

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

“FEDERICO II”



FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN IMAGING MOLECOLARE

Coordinatore: Prof. Marco Salvatore

ANNO III

Tesi di Dottorato

Algoritmo dosimetrico nella terapia degli ipertiroidismi

RELATORE

Ch.mo Prof. Arturo Brunetti

DOTTORANDA

Dott. Angela Assunta Venetucci

ANNO ACCADEMICO 2005-2006

INTRODUZIONE

L'utilizzo degli isotopi radioattivi dello iodio ha profondamente modificato negli ultimi anni il trattamento degli stati di ipertiroidismo. La facilità di somministrazione, l'assenza di effetti collaterali importanti e l'ottimo rapporto costo/beneficio, hanno reso il trattamento con radioiodio la più comune forma di terapia negli stati di iperfunzione tiroidea. L'utilizzo di radioisotopi a scopo terapeutico risale al 1940, epoca in cui per la prima volta pazienti affetti da ipertiroidismo furono trattati con radioiodio (^{131}I). Lo ^{131}I viene captato attivamente dalle cellule follicolari della tiroide, causando necrosi cellulare con successiva reazione infiammatoria, distruzione dei follicoli, dismissione in circolo di ormoni tiroidei, con conseguente fibrosi, dopo un intervallo di tempo variabile dal trattamento. Lo scopo della terapia radiometabolica con ^{131}I è rendere il paziente eutiroideo con o senza terapia sostitutiva (1). In particolare la terapia radiometabolica con ^{131}I rappresenta l'opzione terapeutica di prima scelta nel Morbo di Basedow, condizione in cui trova particolare indicazione nei pazienti che manifestano recidiva dopo trattamento con antitiroidei; infatti bisogna tenere presente che questa

evenienza si manifesta in circa 70% dei casi alla sospensione (2). Inoltre è certamente riconosciuta l'indicazione nei pazienti non trattabili con terapia farmacologia (allergia, effetti collaterali o scarsa compliance), o chirurgica (rischio elevato da patologie concomitanti o rifiuto stesso del paziente nel sottoporsi ad un approccio di tipo invasivo). La presenza inoltre di oftalmopatia Basedowiana costituisce una particolare indicazione al trattamento con ^{131}I .

Infatti nei pazienti con M. di Basedow ed oftalmopatia il trattamento con radioiodio determina effetti benefici a lungo termine, molto probabilmente legati alla rimozione degli antigeni che sono in comune tra tiroide e tessuto retroorbitario, e che costituiscono, tra l'altro, la base patogenetica della oftalmopatia Basedowiana. D'altra parte il radioiodio può determinare un peggioramento a breve termine di una preesistente oftalmopatia, ma questo effetto può essere prevenuto dalla concomitante terapia steroidea (3).

La concomitanza di livelli elevati di anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb) ed oftalmopatia costituisce una indicazione al trattamento definitivo dell'ipertiroidismo con radioiodio, con dosi ablativo che garantiscono la completa distruzione del tessuto tiroideo.

Nel gozzo multinodulare tossico, la terapia con ^{131}I rappresenta la terapia di elezione in presenza di ipertiroidismo persistente dopo tiroidectomia parziale.

Lo ^{131}I è captato selettivamente dai noduli iperfunzionanti, riducendone il funzionamento ed il volume, mentre il parenchima extranodulare non viene irradiato in misura rilevante. Pertanto nei pazienti con adenoma tossico, il trattamento con ^{131}I deve essere effettuato nella fase in cui l'adenoma inibisce il parenchima circostante, come evidenziato scintigraficamente. La riduzione del volume ghiandolare e, nel caso dell'adenoma, del nodulo, valutata mediante metodica ecografica rappresenta il parametro più predittivo di una efficace risposta terapeutica al trattamento con ^{131}I (4). E' argomento di discussione se prima del trattamento radiometabolico, l'ipertiroidismo debba essere trattato o meno con antitiroidei (5). E' noto che la terapia radiometabolica può provocare un temporaneo peggioramento della tireotossicosi, probabilmente per il rapido rilascio in circolo di ormoni tiroidei, determinato dal danno da radiazioni delle cellule follicolari tiroidee. Tale effetto può essere prevenuto dalla somministrazione di antitiroidei di sintesi prima della

somministrazione dello ^{131}I , in quanto questi determinano una riduzione degli ormoni tiroidei circolanti e di quelli intratiroidei (6, 7). D'altro lato, è possibile che il pretrattamento con tireostatici determini una riduzione dell'efficacia della terapia con ^{131}I per la riduzione della captazione e dell'emivita biologica del radioalogeno. Ciò potrebbe comportare la necessità di utilizzare attività di ^{131}I più elevate, per ottenere risultati comparabili (8,9).

È dunque consigliabile somministrare lo ^{131}I senza pretrattamento con tireostatici solo nei pazienti con ipertiroidismo subclinico e nei pazienti giovani, non affetti da patologie cardiovascolari e con ipertiroidismo lieve.

In tutti gli altri casi il pretrattamento con antitiroidei è obbligatorio, soprattutto nei pazienti con grave ipertiroidismo, negli anziani e nelle malattie cardiovascolari. Infatti, la terapia con ^{131}I consente di raggiungere una condizione di eutiroidismo solo dopo alcune settimane, per cui nei pazienti a rischio è consigliabile il raggiungimento dell'eutiroidismo mediante la terapia farmacologica.

Nel tentativo di evitare l'insorgenza di ipotiroidismo dopo trattamento con ^{131}I , nei soggetti con noduli tiroidei iperfunzionanti, con TSH dosabile e con una incompleta soppressione del parenchima

extranodulare alla scintigrafia, può essere talora indicata la somministrazione di ormoni tiroidei.

L'obiettivo primario della terapia radiometabolica dell'ipertiroidismo nel gozzo tossico diffuso è rappresentato dal raggiungimento di una guarigione stabile con un'unica dose di ^{131}I in un'alta percentuale di pazienti entro 1-2 mesi. Nel caso in cui sia presente oftalmopatia l'obiettivo della terapia è rappresentato dalla totale ablazione del tessuto tiroideo. Nell'ipertiroidismo da gozzo nodulare tossico l'obiettivo primario della terapia radiometabolica è rappresentato dalla ablazione delle aree autonome, con raggiungimento e mantenimento dell'eutiroidismo. Le aree funzionalmente autonome risultano generalmente più resistenti al trattamento con radioiodio rispetto al morbo di Basedow e richiedono quindi il raggiungimento di dosi assorbite superiori.

In generale la stima della dose assorbita prevede la valutazione della massa del volume bersaglio, mediante metodica ecografica, della captazione massima percentuale, determinata da una serie di misure temporali (sistemi di conteggio a sonda di captazione, sistemi a gammacamera) di attività accumulata nell'organo, distribuite sia durante la fase di accumulo sia durante la fase di eliminazione del

radionuclide dalla regione tiroidea, e dell'emiperiodo effettivo dello ^{131}I a livello del bersaglio ($T_{1/2\text{eff}}$).

Si discute tuttora riguardo all'opportunità di Dose fissa o di Dose calibrata.

Con la prima metodica (110-180MBq ^{131}I) si ottiene il 60% di risultati alla prima somministrazione, ma si deve ripetere una successiva dose per ottenere l' 85% dei risultati.

Con questa strategia sono ignorate tutte le variabili, quali il volume e le dimensioni della ghiandola, la captazione e la gravità della malattia.

Con l'altro metodo si valuta la dose assorbita. Stabilita la quantità in Gy che si vuole somministrare ed il peso presunto della ghiandola, si mettono in rapporto con il valore percentuale di captazione ed il tempo di dimezzamento di una dose somministrata, corretto per un valore di assorbimento tissutale. Si ottiene una quantità di dose presumibilmente ottimale perché è più vicina alla realtà di funzione della ghiandola.

Una delle novità introdotte dalla recente legislazione di radioprotezione del paziente è la necessità di un calcolo dosimetrico personalizzato anche nel campo della radioterapia metabolica; (art. 9, comma 4, del D.L.vo 187/00). Esistono alcuni formalismi e metodiche

di calcolo basate su algoritmi di vario genere con cui si può ottenere la dose al bersaglio e ad eventuali organi critici.

La letteratura offre strumenti alternativi di calcolo dosimetrico, essenzialmente orientati ad un approccio valutativo tridimensionale; impiego di tecniche Montecarlo, uso di algoritmi di convoluzione con kernel puntiformi ed infine impiego di software ad-hoc (3D-ID, MABDOSE, DOSE3D con immagini in multimodalità). In particolare i primi ad approcciare tale metodica sono stati Marinelli et al. (1948), con due set di equazioni considerando le radiazioni penetranti e non (10). Questo modello è stato poi unificato da Loevinger et al (1956), con un unico set di equazioni (11). Successivamente Ellet et al. (1964-65) introducono il Metodo Montecarlo e l'uso sistematico delle frazioni assorbite (12). Attualmente tra gli algoritmi classicamente usati, il metodo più applicato e consolidato è rappresentato dal formalismo -Medical Internal Radiation Dose- MIRD (13).

Il formalismo MIRD è descritto dall'equazione:

$$D = \tilde{A}S$$

in cui \tilde{A} è la cosiddetta attività cumulata (integrale sotto la curva attività-tempo) ed S di Snyder è un fattore che tiene conto di una serie di parametri fisici che dipendono dal tipo di radiazione utilizzata e dalla geometria del sistema. La quantità di dose assorbita nell'unità di tempo nell'organo bersaglio è proporzionale all'attività somministrata. In realtà però, non si tiene conto di un fatto ormai noto e del tutto accettato (14, 15, 16): la diminuzione del volume (massa) della ghiandola durante la terapia radiometabolica. Cioè si utilizza un valore di massa che è quello basale, misurato prima della somministrazione dello ^{131}I , non considerando che questo valore è soggetto ad una diminuzione a volte anche considerevole per effetto del radionuclide.

I presupposti del modello MIRD si basano, in realtà, sulla distinzione in organo sorgente ed organo bersaglio, ad esempio lo ^{131}I va a fissarsi essenzialmente per circa il 30% nella tiroide la quale diventa sia un organo sorgente che un organo bersaglio in quanto oltre ad irraggiare gli altri organi di interesse da un punto di vista radioprotezionistico irraggia anche se stessa (17). Il metodo MIRD però non prende in considerazione la disomogeneità della distribuzione della attività, in quanto considera solo captazioni uniformi nell'organo. Esistono attualmente vari metodi che ne tengono conto, quali il Dose Point

Kernel Convolution, che tiene conto della distribuzione della attività ,
ma non della disomogeneità dei tessuti e degli effetti di bordo (18);
Metodo di Montecarlo individualizzati che partono dalla informazione
morfologica individuale (CT), includono le variazioni di densità e
numero atomico dei tessuti nonché gli effetti di bordo, ma richiedono
notevole sforzo nella implementazione e lunghi tempi di calcolo(19);
e Voxel Dosimetry che non richiede potenze di calcolo particolari, è
relativamente veloce ma è limitata la disponibilità dei fattori S per i
Voxel (20).

SCOPO DELLO STUDIO

Individuare un approccio dosimetrico per stabilire l'efficacia di una dose di radioiodio tra 5,5 e 7,4 MBq/mL, nei pazienti con Morbo di Graves , e di una dose media di radioiodio di 9,45 MBq/mL, nei pazienti con gozzo multinodulare tossico ed Adenoma di Plummer, che impartisce al tessuto tiroideo una dose di radiazione superiore ai 10.000 cGy, tale da ottenere un raggiungimento di una guarigione stabile dell'ipertiroidismo con una singola dose, nella maggior parte dei casi, e bassa incidenza di ipertiroidismo residuo.

MATERIALI E METODI

Nel presente studio sono stati arruolati due gruppi di pazienti, dal 2005 al 2006, per un totale di 161 pazienti (115 femmine, 46 maschi, F/M: 2,5:1, con età media di 55+/-14).

Nel primo gruppo di studio sono stati arruolati 69 pazienti con Morbo di Graves, nel secondo gruppo di studio, 51 pazienti con Morbo di Plummer, 32 pazienti affetti da gozzo multinodulare tossico e 9 pazienti affetti da gozzo multinodulare tossico compressivo.

I criteri di inclusione per il primo gruppo di studio sono stati i seguenti: pazienti con recidiva dopo anti-tiroidei; pazienti con controindicazioni alla terapia con tireostatici (insufficienza epatica) e pazienti che hanno riportato effetti collaterali, quali la leucopenia, dopo trattamento con antitiroidei.

Sono stati esclusi dal presente studio, pazienti con oftalmopatia in fase attiva, con volume tiroideo superiore ai 60 mL, con noduli voluminosi o citologicamente sospetti, gravidanza in atto, ed età inferiore ai 18 anni.

Il secondo gruppo di studio ha compreso i seguenti sottogruppi:

Sottogruppo A: 51 pazienti affetti da Morbo di Plummer: 28 femmine, 23 maschi, F/M=1,2:1; età 63+/-9 anni (37-79), con volume nodulare di 21,5+/-21,4 mL (2,5-116). Del totale dei pazienti, 5 erano in una situazione di ipertiroidismo subclinico, 11 avevano effettuato un pretrattamento con PEI (terapia iniettiva percutanea con etanolo) e due avevano manifestato recidiva dopo PEI.

Sottogruppo B: 32 pazienti (32 femmine, 0 maschi, con età media tra 41 e 80 anni), con gozzo multinodulare tossico.

Sottogruppo C: 9 pazienti (3 femmine, 6 maschi, con età media tra 57 e 80 anni), con gozzo multinodulare tossico compressivo.

Sono stati esclusi pazienti con gravidanza in atto, età inferiore ai 18 anni, condizioni cardiovascolari critiche, pazienti in trattamento con amiodarone e pazienti che presentavano un volume nodulare superiore ai 120 mL.

In merito ai due gruppi di studio, tutti i pazienti con Morbo di Graves in trattamento con antitiroidei, hanno sospeso da 5 giorni (metimazolo) e da 15 giorni (propiltiouracile), mentre i pazienti con gozzo multinodulare tossico ed adenoma di Plummer in trattamento con Metimazolo, hanno sospeso tale terapia 10 giorni prima della somministrazione del radioiodio. Farmaci B-bloccanti sono stati

somministrati all'occorrenza. In tutti pazienti dei due gruppi di studio, è stato calcolato il volume tiroideo ed è stato eseguito un test di uptake tiroideo .

Inoltre la maggior parte dei pazienti è stata sottoposta ad un esame scintigrafico della tiroide pre e post terapia.

Il volume target è stato ottenuto mediante metodica ecografica (Toshiba Ecocee, Toshiba Aplio, con sonda multifrequenza ad alta risoluzione di 6-12 MHz), e calcolato con il metodo dell'ellissoide.

L'uptake della tiroide è stato calcolato con sistema di conteggio a sonda di captazione (Probe Counter ISOMED 2101), con un'attività di 1,85 MBq di ^{131}I , e successive rilevazioni temporali sul collo e sulla coscia a 2, a 6 ed a 24 ore dalla somministrazione della dose traccia di ^{131}I . L'esame scintigrafico della tiroide è stato ottenuto mediante l'utilizzo di sistemi a gammacamera (Infinia Nuclear Medicine Scanner Copyright GE Medical System 2004; Xeleris TM Functional Imaging Processig Copyright GE Medical System 2003).

Nei pazienti del I gruppo di studio il volume tiroideo medio è risultato essere tra 28.8+/-13,6 mL (range 8.8-59mL).

Nel secondo gruppo di studio è risultato di 21,5+/-21,4 m/L per il sottogruppo A; 15,4+/-10,7 m/L per il sottogruppo B; 56,4+/-12,8 m/L per il sottogruppo C.

A 24 ore l'uptake (valore medio % +/- sd) è risultato essere di 43,1+/-12,9 (19,0-89,5) ; 48,5+/-15,4 (26,2-88,1); 56,4+/-12,8 (47,0-76,9); rispettivamente per il sottogruppo A, B, C.

L'approccio dosimetrico nei pazienti del I gruppo di studio si è basato sul volume della tiroide, e sull'uptake a 24 ore, con la seguente formula:

5.5 MBq (100-150 μ Ci)/mL/uptake 24 H x 100). Una dose di 7,4 MBq (>200 μ Ci/ mL/uptake 24 H x 100) è stata utilizzata nei casi in cui era preferibile ottenere un rapido e finale effetto, come nel caso di pazienti con management difficile (patologie concomitanti, ragioni logistiche).

Nel II gruppo di studio la prima approssimazione dosimetrica ha preso in considerazione il volume nodulare e la percentuale di captazione a 24 ore con la seguente formula:

344+/-79 μ Ci/mL/uptake 24H x 100 (150-540) per i pazienti con nodulo tossico ed il volume tiroideo e la percentuale di captazione a

24 ore con la seguente formula: $354 \pm 80 \mu\text{Ci}/\text{mL}/\text{uptake } 24\text{H} \times 100$ (170-550) per i pazienti con gozzo multinodulare tossico.

Valutata la percentuale di captazione massima alla 24^o ora, è stato possibile con questo approccio dosimetrico calcolare la attività di ^{131}I , prepararla e somministrarla ai pazienti dei due gruppi di studio.

Nel gruppo I di studio, la dose media per unità di volume è stata tra $4.3 \pm 1.4 \text{ MBq}$.

Gli antitiroidei sono stati somministrati solo in casi selezionati (ipertiroidismo grave) e comunque non prima di 7 giorni dalla somministrazione di ^{131}I .

I pazienti sono quindi stati sottoposti ad un follow-up medio di 24 ± 14 mesi (range 1-60).

Nel secondo gruppo (di studio) la dose corretta per il volume è stata per il sottogruppo A: $9,3 \pm 2,1 \text{ MBq}/\text{mL}$; per il sottogruppo B: $9,6 \pm 2,2 \text{ MBq}/\text{mL}$; per il sottogruppo C la dose totale è stata di $24,7 \pm 13,2 \text{ MBq}/\text{mL}$.

Il follow-up medio è stato per il sottogruppo A: 23 ± 17 mesi; per il sottogruppo B: 23 ± 14 mesi; per il sottogruppo C: 28 ± 20 mesi.

RISULTATI

Pazienti con Morbo di Graves (I gruppo di studio)

Per quanto riguarda i pazienti con Morbo di Graves, del totale dei pazienti trattati, 53 (76,6%) hanno riportato una risposta terapeutica efficace con una singola dose, 12 pazienti (17,5%) con 2 dosi, ed un paziente (1,5%), con tre dosi, a distanza di 3-12 mesi dal trattamento.

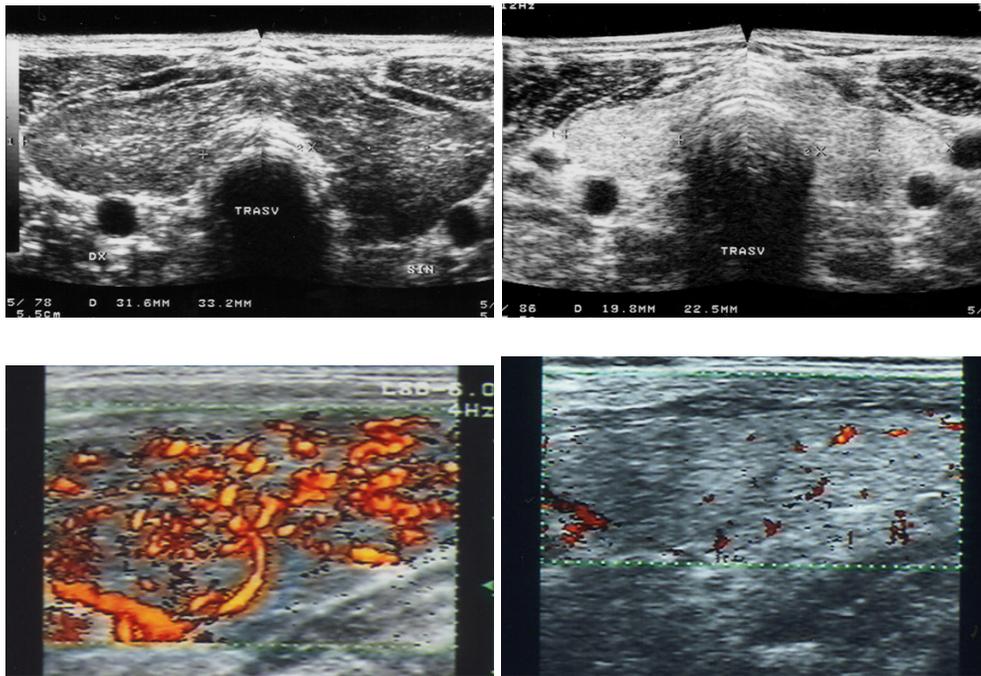
Tre pazienti (4,4%) erano in realtà sotto osservazione dopo la prima somministrazione di ¹³¹I. Nel gruppo trattato con una singola dose, 17 pazienti, sono risultati essere eutiroidei, 29 pazienti in ipotiroidismo, e 7 pazienti in ipertiroidismo subclinico.

Nel gruppo trattato con due dosi, tre pazienti sono risultati essere in eutiroidismo, 8 pazienti in ipotiroidismo, 1 paziente in ipertiroidismo subclinico.

Il paziente trattato con tre dosi è risultato essere in ipertiroidismo.

L'efficacia totale del trattamento è stata quindi dell'84%. La riduzione media del volume della tiroide dopo la terapia è stata del 61+/-19%.

Fig. 1



(a) pre-radioiodio

(b) post-radioiodio

Figura 1; Morbo di Graves.

Tre pazienti hanno riportato un peggioramento della oftalmopatia, in due di questi tale condizione è stata ridotta dopo trattamento con steroidi.

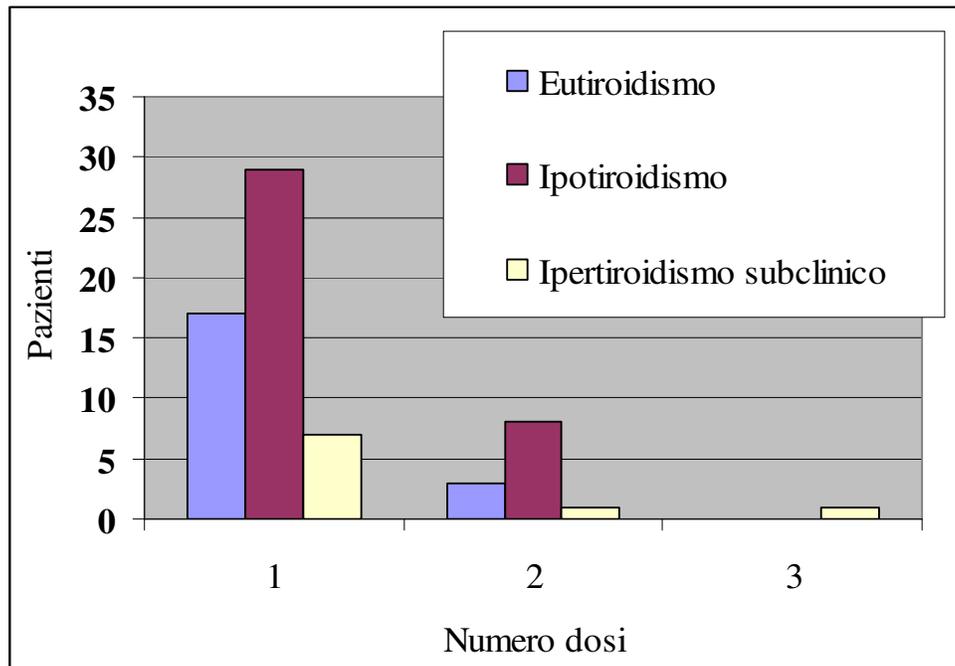


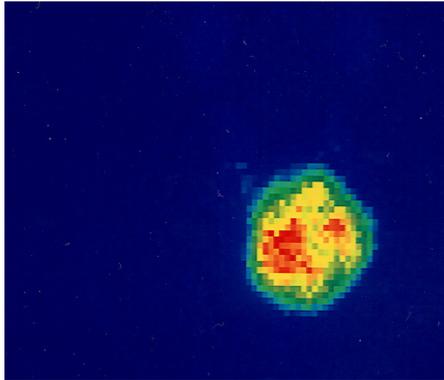
Figura 2; Istogramma riassuntivo dei risultati del primo gruppo di studio relativi alla risposta terapeutica efficace dopo somministrazione di radioiodio.

RISULTATI

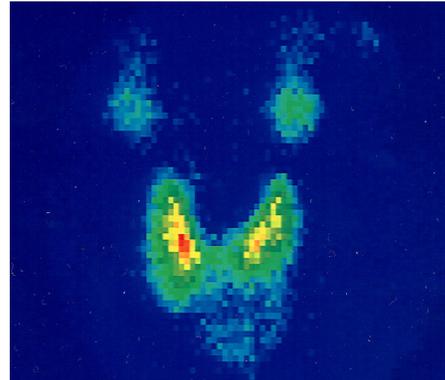
Pazienti con Gozzo multinodulare tossico ed adenoma di Plummer (II gruppo di studio)

Sottogruppo A: alla fine del follow-up 40/51 pazienti (78,4%) sono risultati in eutiroidismo, 9/51 pazienti (17,7%) sono risultati essere in ipotiroidismo (senza auto-anticorpi), e 2/51 pazienti (3,9%) hanno avuto un ipertiroidismo subclinico.

Gli 11 pazienti che avevano effettuato un pretrattamento con PEI, età 63 \pm 11 anni (37-76), presentavano un volume iniziale di 41,9 \pm 35,8mL (18,4-116), il volume post-PEI era di 22,9 \pm 25,3 mL (5,3-88,8). Il volume finale è risultato essere di 8,3 \pm 10,6 mL(0,8-37,5). Pertanto la riduzione del volume dopo terapia è risultata essere di 79 \pm 13% (59-96). Fig. 3,4

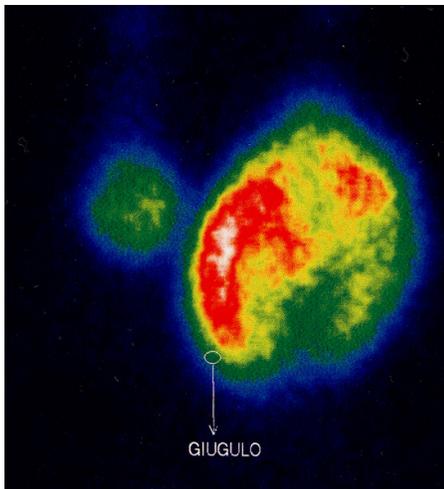


(a) pre-radioiodio: volume nodulare 39 ml

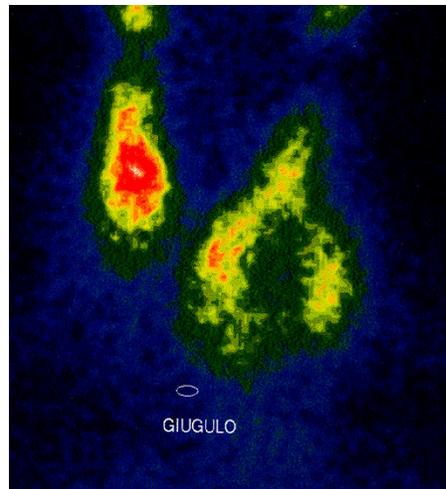


(b) dopo 3 sedute di alcoolizzazione e 555 MBq di radioiodio: volume nodulare 9 ml

Figura 3; terapia combinata: alcoolizzazione e radioiodio



(a) pre-radioiodio: volume nodulare 116 ml



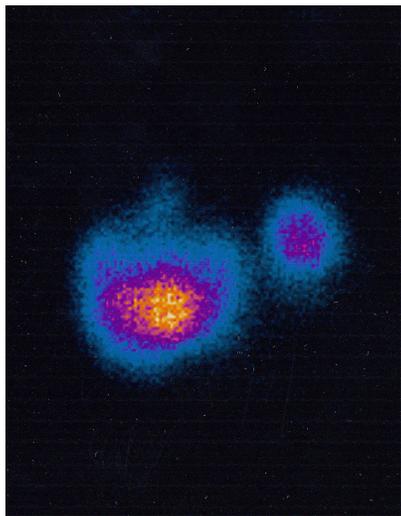
(b) dopo quattro sedute di alcoolizzazione e 1998 MBq di radioiodio: volume nodulare 40.5 ml.

Figura 4; terapia combinata: alcoolizzazione e radioiodio.

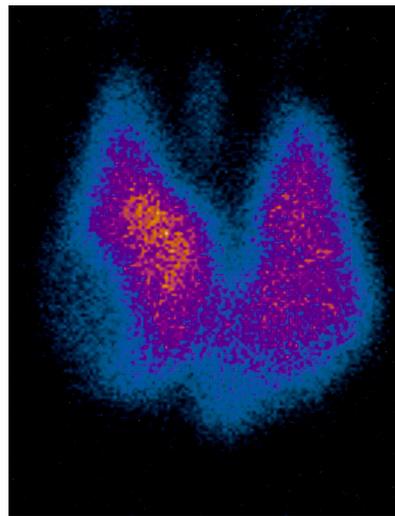
Sottogruppo B: 35/41 pazienti (85,4%) sono risultati eutiroidei, 2/41 pazienti (4,9%) sono stati in ipotiroidismo e 4/41 pazienti (9,7%) hanno riportato un ipertiroidismo subclinico.

Sottogruppo C: 6/9 pazienti (66,7%) sono stati eutiroidei, 3/9 pazienti (33,3%) hanno avuto ipertiroidismo subclinico. Tutti i pazienti hanno mostrato una scomparsa o una riduzione dei sintomi compressivi.

Inoltre, 29 pazienti nel sottogruppo A e 13 nel sottogruppo B, hanno mostrato una riduzione ed/o scomparsa scintigrafica dei noduli caldi o una persistenza dei noduli freddi con un recupero funzionale del tessuto tiroideo extranodulare. Fig. 5-8

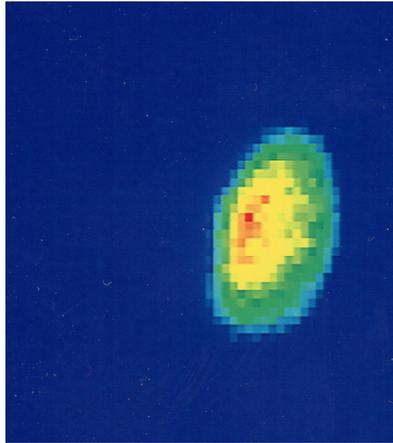


(a) pre-radioiodio

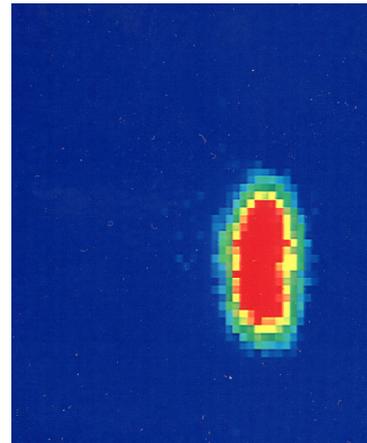


(b) tre mesi dopo terapia con 555 MBq di radioiodio

Figura 5; terapia con radioiodio: gozzo multinodulare tossico.

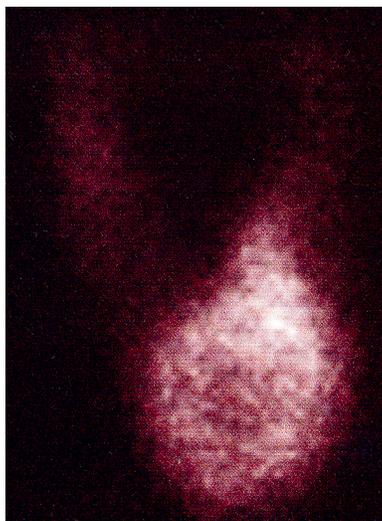


(a) pre-radioiodio: volume nodulare 18.3 ml

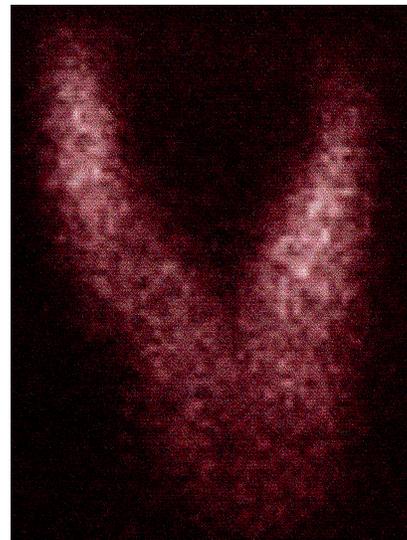


(b) tre mesi dopo 555 MBq di radioiodio: volume nodulare 9 ml

Figura 6; terapia con radioiodio: nodulo tossico.

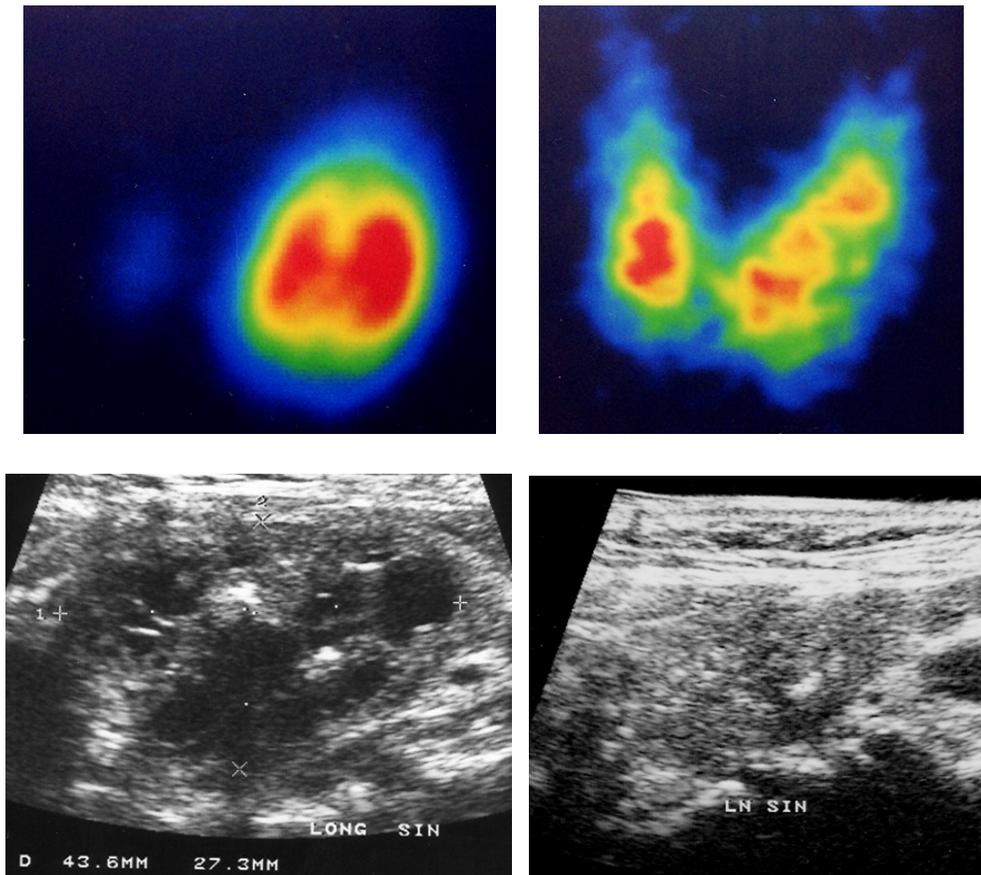


(a) pre-radioiodio: volume nodulare 16 ml



(b) tre mesi dopo 558 MBq di radioiodio: volume nodulare 9 ml

Figura 7; terapia con radioiodio: nodulo tossico.



(a) pre-radioiodio: volume
nodulare 16.8 ml

(b) dodici mesi dopo 407
MBq: volume nodulare 2.1 ml

Figura 8, terapia con radioiodio: nodulo tossico.

Una riduzione percentuale del volume è stata dopo radioiodio, di 66+/-23 (9-96), 57+/-18 e 79+/-13 rispettivamente nel sottogruppo A, B, e C.

I nostri risultati dimostrano una efficacia totale del 91,1% con una ridotta incidenza di ipotiroidismo (12,9%) .

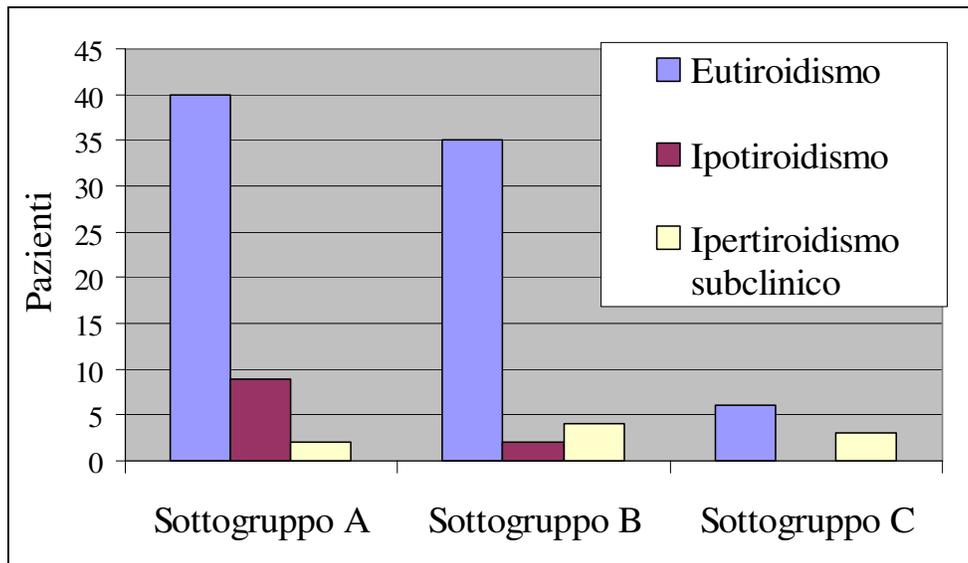


Figura 9; Istogramma riassuntivo dei risultati del secondo gruppo di studio suddiviso in tre sottogruppi A, B ed C relativi alla risposta terapeutica efficace dopo somministrazione di radioiodio

DISCUSSIONE

La terapia radiometabolica dell'ipertiroidismo può essere condotta con diverse modalità, quali , la somministrazione di quantità di radioattività fisse, eventualmente modulate tenendo conto delle dimensioni e dell'entità della tireotossicosi; in tal senso Huysman et al., hanno utilizzato attività fisse di 740MBq di ^{131}I (21), e Clerc et al., hanno utilizzato attività di 333 MBq nei giovani e di attività di 629 MBq negli anziani (22). Un'altra modalità è rappresentata dalla somministrazione di quantità di radioattività determinate in base alla valutazione della dose media al volume bersaglio (dosimetria individualizzata con stima della massa tiroidea e della cinetica intratiroidea della dose) e la somministrazione di quantità di radioattività determinate in base alla valutazione della massima concentrazione di radioattività nella tiroide (MBq/g di tessuto tiroideo, con introduzione di valore costante per $t_{1/2}$ eff dello ^{131}I).

Un approccio dosimetrico semplificato in tal senso è rappresentato dal metodo del $t_{1/2}$ fisso (23, 24, 25, 26).

Tale metodo si basa su una sola misura della captazione e sul tempo di dimezzamento fissato ad un certo valore (5-5,5 giorni).

Nella tabella seguente sono riportati dei lavori in letteratura in cui viene utilizzato tale metodo.

Metodi Semplificati

“T1/2 fisso”

$$A_o = \frac{5.928 \cdot m \cdot D}{U_{max} \cdot T_{1/2eff}} \text{ fisso un valore di T1/2} \implies A_o = \frac{c \cdot m \cdot c[=]MBq/g}{U_{24}}$$

Valori di c ottenuti secondo vari autori

	MBq/g	μCi/g
Ross (1984)	5.9	160
Nygaard(1998)	3.7	100
Kok(2000)	7.5	200
L G AIMN ('03) (D=200 Gy; T1/2=5.5d)	9.0	240

Bisogna comunque tenere presente che c'è una grande variabilità interpaiziente dei parametri cinetici (Umax, T ½ eff dello ¹³¹I) e morfologici.

E' opportuno quindi eseguire una dosimetria personalizzata.

Nel nostro studio si è scelto di proporre una modalità di dosimetria individualizzata. Tale modalità consente di ottemperare pienamente al principio di ottimizzazione e di individualizzazione della dose, richiesto dalla normativa nazionale ed europea, e mediante la stima della dose media in Gy, facilita i confronti dei risultati delle diverse casistiche.

La formulazione proposta permette inoltre di modulare il livello di accuratezza della stima della dose in base alle risorse disponibili.

Come risulta ben noto, nell'ambito della programmazione e della valutazione delle dosi somministrate, al fine di ottemperare al D.L.vo 187/00 (recepimento direttive europee in materia di radioprotezione dei pazienti), lo specialista medico nucleare deve programmare individualmente l'esposizione dei volumi bersaglio tenendo conto che le dosi a volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione. Il trattamento dell'ipertiroidismo con radioiodio, in quanto pratica terapeutica, rientra fra le "pratiche speciali" e, come tale, dovrebbe avere tutte le caratteristiche riportate nel sopracitato decreto.

Il nostro studio si pone, infatti, l'obiettivo di ottimizzare le dosi da

somministrare ai pazienti per ottenere il migliore effetto terapeutico, massimizzando la probabilità di successo, con la minima dose utile, e minimizzando l'eventualità di insorgenza di effetti collaterali (soprattutto l'ipotiroidismo) o di necessità di un eventuale ritrattamento.

E' dimostrato che il principale effetto collaterale indesiderato, soprattutto nel Morbo di Basedow, è costituito dall'ipotiroidismo. Secondo Graham et al. l'incidenza cumulativa dell'ipotiroidismo post radio-iodio può raggiungere il 90% dei pazienti trattati con un'incidenza nel primo anno del 50% ed un incremento percentuale del 2-3% per anno (27). Lo studio attuale si pone l'obiettivo di superare l'opinione corrente che l'adozione di dosi minori di radioiodio possano ridurre solo la frequenza dell'ipotiroidismo precoce (entro un anno), ma non di quello tardivo che si ritiene indipendente dalla dose.

Tra gli effetti indesiderati della radioterapia bisogna considerare anche l'eventuale ipertiroidismo. La persistenza di parenchima tiroideo funzionante, indicata dall'eutiroidismo post radioiodio, spesso, prelude ad una recidiva.

Secondo la maggioranza degli autori questi rischi potevano essere

ridotti con l'adozione di dosi standard medio-alte di ^{131}I .

Se da un lato ciò ha consentito di ridurre i rischi di un ipotiroidismo iatrogeno o, peggio, di una recidiva, dall'altro non ha adeguatamente considerato l'effetto "carcinogeno" delle radiazioni ionizzanti, che talora si manifesta anche a distanza di molti anni.

Le varie metodologie dosimetriche fino ad ora utilizzate, ed in particolare il nostro formalismo, mirano non solo alla guarigione, ma anche alla riduzione del rate di ipotiroidismo e di possibilità di ritrattamento, ed in quest'ultimo caso, con ovvie difficoltà sia per i sanitari che per i pazienti. Infatti andranno considerate tutte le problematiche connesse con la manipolazione, il trasporto ed i costi del materiale radioattivo; l'esposizione del personale medico e paramedico; la rivalutazione clinico-diagnostica e terapeutica del paziente.

Fattori non trascurabili risultano anche la compliance ed il comfort del paziente stesso.

Nella tabella seguente sono riportati i risultati pubblicati in letteratura della terapia con ^{131}I . Tali risultati sono divisi per metodologia dosimetrica individualizzata e relazionati con il rate di ipotiroidismo e

il ritrattamento. Da ciò si evince che man mano che il metodo dosimetrico diventa sempre meno personalizzato il rate di ipotiroidismo aumenta notevolmente passando da un 3% al 21%.

Dati Pubblicati Relativi ai Risultati della Terapia dell'ATN con ¹³¹ I							
Metodo dosimetrico	Fonte	N	A ¹³¹ I (MBq) Media (range)	D(Gy)	Follow-up(y) Media (range)	Ipotir. %	Ritrat. %
MIRD	H Maggiore, Mi	37	364(111-1110)	150	1,8(0,5-3,5)	2,7	5,4
	Berg, 1995	166	501±222	110	(1-5)		13
T1/2 fisso	Ross, 1984	45	381(137-814)		4,9	6,7	13,3
	Nygaard, 1998	62	332(181-1576)		5,0(1-14)	8,1	14,5
	Kok, 2000	68	774(198-1510)		0,5-1	11,8	10,3
Afissa	Clerc, 1995	88	305	80	6,4(0,25-15)	13,6	13,6
	Huysmans, 1991	52	740		10,0(4-17)	21,1	1,9

Nel nostro protocollo sono state considerate tutte le variabili, che dipendono sia da fattori inerenti ai pazienti, quali età, sesso, patologie concomitanti, interferenze iodiche durante le procedure preliminari la terapia, necessità di trattamenti tireostatici inderogabili, radiosensibilità individuale; che da fattori inerenti alla terapia radiometabolica, quali accuratezza della valutazione volumetrica della tiroide, accuratezza delle misure di captazione e valutazione fisico- dosimetria, per arrivare infine all'approssimazioni del modello di calcolo .

I vantaggi ricavati da tale approccio dosimetrico sono stati rappresentati dalla ridotta percentuale di effetti collaterali, in particolare dell'ipotiroidismo, ma anche e soprattutto dal successo della terapia che si traduce nella scomparsa dell'ipertiroidismo, quindi nella ridotta necessità di ritrattamento. Inoltre, un altro vantaggio riportato dall'impiego del nostro algoritmo, è rappresentato dalla riduzione dell'attività somministrata rispetto alla massima attività teorica somministrabile a scopo ablativo e dalla conseguente riduzione dei costi (28).

I nostri risultati ci permettono di valutare l'efficacia del protocollo terapeutico adottato, che così diventa facilmente confrontabile, in una

logica di ottimizzazione dell'attività somministrata.

In tal senso una riduzione dell'attività somministrata corrisponde a una riduzione del rischio associato all'irraggiamento al corpo intero per il paziente trattato e ad una riduzione del rischio da esposizione per gli individui della popolazione a contatto con il paziente stesso.

CONCLUSIONI

Il nostro algoritmo dosimetrico, ha contribuito ad ottenere una risposta terapeutica efficace, che si è tradotta nella condizione di eutiroidismo nella maggioranza dei pazienti trattati, nella riduzione o addirittura scomparsa dei sintomi compressivi, nella riduzione del volume ghiandolare e/o nodulare con scomparsa scintigrafica dei noduli caldi, e nella ridotta insorgenza di effetti collaterali importanti. Inoltre, da non sottovalutare il buon rapporto costo/beneficio ricavato.

Pertanto, il nostro studio, mediante l'ottimizzazione delle dosi, ci ha consentito delle valutazioni attendibili e positive che ci auguriamo possano essere una buona guida per l'affinamento delle tecniche terapeutiche con radioisotopi.

BIBLIOGRAFIA

1) Linee Guida congiunte AIMN (Associazione Italiana di Medicina Nucleare) e SIE (Società Italiana di Endocrinologia) “Il Trattamento Radiometabolico dell’Ipertiroidismo”.

2) Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E, Pinchera A,” Clinical features of patients with Graves’ disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid*”, 7:369-375, 1997.

3) Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell’Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A, “ Relationship between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves’ opthalmopathy”, *N Engl J Med* 338:73-78, 1998.

4) Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, Latrofa F, Mammoli C, Lippi F, Ceccarelli C, Pinchera A,” Outcome of thyroid function in Graves’ patients treated with radioiodine: Role of

thyroid stimulating and thyrotropin blocking antibodies and radioiodine-induced thyroid damage”, J Clin Endocrinol Metab 83:40-46, 1998.

5) Bartalena L, Bogazzi F, Pinchera A, Martino E, “ Treatment with thionamides before radioiodine therapy for hyperthyroidism: yes or no? “, J Clin Endocrinol Metab 90: 1256, 2005.

6) Andrade VA, Gross JL, Maia AL, “ Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves’ hyperthyroidism” J Clin Endocrinol Metab 84: 4012-16, 1999.

7) Andrade VA, Gross JL, Maia AL,” The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves’ hyperthyroidism: 1 year follow up of a prospective, randomized study”, J Clin Endocrinol Metab 86: 3488-93, 2001.

8) Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, “ The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for

Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial", *Thyroid* 12: 135-139, 2002.

9) Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marvin J, Hagedus L, " Propylthiouracil before ¹³¹I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial", *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4439-44, 2004.

10) Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ, " Dosage determination with radioactive isotopes. II Practical considerations in therapy and protection". *Am J Roentgenol* 1948; 59: 260.

11) R. Loevinger, "The dosimetry of beta sources in tissue; the point-source function" *Radiology*. 1956 Jan;66(1):55-62.

12) Ellett WH, Callahan AB, Brownell GL," Gamma -Ray dosimetry of internal emitters.monte carlocalcilation of absorbed dose from point sources", *Br J Radiol*. 1964 Jan;37:45-52.

13) Stabin MG. ,” MIRDOSE the personal computer software for use in internal dose assessment in nuclear medicine”, J Nucl Med 1996; 37: 538.

14) Muratami Y, Takamatsu J, Sakane S, Kuma K, Ohsawa N. Changes, “ in thyroid volume in response to radioactive iodine for Graves’ hyperthyroidism correlated with activity of thyroid stimulating antibody and treatment outcome” , J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3257.

15) Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Söe Jensen P, Hansen JM, “ Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves’ disease”, J Int Med 1995; 238: 491.

16) Peters H, Fisher C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H.,” Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves’ hyperthyroidism: results from a prospective, randomized, multicentre study”, Eur J Clin Invest 1996; 26: 59.

17) R. Loevinger, T.F. Budinger, E.E. Watson, “MIRD primer for absorbed dose calculation”, Part 1, (The Society of Nuclear Medicine, Inc, New-York, NY,1991), pp. 1-21.

18) HB Giap, DJ Macey, JE Bayouth, AL Boyer, “Validation of a dose-point kernel convolution technique for internal dosimetry”, *Phys. Med. Biol.* 40 (1995) 365-381.

19) Furhang EE, Chui CS, Sgouros G,” A Monte Carlo approach to patient-specific dosimetry”, *Med Phys.* 1996; Sep;23(9):1523-9.

20) Wesley E. Bolch, Lionel G. Bouchet, James S. Robertson, Barry W. Wessels, Jeffrey A. Siegel, Roger W. Howell, Alev K. Erdi, Bulent Aydogan, Sylvain Costes, and Evelyn E. Watson. Pamphlet 17: The Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions—Radionuclide S Values at the Voxel Level. *J Nucl Med* 1999; 40:11S-36S; MIRD Supplement.

21) D.A Huysman, F.H. Corstens, P.W. Kloppenborg, “Long-term follow-up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine”, J.Nucl.Med. 32,27-30 (1991).

22) J. Clerc, F. Dagousset, M. Izembart, J.P. Jais, H.M. Hesmhmati, A. Alcais, A. Chevailer, A.F. Leger, L. Barritault, “Radioiodine therapy of the autonomus thyroid nodule in patients with or without visible extranodular activity”, J. Nucl. Med. 36, 217-223 (1995).

23) D.S. Ross, E.C. Ridgway, G.H. Daniels, “Successful treatment of solitari toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism”, Ann. Intern. Med. 101, 488-490 (1984).

24) Nygaard B, Hegedus L, Bennedbaek FN, Veje A, Faber JO, Hansen JE, “ Can radioactive iodine be used in the treatment of diffuse non-toxic goiter?”, Ugeskr Laeger.1998 Sep 7; 160(37):5349-52 Danish.

25) S.W. Kok, J.W. Smit, A.J.M. De Craen, B.M. Goslings, B.L.F. Van Eck-smit, J.A. Romijn, “Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism an equivalence study”, Nucl. Med. Commun. 21, 1071-1078 (2000).

26) Linee guida congiunte AIMN (03).

27) Graham GD, Burman KD, “Radioiodine treatment in Graves’ disease. An assessment of its potential risks”. Ann Intern Med 105:900-905, 1986.

28) M. Zingrillo, N. Urbano, A. Venetucci, S. Modoni “ Radioiodine treatment of Graves’ disease by first approximation dosimetry method” European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Vol. 33, Supplement 2, September 2006, Athens.

ACRONIMI

PEI; terapia iniettiva percutanea con etanolo

TRAb; anticorpi diretti contro il recettore del TSH