un metodo con elevata accuratezza analitica¹⁴³. Robbins e Schlumberger hanno recentemente proposto di non eseguire la terapia post-chirurgica con iodio-131 in carcinomi tiroidei differenziati solitari < 1.5 cm di diametro senza coinvolgimento linfonodale, se viene eseguita una tiroidectomia totale³.

Follow-up dopo chirurgia

Sono state pubblicate diverse linee guida per il follow-up dei pazienti con tumore differenziato della tiroide, redatte dalle maggiori società nazionali ed internazionali. In Italia sono disponibili le "Linee-guida per il trattamento ed il follow-up del carcinoma differenziato della tiroide" redatte congiuntamente dai gruppi di lavoro dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare, della Società Italiana di Endocrinologia e dell'Associazione Italiana di Fisica in Medicina (http://www.aimn.it/publicazioni/LG/LG_ca_tiroide.pdf). È opportuno inoltre citare il protocollo pubblicato dallo European Journal of Endocrinology⁹, finalizzato all'ottenimento di parametri con alto valore predittivo negativo, allo scopo di escludere i soggetti con rischio trascurabile di recidiva da indagini diagnostiche superflue ed identificare quindi i soggetti con rischio di recidiva, meritevoli di follow-up più stretto.

La scelta di un protocollo ideale per il follow-up dei pazienti con neoplasie differenziate della tiroide è stato ed è tuttora un argomento controverso. Nel giugno 2002, a seguito della Consensus Conference tenutasi a San Francisco, CA, è stato proposto un algoritmo per il follow-up di queste neoplasie¹⁰.

Nel marzo 2003 un gruppo di specialisti a livello europeo si sono riuniti a Villejuif, Francia, ed hanno rivisto il protocollo per il follow-up di pazienti affetti da neoplasie differenziate a basso rischio, dove per pazienti a basso rischio si intendono pazienti che non hanno le seguenti caratteristiche: metastasi a distanza; malattia estesa a livello cervicale (pT4); tumori de-differenziati; chirurgia incompleta.

I tre elementi principali del protocollo proposto sono:

1. Il follow-up diagnostico e l'approccio terapeutico si basano sulla presenza o meno di segni di persistenza di malattia nel periodo tra ablazione e successivi 6-12 mesi. Gli indicatori prognostici rilevati dopo il trattamento iniziale passano quindi in secondo piano.
2. L'uso di TSH umano ricombinante viene adottato come "gold standard" per il follow-up diagnostico.
3. Viene considerato superfluo l'uso di scintigrafia total-body con iodio-131 a scopo diagnostico, in quanto non

aggiunge alcuna informazione utile al trattamento di questa popolazione di pazienti, mentre viene evidenziata l'importanza dell'indagine ecografia del collo e del dosaggio della tireoglobulina in pazienti privi di evidenza di malattia nel follow-up fino a 6-12 mesi.

È stato inoltre definito un nuovo algoritmo per il follow-up, i cui elementi principali sono:

1. Tiroidectomia totale e successiva ablazione del residuo con radioiodio.
2. Se viene effettuata l'ablazione con iodio-131, esecuzione di una scintigrafia total-body post-terapeutica.
3. Se tale metodica non evidenzia persistenza di malattia, escludendo quindi le captazioni residue in loggia tiroidea, si procede con follow-up a 3-6 mesi dopo ablazione consistente in dosaggio di TSH, tireoglobulina, anticorpi anti-tireoglobulina, fT3 ed ecografia del collo, il tutto in terapia con levotiroxina.
4. Se non vi è evidenza di malattia a 3-6 mesi, il successivo controllo sarà a 6-12 mesi, in terapia con levotiroxina e dopo somministrazione di rh-TSH, con dosaggio di tireoglobulina ed ecografia del collo. Il risultato di questi esami è decisivo. Infatti:
 - a) se la tireoglobulina è indosabile e non vi sono altre alterazioni, il rischio di recidiva è inferiore allo 0.5%. Si può quindi procedere ad una riduzione della dose di levotiroxina, fino a passare ad una terapia sostitutiva e non soppressiva. Il successivo follow-up consisterà in dosaggi annuali di tireoglobulina in terapia con levotiroxina, esame obiettivo ed eventuale ecografia del collo;
 - b) se la tireoglobulina è dosabile, ma inferiore al cut-off istituzionale con assenza di altre alterazioni, si ripete il dosaggio dopo stimolo con rh-TSH tra 1 e 3 anni dopo, a seconda del livello plasmatico di tireoglobulina a del contesto clinico. Se al controllo successivo vi è una riduzione dei livelli, si procede come al punto 3; se vi è un ulteriore aumento, si procede come al punto 4c. Nel 15-20% dei pazienti la tireoglobulina risulta dosabile dopo stimolazione con rh-TSH. In due terzi di questi pazienti si osserva una successiva riduzione dei livelli di tireoglobulina, fino a raggiungere l'indosabilità. In tal caso i pazienti sono da considerare guariti. Nella maggioranza dei pazienti del rimanente terzo, in cui la tireoglobulina rimane elevata o aumenta ulteriormente, vi è una recidiva di malattia^{11,12} ed è quindi fondamentale valutare l'andamento temporale del dosaggio;
 - c) se la tireoglobulina è dosabile oppure è al di sopra del cut-off istituzionale, si deve provvedere alla sospensione della terapia con levotiroxina ed alla esecuzione di un ciclo di terapia con iodio-131, senza eseguire una scintigrafia prima del trattamento. Nel caso la scintigrafia total-body post-terapia non evidenzia alcuna captazione, è indicata l'esecuzione di indagini di imaging morfologico, quale TAC o RMN, oppure di PET con FDG. Qualora si identifichi un residuo di malattia aggregevole chirurgicamente, è opportuno valutare la possibilità di un intervento.L'algoritmo proposto non prevede quindi l'uso di scintigrafia total-body diagnostica con iodio-131, a causa del-

la scarsa accuratezza diagnostica della scintigrafia eseguita con basse attività di radioiodio.

Il presupposto fondamentale per l'uso dell'algoritmo proposto è che venga adottato soltanto per pazienti classificati a "basso rischio", cioè senza metastasi a distanza, malattia estesa a livello cervicale (pT4) o istotipi scarsamente differenziati. I pazienti devono inoltre essere stati trattati con tiroidectomia totale e terapia ablativa con iodio-131, con l'eventuale eccezione dei microcarcinomi unifocali, per i quali sono riportati approcci differenti nei diversi Centri.

I pazienti con elevati livelli di anticorpi antitireoglobulina, in cui quindi il dosaggio della tireoglobulina non è affidabile, devono seguire un protocollo specifico che include la scintigrafia con iodio-131, almeno fino alla normalizzazione dei livelli di anticorpi, che avverrà dopo mesi od anni ¹³.

Ruolo della scintigrafia total-body con iodio-131

La scintigrafia deve essere eseguita o dopo adeguata sospensione della terapia soppressiva per 4-6 settimane, secondo modalità variabili nei diversi centri, o dopo stimolazione con rh-TSH. Lo schema più in uso prevede la sospensione di levotiroxina per 6 settimane, l'assunzione di tri-iodio-tironina per 4 settimane, senza alcuna terapia nelle ultime 2 settimane. La scintigrafia viene eseguita a distanza di 48-72 ore dalla somministrazione di 70-200 MBq di iodio-131.

Come già detto sopra, vista la captazione generalmente bassa di residui tiroidei, la scintigrafia total body eseguita a seguito di somministrazione di attività terapeutiche di iodio-131 è più sensibile di quella eseguita con basse attività, sia che questa venga eseguita prima dell'ablazione che diversi mesi dopo. Diversi studi hanno dimostrato che la scintigrafia total-body eseguita con attività diagnostica alcuni mesi dopo l'ablazione risulta negativa nella maggioranza dei pazienti e non vengono rilevate captazioni al di fuori della loggia tiroidea nei pazienti con tireoglobulina indosabile dopo stimolazione con rh-TSH ^{10,14-21}. Quindi è ritenuta superflua l'effettuazione di scintigrafia diagnostica se il paziente a basso rischio presenta tireoglobulina plasmatica indosabile e nessuna evidenza clinica di malattia a 6-12 mesi. Nel caso di innalzamento del livello di tireoglobulina viene attualmente preferita l'effettuazione di una scintigrafia solo dopo una dose terapeutica di iodio-131.

Allo stato attuale, circa l'80% dei pazienti con neoplasie a basso rischio presenta livelli indosabili di tireoglobulina dopo stimolo con rh-TSH; in questa popolazione i rari falsi negativi sono dovuti alla presenza di piccole metastasi linfonodali in regione cervicale, al di sotto del limite di risoluzione spaziale della scintigrafia con iodio-131 che è di circa 1.5 cm, che tuttavia possono essere diagnosticati mediante ecografia ad alta risoluzione ^{19-21,23}. Studi prospettici hanno indicato che il rischio

di recidiva in pazienti con tireoglobulina indosabile dopo stimolazione con rh-TSH ed ecografia del collo negativa, è minore dello 0.5% durante i successivi 10 anni ^{16,22}. Le indicazioni attuali della scintigrafia con attività diagnostiche di iodio-131 sono:

1. in caso di tumori con estensione oltre la capsula tiroidea (pT3-pT4), in associazione con ecografia tiroidea, alla prima evidenza di tireoglobulina dosabile, qualora non si proceda immediatamente con dosi terapeutiche di iodio-131 perché vi è il sospetto clinico che la malattia abbia perso la capacità di captare lo iodio-131;
2. quando sia stata eseguita una tiroidectomia sub-totale ed invece vi sarebbe stata indicazione per una tiroidectomia totale, al fine di stabilire la captazione del residuo e l'eventuale indicazione alla radicalizzazione chirurgica con totalizzazione tiroidea prima della terapia con iodio-131.
3. in pazienti in cui il dosaggio degli anticorpi anti-tireoglobulina dimostri livelli tali da rendere il dosaggio della tireoglobulina non più affidabile per il follow-up e sia quindi necessario utilizzare altri parametri per la valutazione dello stato di malattia.

Terapia della recidive locali

Recidive linfonodali si osservano nel 15-20% di tutti i pazienti con carcinoma tiroideo differenziato. La terapia generalmente considerata di prima scelta è l'asportazione chirurgica, ma piccole metastasi linfonodali di diametro inferiore al centimetro possono essere trattate con iodio-131. Anche per questa procedura l'attività somministrata è solitamente empirica, ma può essere stabilita con calcoli dosimetrici ³. Nel caso di linfadenectomia non radicale è indicato eseguire un ciclo di terapia con iodio-131, proseguendo poi con il follow-up con dosaggio della tireoglobulina dopo stimolazione con rh-TSH ed ecografia del collo.

Qualora si riscontri un innalzamento dei valori di tireoglobulina con indagine negative per la presenza di localizzazioni di malattia, è indicato eseguire un ciclo di terapia con iodio-131 e successiva rivalutazione della tireoglobulina. Se si osserva una riduzione dei livelli di tireoglobulina è necessario continuare il trattamento fino a che il valore del marcatore si riduce al di sotto del cut-off, in quanto si presuppone che la localizzazione non sia visualizzabile con metodiche di imaging ma sia comunque in grado di captare lo iodio-131 e quindi di essere trattata. In caso di mancata riduzione o stabilizzazione dei livelli di tireoglobulina non è naturalmente indicato proseguire il trattamento.

Terapia delle metastasi a distanza

Nonostante la terapia con iodio-131 venga utilizzata da più di 50 anni per la cura delle metastasi a distanza di

neoplasie differenziate della tiroide, la capacità di accumulare radioiodio da parte di tali lesioni è, come detto sopra, generalmente ridotta rispetto al tessuto tiroideo sano. Le più comuni sedi di localizzazioni secondarie sono i polmoni, il rachide e le ossa degli arti. Anche per questa indicazione l'attività di radioiodio può essere scelta empiricamente oppure a seguito di calcoli dosimetrici. Numerosi studi hanno analizzato la risposta del tumore tiroideo metastatico alla terapia con iodio-131, concludendo sostanzialmente che quasi il 50% dei pazienti ha una completa risoluzione della patologia. Fattori predittivi di buona risposta sono la giovane età ed il piccolo volume delle lesioni, specialmente per quanto riguarda i micro-noduli polmonari ²⁹⁻³¹. È stata riportata una remissione totale nel 33% di pazienti con metastasi polmonari e nel 7% di pazienti con metastasi ossee ³. La captazione di FDG alla PET nelle lesioni metastatiche sembra correlare con la resistenza al trattamento con iodio-131 ³³. In tali lesioni non è quindi giustificato un uso ripetuto di alte dosi di iodio-131, a meno che non vi sia una risposta obiettiva alla terapia. È anche da raccomandare prudenza nella valutazione della risposta terapeutica sulla base della captazione scintigrafica post terapeutica, in quanto le lesioni possono essere disomogenee e contenere aree di tessuto scarsamente differenziato refrattario alla terapia con iodio-131, che può essere visualizzato solamente mediante PET con FDG ³⁴.

Trattamenti concomitanti per aumentare la dose al tumore

Diversi tentativi sono stati effettuati per aumentare la percentuale di captazione ed il tempo di permanenza dello iodio-131 nelle cellule di tumore tiroideo differenziato, senza tuttavia che siano stati riportati risultati significativi sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti trattati. Un efficace sintesi della letteratura è stata recentemente riportata da Robbins e Schlumberger ³.

Effetti collaterali della terapia con iodio-131

Gli effetti precoci consistono in nausea, vomito, disturbi gastrointestinali, disturbi del gusto, anosmia, flogosi attinica del tessuto tiroideo; sono usualmente di modesta entità e non richiedono trattamenti specifici nella maggior parte dei casi. Solo la rara evenienza di emorragie intra-lesionali può assumere rilevanza clinica, nel caso in cui il tessuto neoplastico si trovi in prossimità di organi od apparati vitali, quali l'encefalo, il midollo spinale o le vie aeree.

Poiché le ghiandole salivari accumulano fisiologicamente lo iodio, si possono verificare flogosi acute o croniche del tessuto ghiandolare. In alcuni casi si possono determinare danni permanenti alla salivazione con ripercus-

sione significative sulla qualità della vita del paziente, a causa delle conseguenti lesioni a livello della mucosa buccale e faringea, con difficoltà nella masticazione e nella deglutizione.

Tra gli effetti tardivi la cistite attinica è rara ed è prevenibile con abbondanti idratazioni e frequenti minzioni. La riduzione della funzionalità emopoietica raggiunge il nadir dopo 6-8 settimane dalla terapia. Questo effetto è usualmente transitorio e raramente costituisce un problema clinicamente rilevante.

Gli effetti della terapia sulla fertilità maschile sono transitori nella maggior parte dei casi, mentre non si sono riscontrate riduzioni clinicamente significative della fertilità delle donne trattate con iodio-131. Pertanto, se da un lato la terapia è assolutamente controindicata in gravidanza e durante l'allattamento, dall'altro non esistono ragioni fondate per precludere la possibilità di iniziare gravidanze alle donne trattate, trascorso un anno dall'ultima terapia e ristabilito un ottimale equilibrio ormonale tiroideo.

Il principale e più temuto effetto tardivo indesiderato della terapia con iodio-131 è rappresentato dalla possibile induzione di una seconda neoplasia solida o di una leucemia. Tale rischio è tuttavia modesto, di gran lunga inferiore a quello conseguente ad altre modalità terapeutiche anti-neoplastiche ed ampiamente controbilanciato dai benefici del trattamento.

Per una esaustiva trattazione degli effetti collaterali si rimanda ancora al recente lavoro di Robbins e Schlumberger ³.

Ruolo della PET con FDG

Questa metodica può essere utile quando è probabile la presenza di tessuto tumorale tiroideo poco differenziato o de-differenziato, che ha perso quindi la capacità di accumulare iodio.

La PET con FDG ha dimostrato di essere superiore ad altre metodiche medico-nucleari nell'evidenziare localizzazioni di tumori della tiroide, grazie alla migliore risoluzione spaziale, che può arrivare a 4 mm ³⁵⁻³⁸. Già gli studi più precoci hanno evidenziato un'alta sensibilità dello FDG nella localizzazione di focolai di neoplasia, nonostante una specificità sicuramente inferiore alla scintigrafia con iodio-131 ³⁹. Wang et al. hanno valutato retrospettivamente 125 pazienti sia con FDG che con iodio-131. Negli 88 pazienti con tumore metastatico, i reperti si dividevano sostanzialmente in 4 gruppi: solo iodio-131 positivi (23.8%), solo FDG positivi (29.5%), iodio-131 e FDG positivi (37.5%), iodio-131 e FDG negativi (9%). La sopravvivenza è risultata essere inversamente correlata con la positività allo FDG, indipendentemente dalla captazione di iodio-131. Se ne può dedurre che con alta probabilità nello stesso paziente possono coesistere tessuti con diversi gradi di differenziazione. La refrattarietà alla terapia, e quindi la peggiore prognosi potrebbe in questo caso essere evidenziata dal-

la captazione di FDG, indipendentemente dalla concomitante captazione di iodio-131.

Nei casi di elevazione della tireoglobulina plasmatica senza evidenza di captazione alla scintigrafia con iodio-131 è riconosciuta l'indicazione all'uso della PET con FDG³⁹⁻⁴⁵, per localizzare le sedi di persistenza di malattia. L'esecuzione della PET con FDG è consigliata dopo sospensione della terapia soppressiva o somministrazione di rh-TSH, in quanto la stimolazione ipofisaria sembra aumentare la sensibilità della metodica.

Trattamenti sperimentali con radionuclidi diversi dallo iodio-131

In pazienti con malattia refrattaria al trattamento con alte dosi di iodio-131, le opzioni terapeutiche alternative sono scarse. Le metastasi localizzate sono aggredibili mediante asportazione chirurgica o radioterapia esterna. In caso di metastatizzazione diffusa studi sull'efficacia della chemioterapia hanno sinora fornito risultati deludenti^{46, 47}.

Vi sono in letteratura studi eseguiti con diversi peptidi analoghi della somatostatina, caratterizzati da differenti affinità per i diversi sottotipi recettoriali. L'effetto citotossico di queste molecole viene ottenuto mediante la marcatura in vitro con radioisotopi, quali indio-111, ittrio-90 e lutezio-177. Presupposto fondamentale per eseguire queste terapia è la dimostrazione in-vivo di elevata captazione di analoghi peptidi radiomarcati. La dimostrazione della captazione viene effettuata con una scintigrafia che utilizza come radiofarmaco lo stesso peptide utilizzato a scopi terapeutici marcato con un radionuclide per scopi diagnostici. Un esempio tipico è la scintigrafia con octreotide marcato con indio-111 per dimostrare la possibilità di effettuare la terapia con octreotide marcato con ittrio-90.

Il numero di pazienti analizzati in questi trial clinici è complessivamente molto basso, e le attività utilizzate sono estremamente variabili e quindi difficilmente confrontabili⁴⁸⁻⁵⁰. In alcuni pazienti è stata ottenuta una risposta parziale o una stabilizzazione temporanea di malattia. Allo stato attuale questa tipologia di trattamento non pare offrire un'opzione efficace in pazienti che non rispondono alla terapia con radioiodio.

Riassunto

La terapia con radionuclidi utilizzando iodio-131 è ampiamente utilizzata nella terapia del carcinoma differenziato della tiroide.

Dopo una breve introduzione sulle caratteristiche fisiche e dosimetriche dello iodio radioattivo, questo lavoro illustra lo stato dell'arte dei protocolli utilizzati per la ablazione post-chirurgica dei residui tiroidei e per il trattamento della malattia metastatica.

Sono anche criticamente valutate le applicazioni della Medicina Nucleare nella valutazione diagnostica di questi tumori, sia per quanto riguarda la scintigrafia total-body con iodio-131 che le nuove metodiche come la 18F-FDG PET.

Infine è riportata una breve descrizione dei trattamenti con radionuclidi diversi dallo iodio-131 di possibile interesse per le neoplasie differenziate della tiroide.

Bibliografia

- 1) Sedlin S, Oshry E, Yellow AA: *Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 1948; 8:423-25.
- 2) Mazzaferri EL, Young RL: *Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients*. Am J Med, 1981; 70:511-18.
- 3) Robbins RJ, Schlumberger MJ: *The evolving role of 131I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma*. J Nucl Med, 2005; 46:28S-37S.
- 4) Van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, De Vries EG, Dullaart RP, Links TP: *Better yield of (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation*. Thyroid, 2002; 12:381-87.
- 5) Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH: *Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002; 29:641-47.
- 6) Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P: *Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-d-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89:91-95.
- 7) Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, Robbins RJ, Larson SM: *Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3d-id) software*. J Nucl Med, 2004; 45:1366-372.
- 8) Eschmann SM, Reischl G, Bilger K, Kupferschlag J, Thelen MH, Dohmen BM, Besenfelder H, Bares R: *Evaluation of dosimetry of radioiodine therapy in benign and malignant thyroid disorders by means of iodine-124 and PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002; 29:760-67.
- 9) Kendall-Taylor P: *Guidelines for the management of thyroid cancer*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003; 58:400-2.
- 10) Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, 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 monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88:1433-441.
- 11) Baudin E, Do CC, Cailleux AF, Lebouilleux S, Travagli JP, Schlumberger M: *Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88:1107-111.
- 12) Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, 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; 86:4092-97.
- 13) Demers LM, Spencer CA: *Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003; 58:138-40.
- 14) Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez FF, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F, Duntas L, Cohen O, Berg G: *Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice*. Eur J Endocrinol, 2004; 151:539-48.
- 15) 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, 2001; 86:5686-690.
- 16) Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A: *Diagnostic 131I-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, 2002; 87:1499-501.
- 17) Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, Valle G, Frusciante 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*. Eur J Endocrinol, 2003; 148:19-24.
- 18) Mazzaferri EL, Kloos RT: *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, 2002; 87:1490-98.
- 19) Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A: *Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88:3668-73.
- 20) Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D'azzo G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S: *Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases*. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89:3402-407.
- 21) 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.
- 22) Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M: *Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer?* J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85:175-8.
- 23) Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchez FF, Toft A, Wiersinga WM: *Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective*. Eur J Endocrinol, 2004; 150:105-12.
- 24) Mazzaferri EL, Young RL: *Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients*. Am J Med, 1981; 70:511-18.
- 25) Hay ID, McConahey WM, Goellner JR: *Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2, 512 consecutive patients during 1940 through 2000*. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2002; 113:241-60.
- 26) Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC: *Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89:3668-676.
- 27) Mazzaferri EL, Kloos RT: *Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86:1447-63.
- 28) Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID: *The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83:4195-203.
- 29) Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR: *Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma*. J Am Coll Surg, 2003; 197:191-7.
- 30) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francesc 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.
- 31) Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli Me, Busnardo B: *Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables*. J Nucl Med, 1993; 34:1626-631.
- 32) Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, Robbins RJ: *Resistance of [18F]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine*. Thyroid, 2001; 11:1169-175.
- 33) Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh Sd, Akhurst T, Finn RD, Rosai J, Robbins RJ: *[18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131I) whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels*. J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84:2291-302.
- 34) Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, Yeung H, Macapinlac H, Rosai J, Robbins RJ: *Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85:1107-13.
- 35) Uematsu H, Sadato N, Ohtsubo T, Tsuchida T, Nakamura S, Sugimoto K, Waki A, Takahashi N, Yonekura Y, Tsuda G, Saito H, Hayashi N, Yamamoto K, Ishii Y: *Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET versus thallium-201 scintigraphy evaluation of thyroid tumors*. J Nucl Med, 1998; 39:453-59.
- 36) Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, Franckson T, Biersack HJ: *Comparison of 18FDG-PET with 131Iodine and 99mTc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 1997; 7:327-35.
- 37) Lind P, Gallowitsch HJ, Unterweger O, Mikosch P, Starlinger M, Dinges HP: *FDG PET in the Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer. Comparison with Tc-99m Tetrofosmin and I-131 Whole Body Scintigraphy*. Clin Positron Imaging, 1998; 1:237.
- 38) Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert

- W, Hiltermann G, Cremerius U, Biersack HJ: *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study*. Eur J Nucl Med, 1999; 26:1547-552.
- 39) Lind P, Kresnik E, Kumnig G, Gallowitsch HJ, Igerc I, Matschnig S, Gomez I: *18F-FDG-PET in the follow-up of thyroid cancer*. Acta Med Austriaca, 2003; 30:17-21.
- 40) Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ, FDG: *PET of recurrent or metastatic 131I-negative papillary thyroid carcinoma*. J Nucl Med, 2000; 41:1010-15.
- 41) Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Lee DS, Hong SW, Youn YK, Lee MC, Cho BY: *Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan*. J Nucl Med, 1999; 40:986-92.
- 42) Frilling A, Tecklenborg K, Gorges R, Weber F, Clausen M, Broelsch EC: *Preoperative diagnostic value of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine-negative recurrent well-differentiated thyroid carcinoma*. Ann Surg, 2001; 234:804-11.
- 43) Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koesnikov H, Prigent A, Syrota A: *Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy*. J Nucl Med, 2001; 42:1464-69.
- 44) Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, Rosai J, Robbins RJ: *[18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels*. J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84:2291-302.
- 45) Shimaoka K, Schoenfeld DA, Dewys WD, Creech rh, Deconti R: *A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma*. Cancer, 1985; 56:2155-160.
- 46) Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C: *Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy*. Tumori, 1990; 76:480-83.
- 47) Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Krenning EP: *Peptide receptor radionuclide therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma*. J Nucl Med 2005; 46 Suppl 1:107S-14S.
- 48) Gorges R, Kahaly G, Muller-Brand J, Macke H, Roser HW, Bockisch A: *Radionuclide-labeled somatostatin analogues for diagnostic and therapeutic purposes in nonmedullary thyroid cancer*. Thyroid, 2001; 11:647-59.
- 49) Waldherr C, Schumacher T, Pless M, Crazzolara A, Maecke HR, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J: *Radiopeptide transmitted internal irradiation of non-iodophil thyroid cancer and conventionally untreatable medullary thyroid cancer using*. Nucl Med Commun, 2001; 22:673-78.
- 50) Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P: *In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial*. Semin Nucl Med, 2002; 32:148-55.