

Medicina Nucleare: Diagnosi e Terapia dell'Ipertiroidismo

La scintigrafia

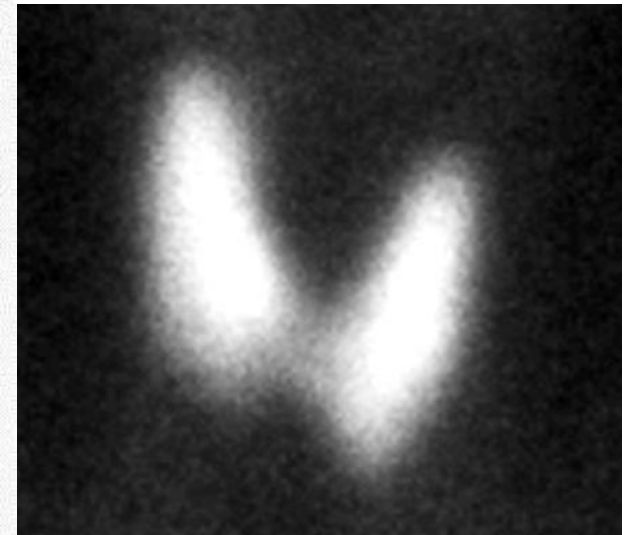
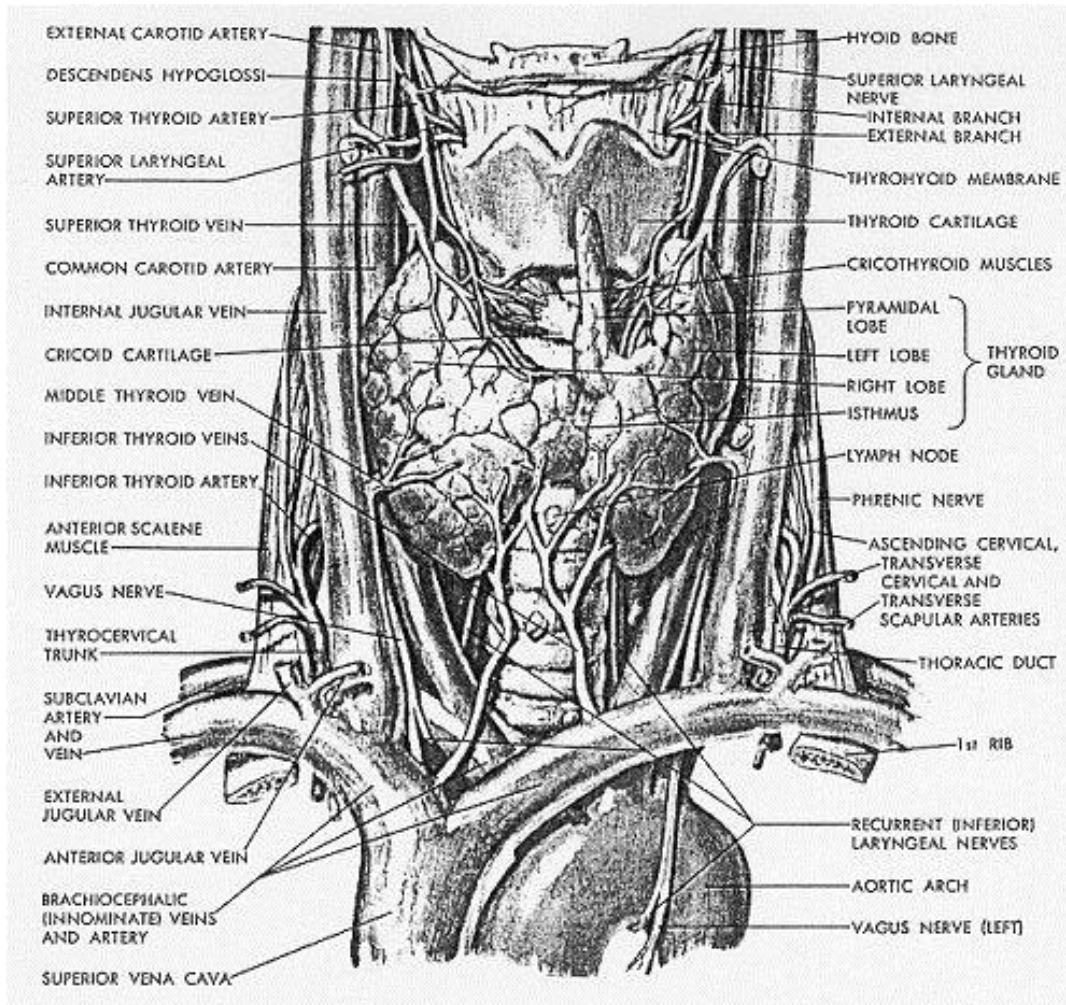
- **La scintigrafia è una metodica che utilizza sostanze radioattive per studiare le funzioni di organi ed apparati.**
- **A seconda della funzione o dell'organo che si vuole indagare si utilizzano radiofarmaci (sostanze radioattive + ev. farmaci) differenti.**

La scintigrafia

- produce informazioni, mediante immagini, che sono rappresentative di **processi fisiologici o fisiopatologici** che consentono di **caratterizzare e quantizzare** i processi metabolici e biologici dei **tessuti viventi**.
- Queste informazioni permettono di fare una diagnosi precoce, di determinare lo stadio della malattia accuratamente e di monitorare la terapia.

La Tiroide

Ghiandola endocrina
indispensabile per la vita



Funzioni della tiroide:

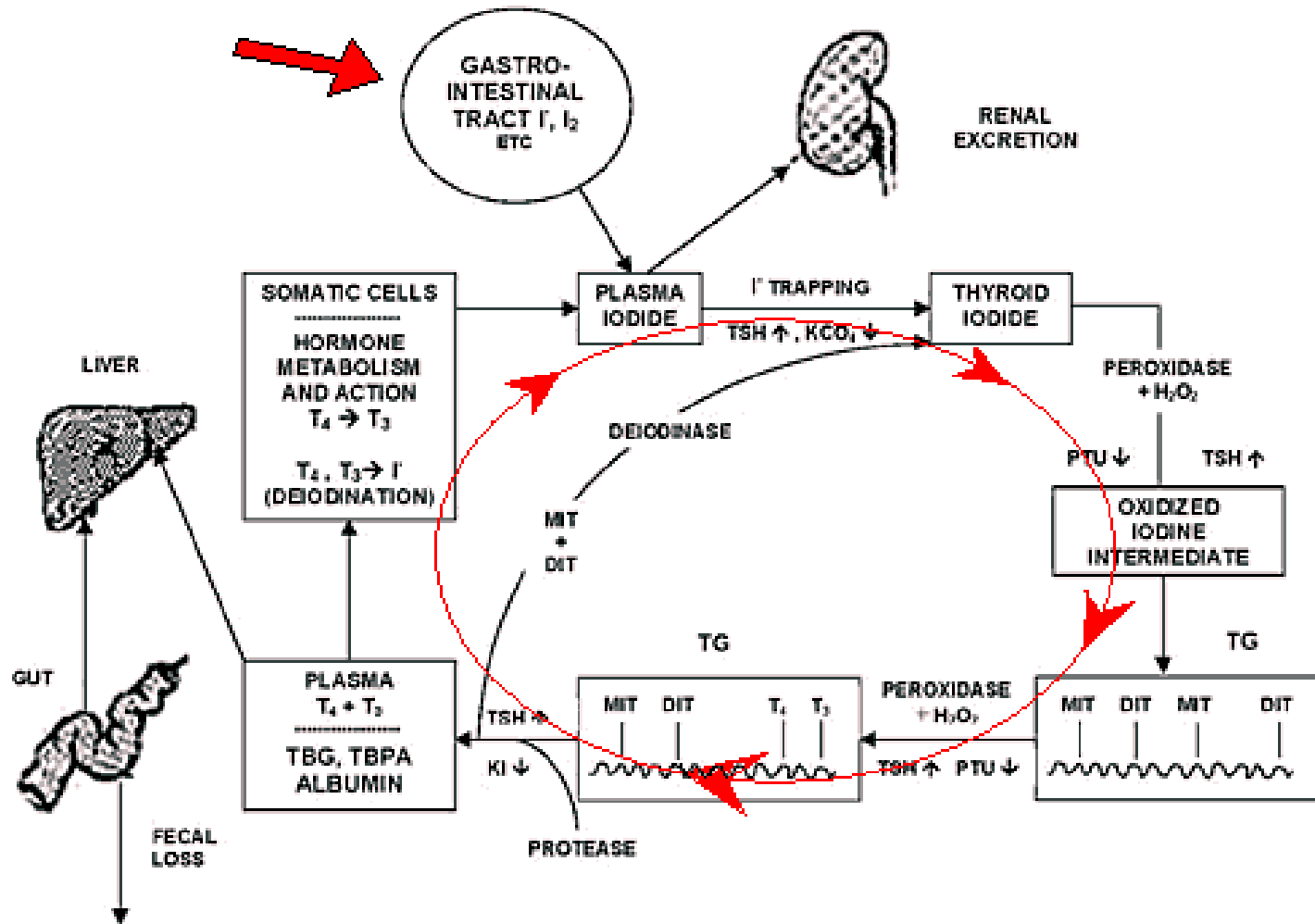
Principalmente produce ormoni :

- L-Tiroxina (tetraiodotironina) o T4
- L-Triiodotironina o T3

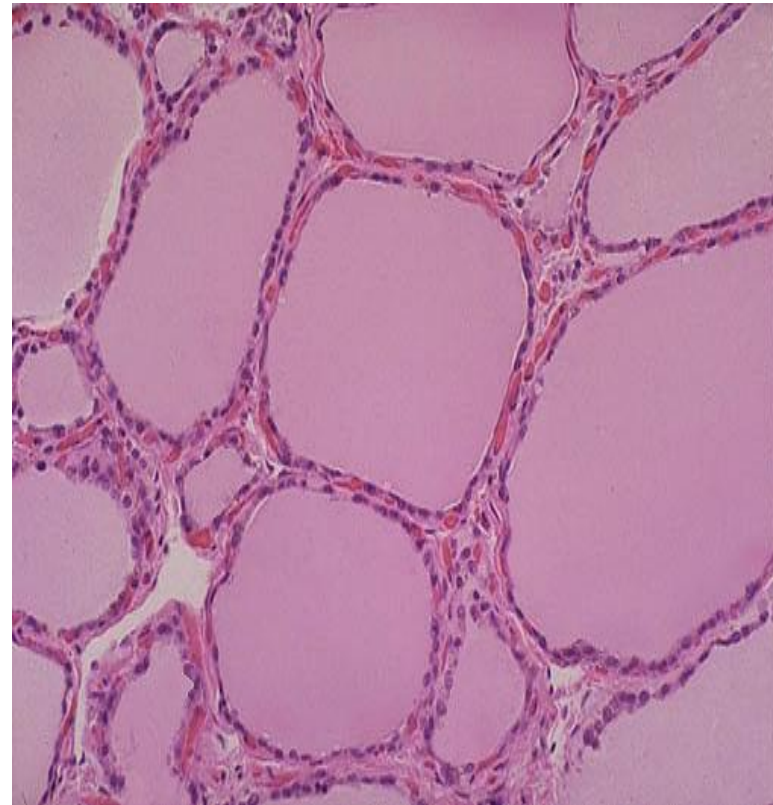
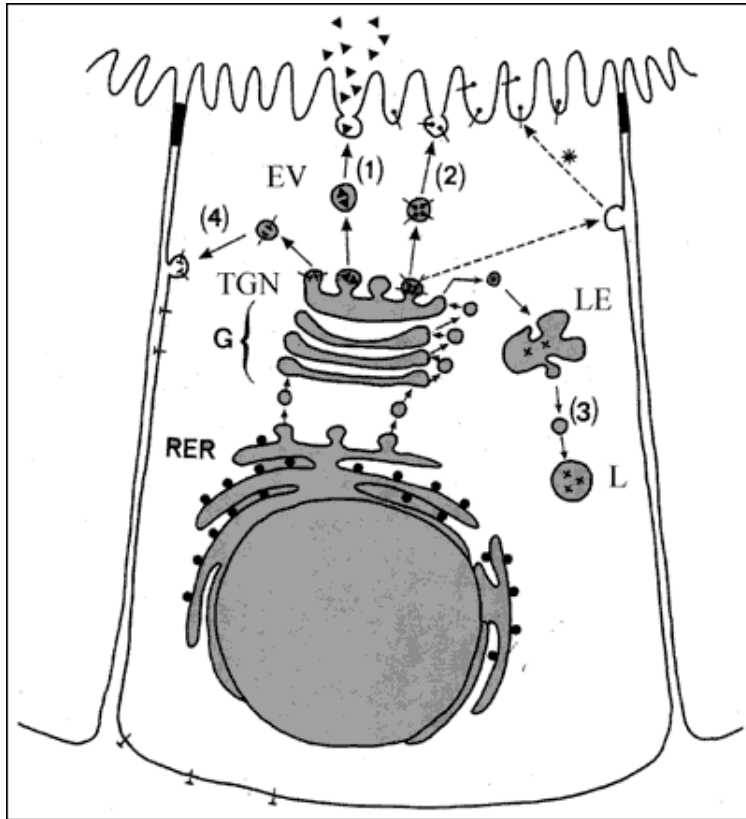
- (calcitonina – cellule parafollicolari)

Lo **iodio** è una componente indispensabile degli ormoni tiroidei e rappresenta più della metà del peso di T3 e di T4

- Metabolismo dello iodio



Cellula tiroidea e unità funzionale: il follicolo

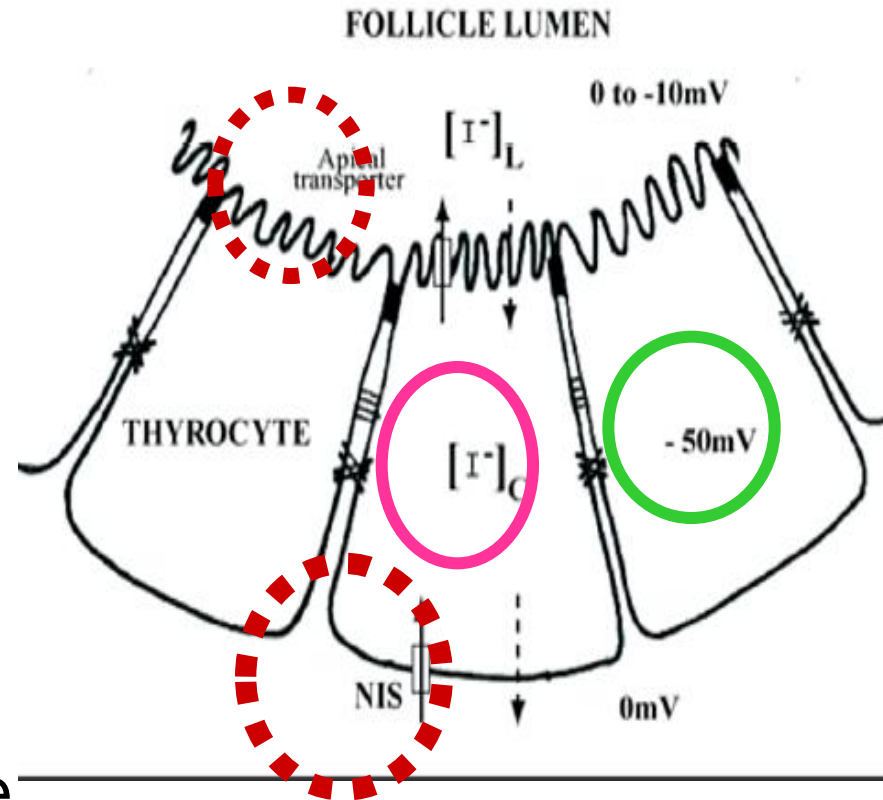


Lo Iodio viene estratto dal sangue con meccanismo attivo (ATP-dipendente) della membrana plasmatica per mezzo di una proteina detta **Sodium/Iodide Symporter** (NIS).

Il trasporto dello **Iodio** dal citoplasma cellulare al lume follicolare avviene attraverso un processo passivo per presenza di un gradiente elettrico e di concentrazione favorevoli

ne consegue che solo cellule integre o che hanno preservato queste proteine possono essere “visualizzate”

- qualsiasi alterazione dell'integrità cellulare compromette la captazione dello Iodio (o dei suoi “sostituti”)



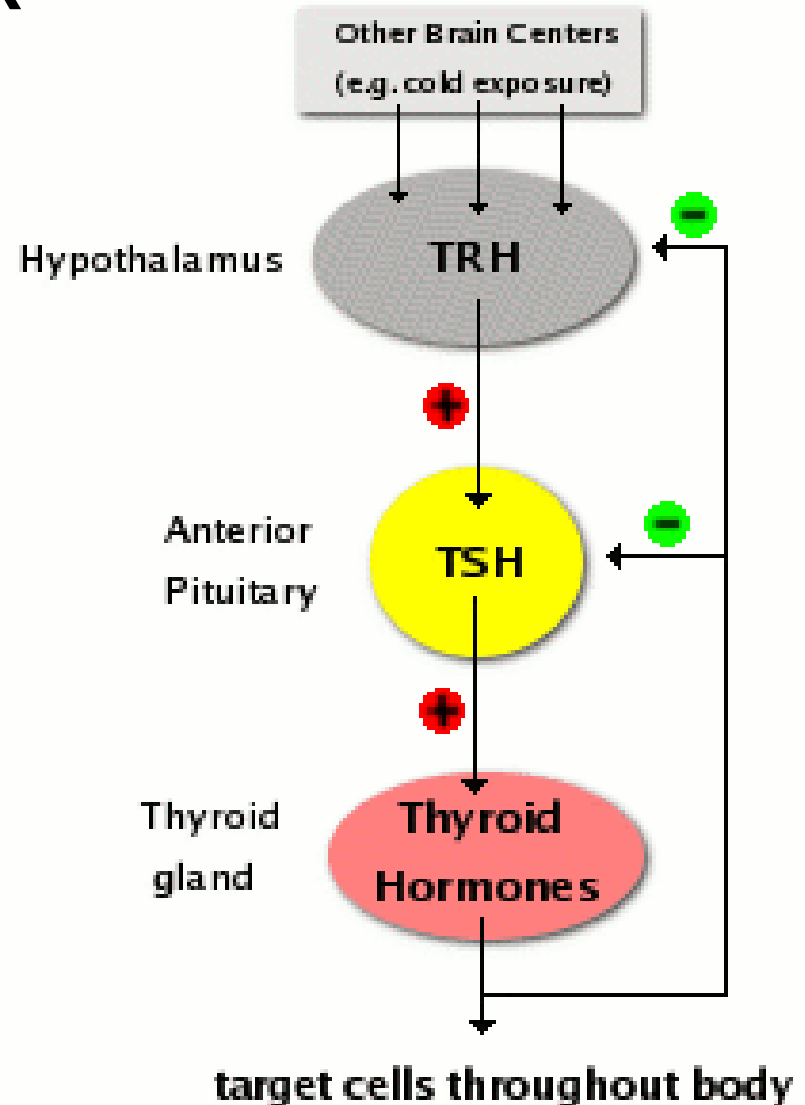
**NIS è TSH
dipendente
(Ab-Anti recettore
TSH)**

Omeostasi e feed back

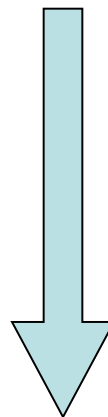
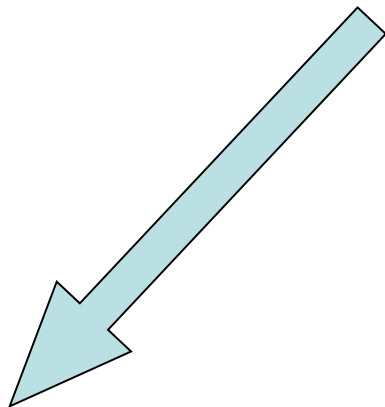
**LA CAPTAZIONE dello Iodio
(e $^{99m}\text{TcO}_4$)**

E' ESPRESSIONE DI

- INTEGRITA' CELLULARE**
- DELLA CAPACITA' DELLA CELLULA A RISPONDERE AGLI STIMOLI OMEOSTATICI**



Traccianti utilizzati per studio della TIROIDE:



Funzionalità

- Isotopi dello Iodio
 ^{131}I ... ^{123}I
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (pertechnetato)

- ## Cellula
- (indicatori positivi o oncotropi)
- ^{201}Tl (tallio cloruro)
 - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MIBI

131I utilizzato fin dagli anni 30, attualmente impiegato, come ioduro di sodio, per la terapia degli ipertiroidismi e la terapia del tumore tiroideo differenziato

123I presenta vantaggi per qualità di immagini e di radioprotezione (ma costoso e non sempre disponibile – $T_{1/2}$ 12 ore)

125I utilizzato prevalentemente per dosaggi radioimmunologici (RIA) (bassa energia e lunga emivita 60 gg. Studi per terapia)

$^{99m}\text{Tc} (\text{O}_4)^-$ (pertechnetato)

è captato (trapping) dalla cellula tiroidea, come lo iodio, ma non viene organificato (non concorre alla formazione di T3 e T4);

Presenta vantaggi economici, sempre disponibile, ottima risoluzione delle gamma camere, consente un esame rapido.

In rare situazioni un nodulo “**freddo**” con lo iodio potrebbe presentare una captazione **+/- normale** con tecnezio

Indicazioni alla scintigrafia

(ATA; AACE; ETA; EANM; SEI; AIMN)

- **Nodulo singolo o gozzo multinodulare (GMN)** associato a **TSH** soppresso (in caso di nodo “caldo” non è necessario FNA);
- **Voluminoso gozzo multinodulare** (se con sospetta estensione retrosternale - SPET)
- **Ricerca di tessuto tiroideo ectopico** (struma ovarii o tiroide sub linguale);
- **Ipertiroidismo sub clinico** (identifica eventuali nodi iperfunzionanti);

Indicazioni alla scintigrafia (2)

(ATA; AACE; ETA; EANM; IES; AIMN)

- **Nodi con reperto citologico di neoplasia follicolare** (identifica nodi iperfunzionanti a carattere generalmente benigno)
- **Gozzo semplice non nodulare** (Basedow) per D.D. con Tiroidite di Hashimoto
- **Valutazione dimensioni e captazione pre-terapia con ^{131}I** per STIMA della dose da somministrare

Limiti della scintigrafia

- ▲ Risoluzione spaziale e contrasto nettamente inferiori a quelli dell'ETG:
- ❖ Nodi Freddi con $\emptyset < 10$ mm. difficilmente individuabili qualunque sia la loro sede
- ❖ Nodi Freddi con $\emptyset < 15$ mm. difficilmente individuabili se localizzati nelle regioni posteriori della ghiandola (coperti da tessuto normo funzionante)
- ❖ I Nodi **Freddi Benigni** non possono essere differenziati dai Nodi **Freddi Maligni**

scintigrafia

Non è possibile distinguere un nodo freddo **benigno** da un nodo freddo **maligno** solo su base scintigrafica (con rare eccezioni)

Tuttavia utilizzando altri traccianti (detti di “cellularità”) quali **^{201}Tl** (tallio) oppure **$^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$** , è possibile individuare con una buona accuratezza quei nodi che hanno maggiori probabilità di essere neoplastici.

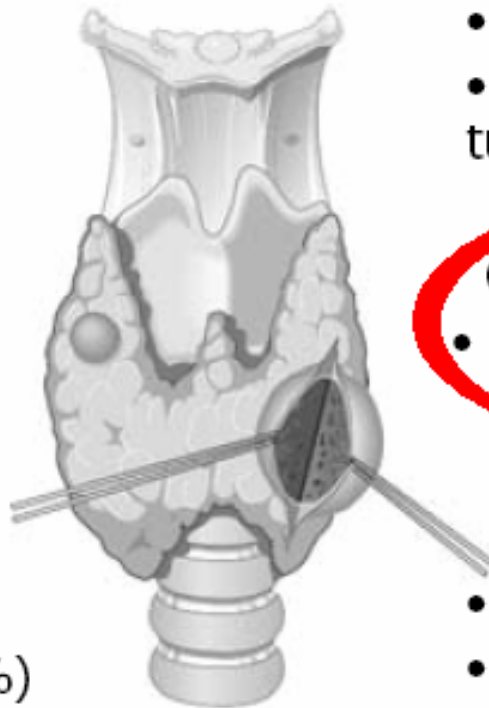
Thyroid Nodule: Differential Diagnosis

Adenoma

- Macrofollicular
- Microfollicular
- Hürthle cell
- Atypical

Carcinoma

- Papillary (80%)
- Follicular (11%)
- Hürthle (3%)
- Medullary (4%)
- Anaplastic (<2%)



Cystic Lesions

- Simple cysts
- Hemorrhagic tumors

Colloid Nodules

- Multinodular goiter

Others

- Thyroiditis
- Granulomatous disease

Il nodo alla scintigrafia può risultare:

“freddo” nell’84% dei casi

“tiepido” o indeterminato nel 10% dei casi

“caldo” nel 5 % dei casi

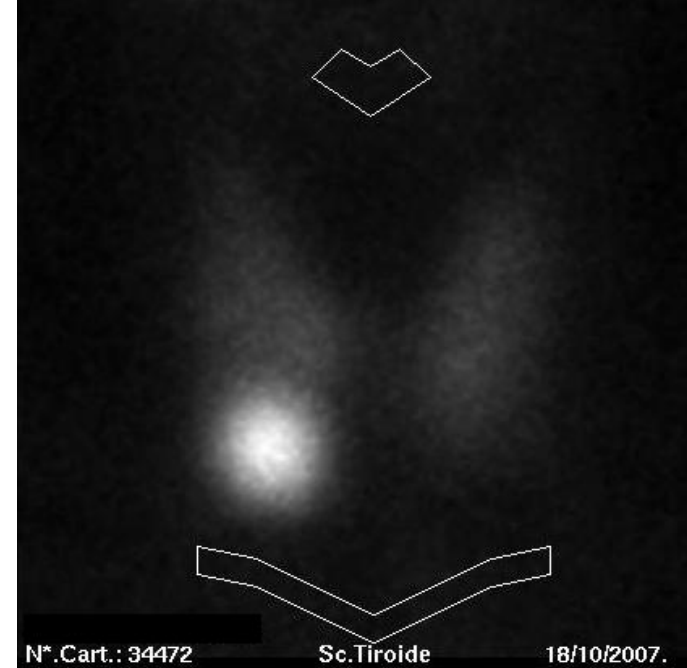
Molto spesso coesistono, nella stessa ghiandola, uno o più nodi in diverso atteggiamento funzionale

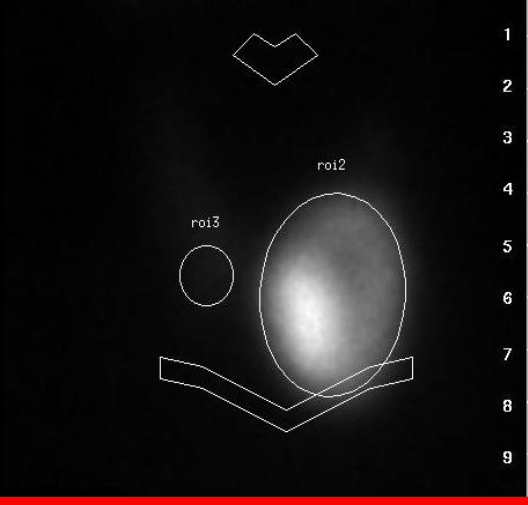
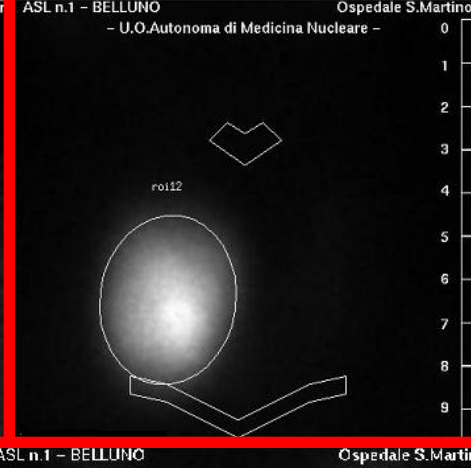
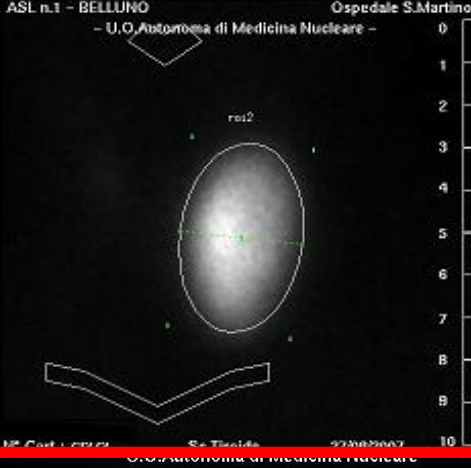
Patologia nodulare (1)

Nodulo “**caldo**” : capta molto, generalmente è benigno può essere espressione di:

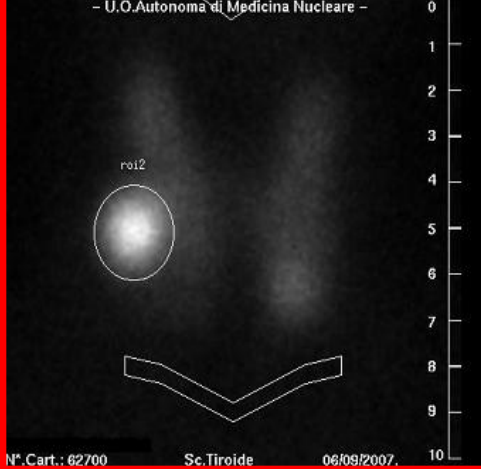
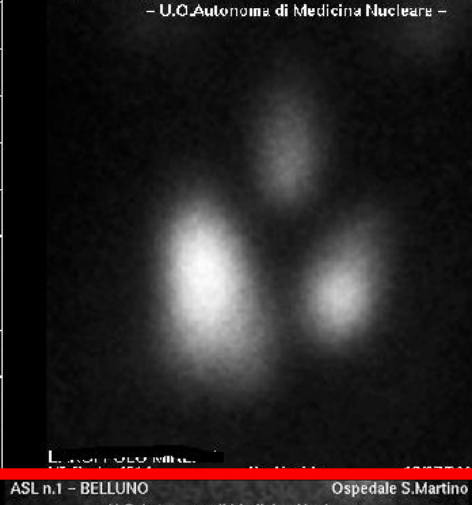
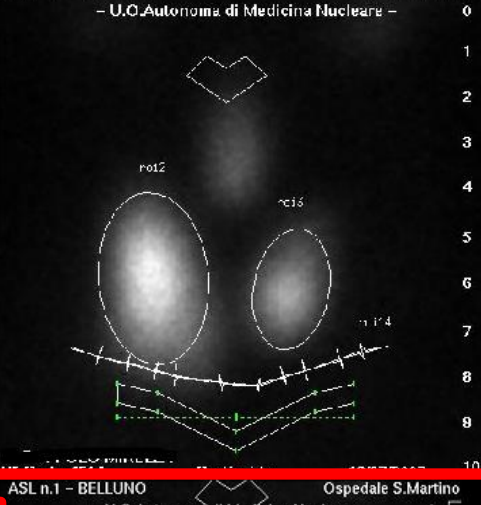
- **Adenoma iperfunzionante**
- **Nodo Iperplastico (iperfunzionante) in GMN**
- **Residuo di parenchima funzionante in caso di tiroidite cronica**
- **Residuo iperplastico post-chirurgico**

all'ECO risulta solido, a volte misto, generalmente ipoecogeno, ben delimitato, spesso con vascolarizzazione intranodolare ma > periferica





Nodo caldo



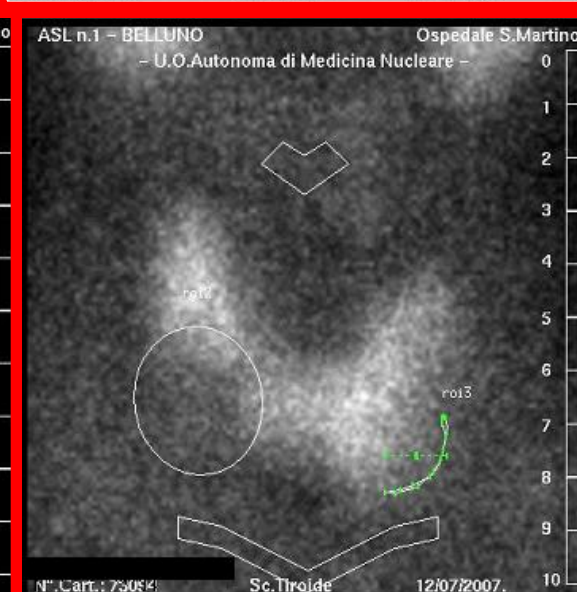
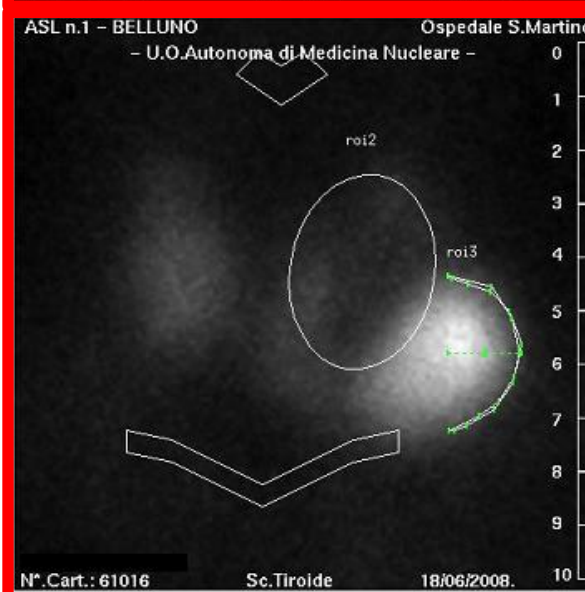
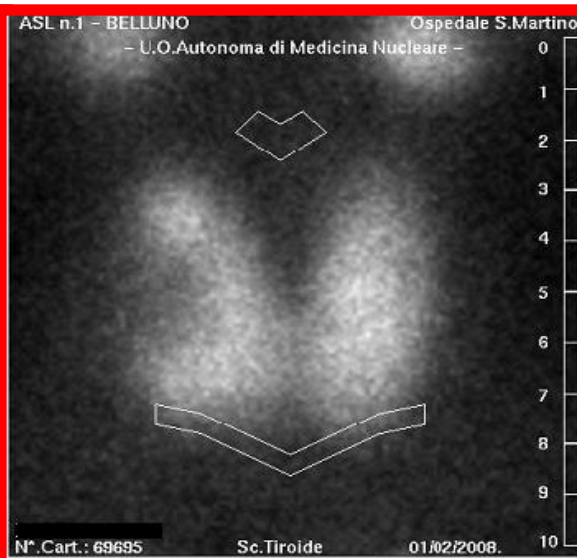
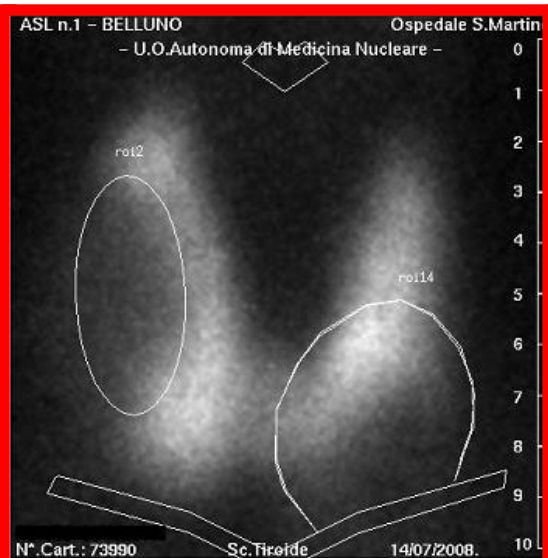
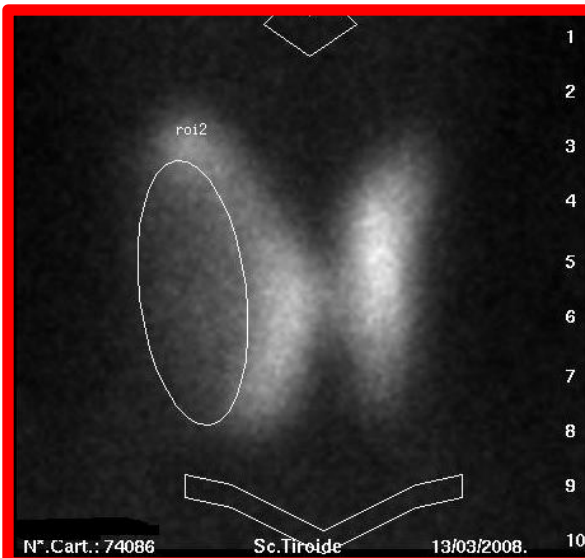
Patologia nodulare (2)

Nodo “**freddo**”: capta poco o niente

Più spesso è benigno ma può essere anche tumorale
(**5-7%**)

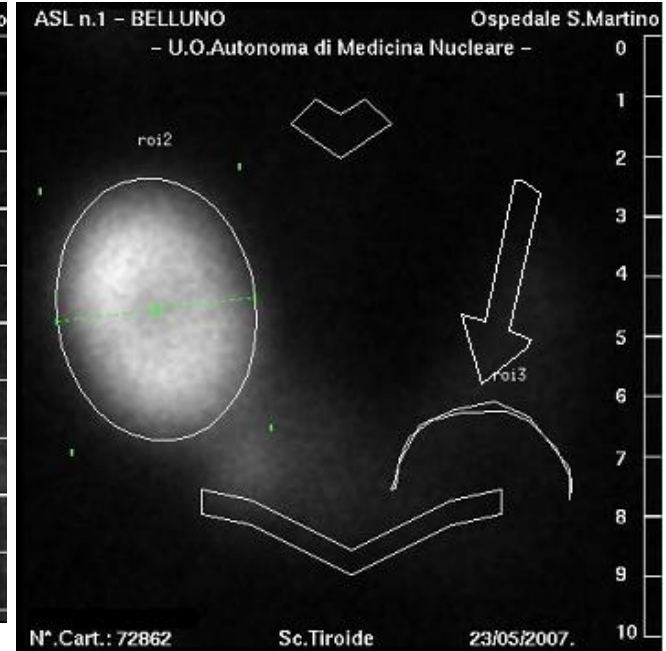
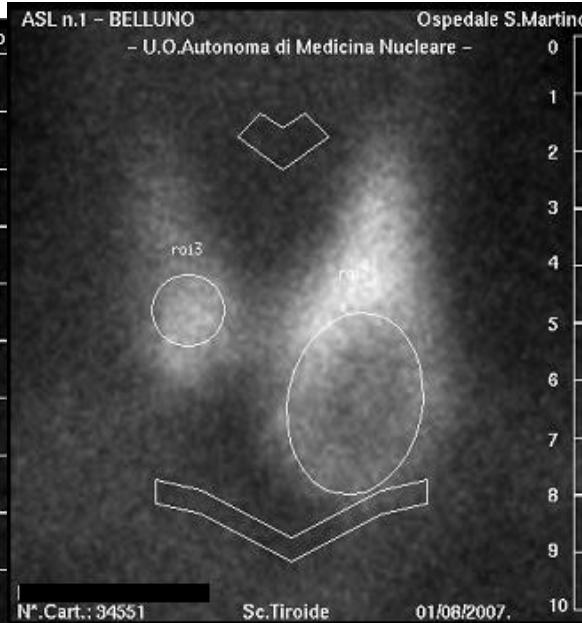
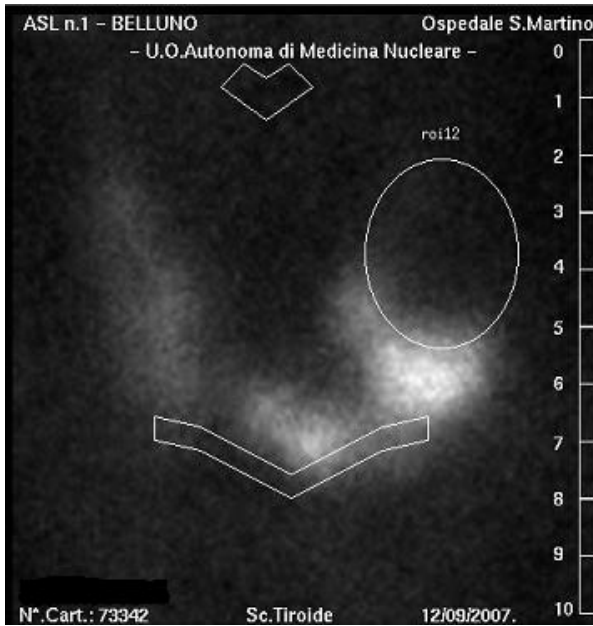
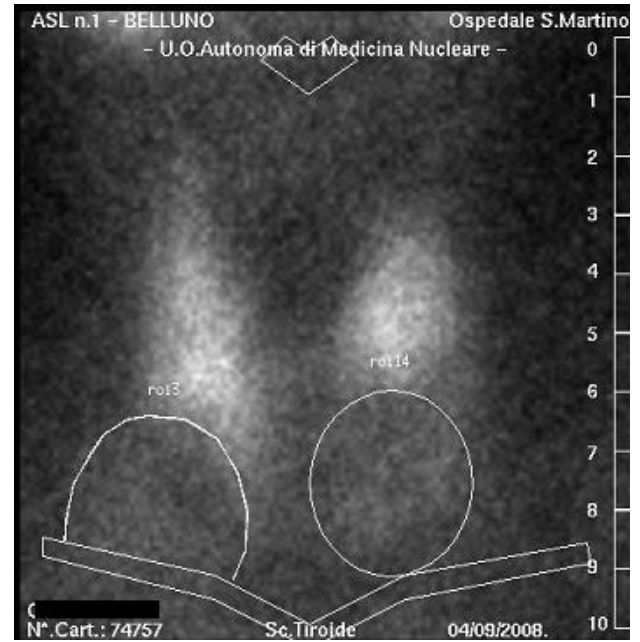
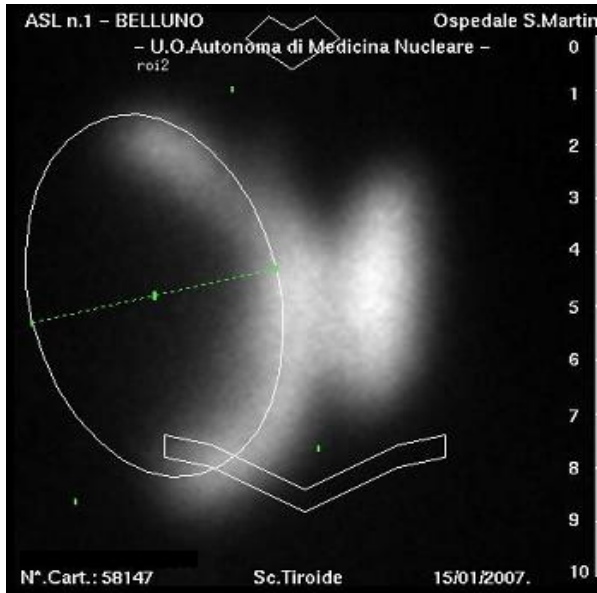
Può essere espressione di:

- **Adenoma Benigno, non funzionante (papillifero o follicolare)**
- **Cisti tiroidea**
- **Nodulo emorragico**
- **Nodulo colloidocistico con prevalente componente cistica**
- **Nodulo da infiltrato linfocitario (tiroidite sub acuta)**
- **Neoplastico (primitivo o secondario)**

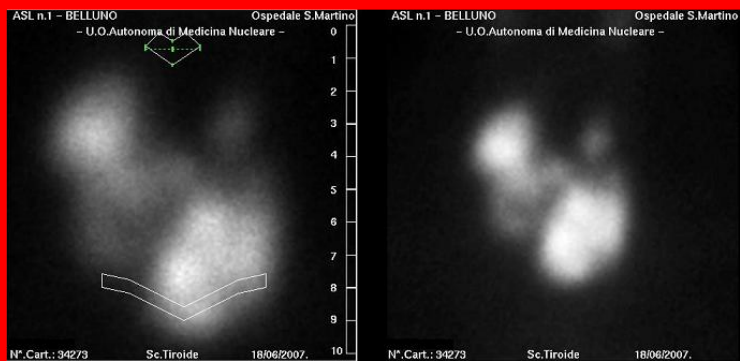
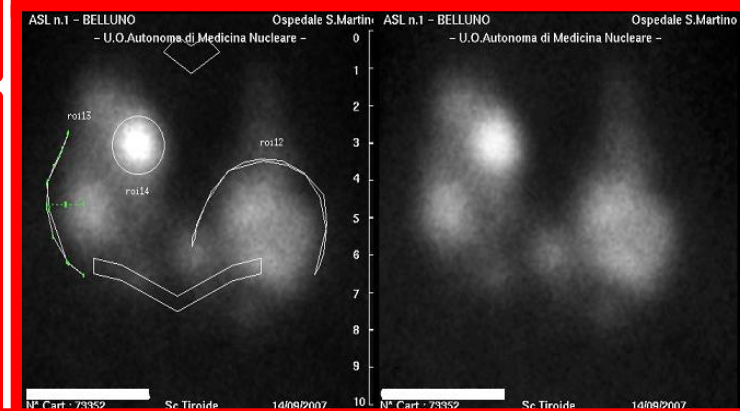
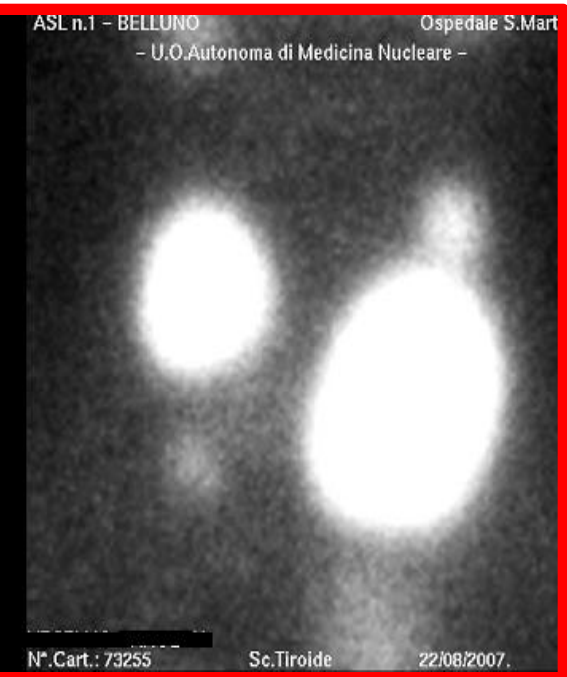
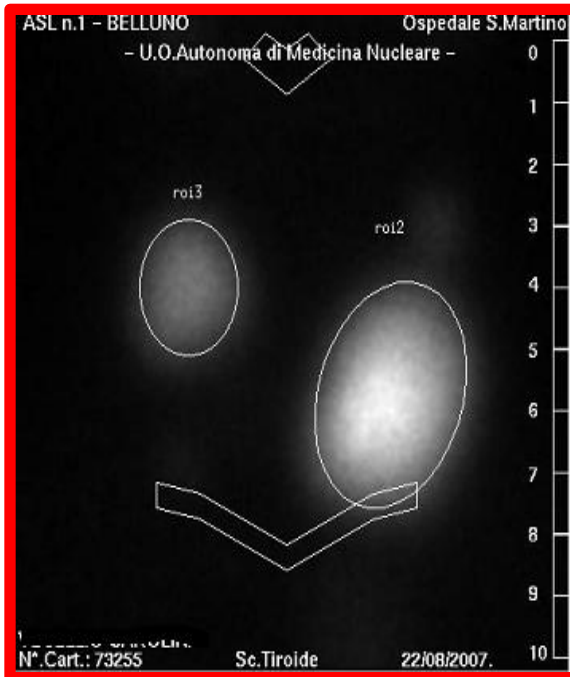
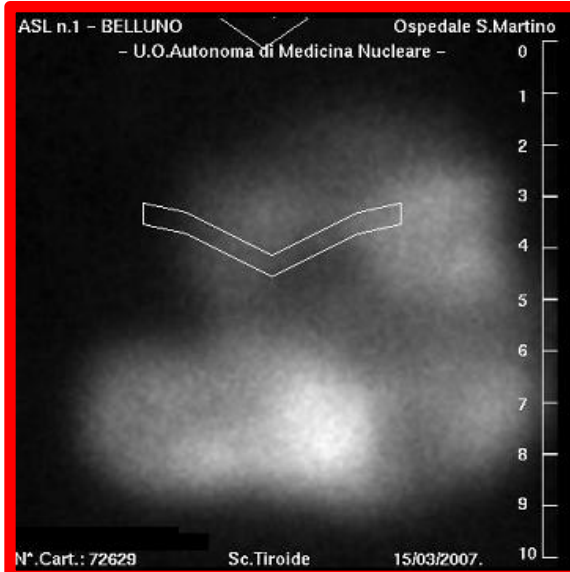


Nodo freddo

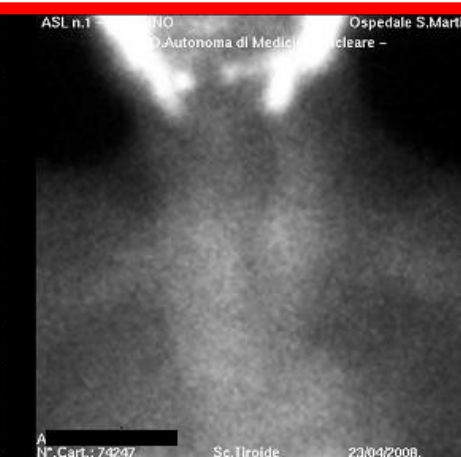
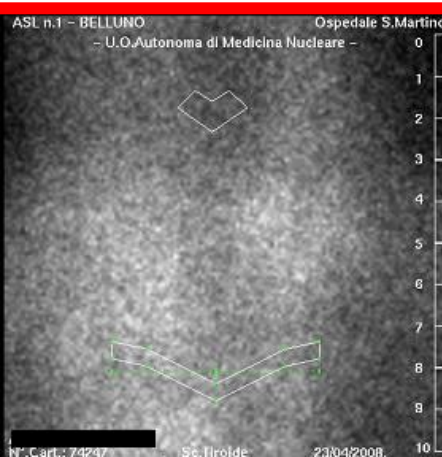
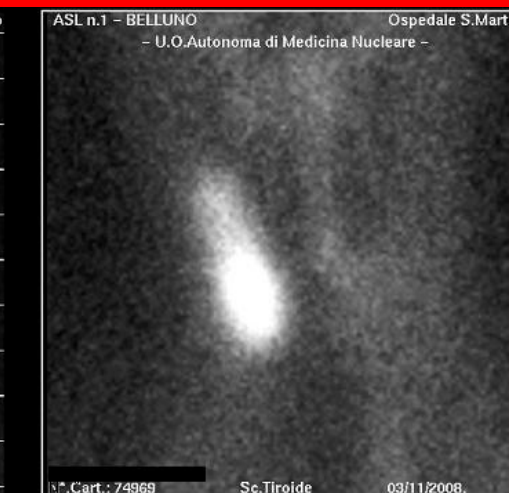
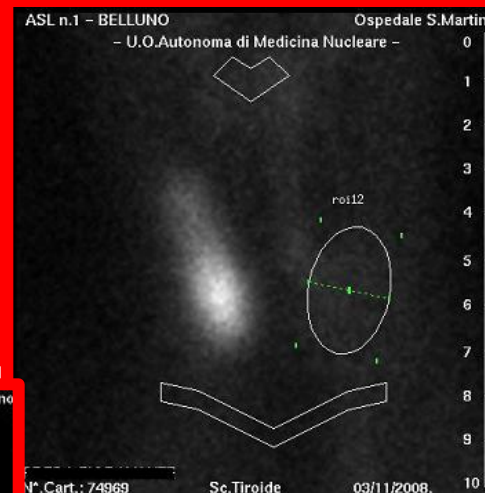
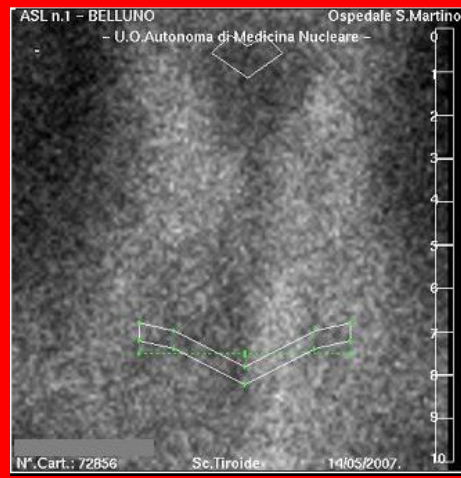
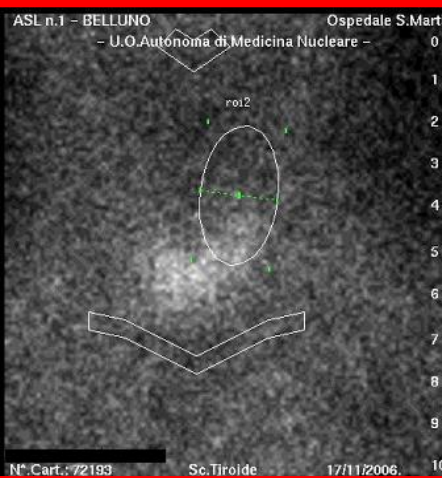
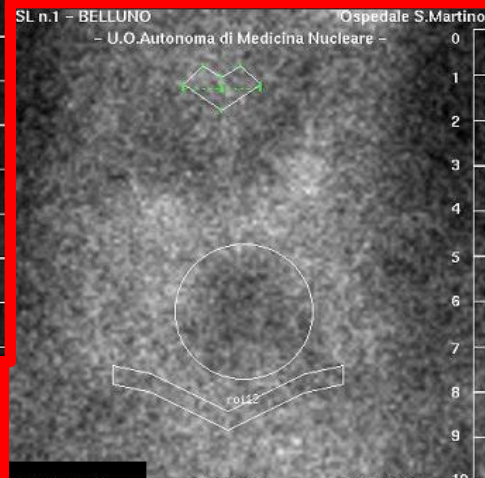
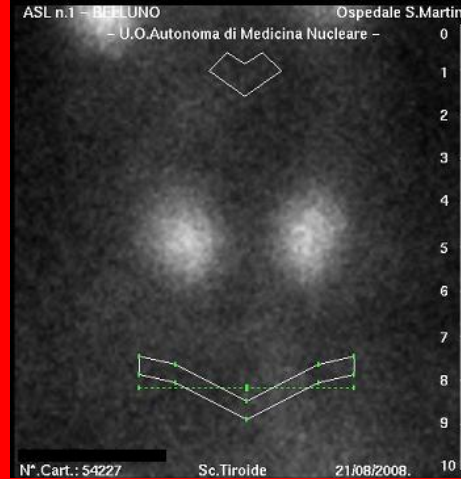
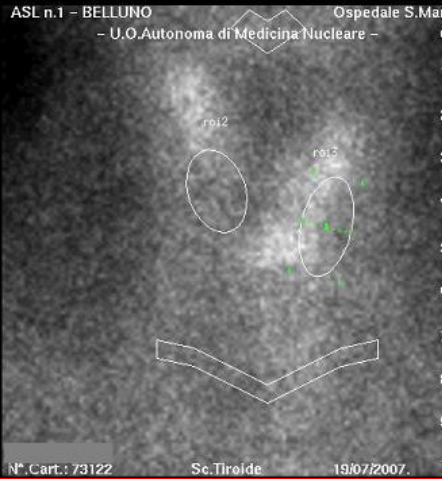
Nodo freddo



Gozzo plurinodulare

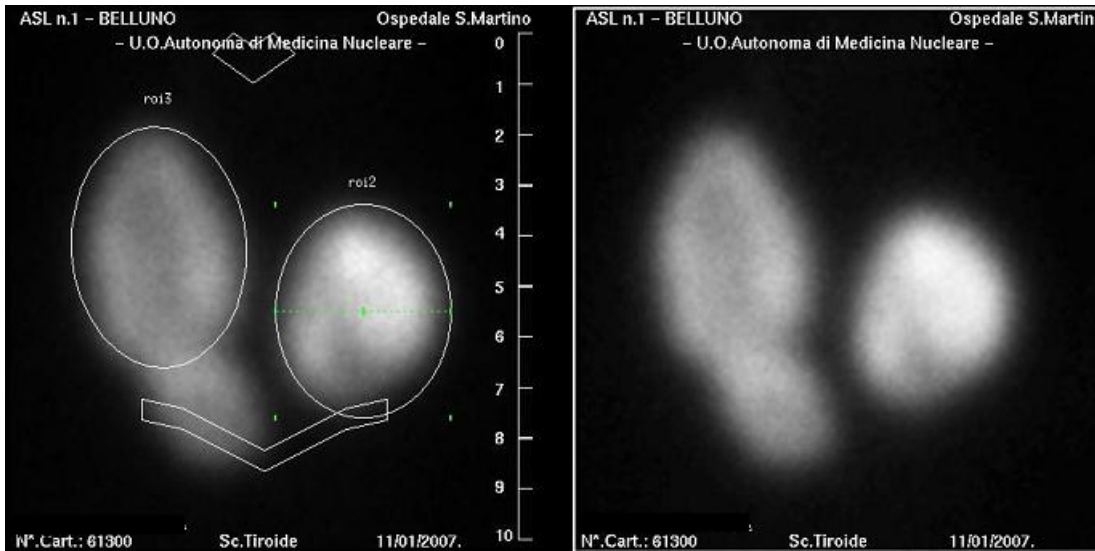


Tiroiditi

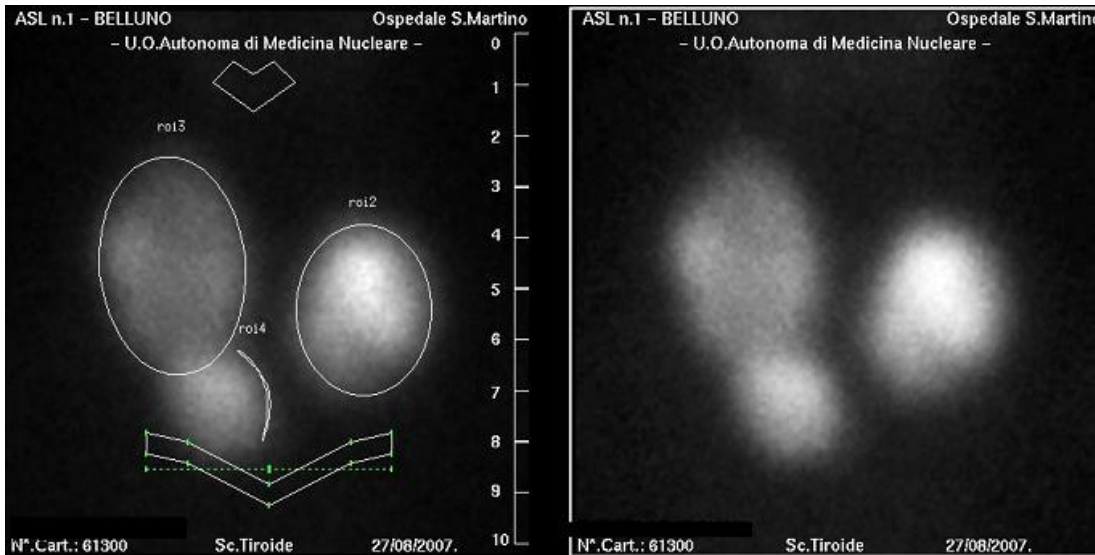


**Se ipocaptazione diffusa ed omogenea
D.D. con possibili interferenze
farmacologiche (LT4- cordarone-
mdc...ecc.)**

Valutazione dopo terapia con ^{131}I



11/01/2007
pre-terapia



27/08/2007
persistenza di
ipertiroidismo
Ridotte le dimensioni
e captazione più
omogenea

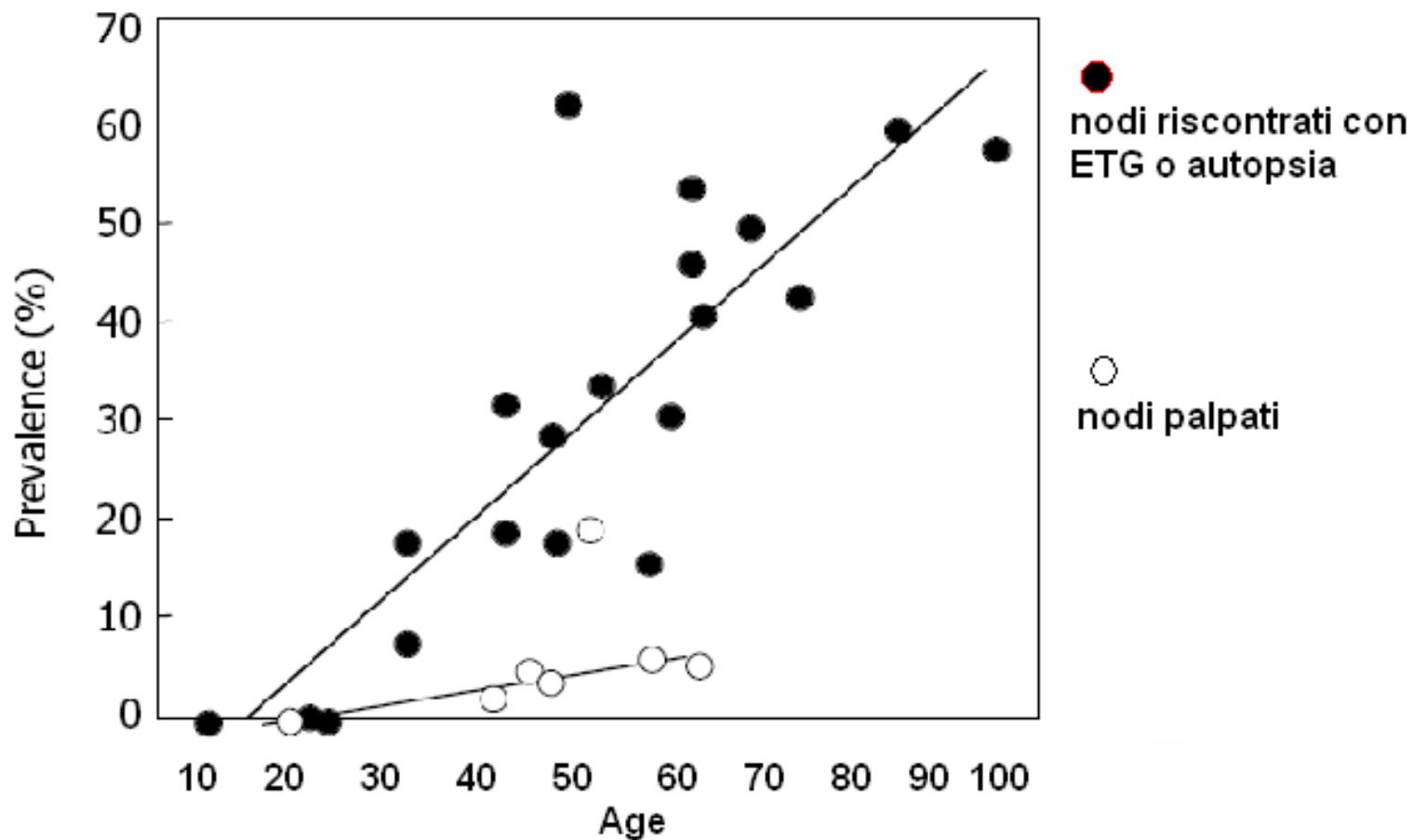
Eutiroideo dopo la 2°
dose di ^{131}I .

Il problema del nodo

(qualunque ingrossamento circoscritto nel contesto della ghiandola tiroidea)

- Più frequente nelle donne (6-8%) che nei maschi (1-2%)
- Il 20-30% delle donne presenta un nodo alla ETG
- Presente nel 40-60% in studi effettuati su riscontri autoptici in persone anziane
- Possono essere benigni (la maggioranza) o maligni
- Solo il 5-7% dei nodi palpabili è di tipo neoplastico

Thyroid Nodule Prevalence



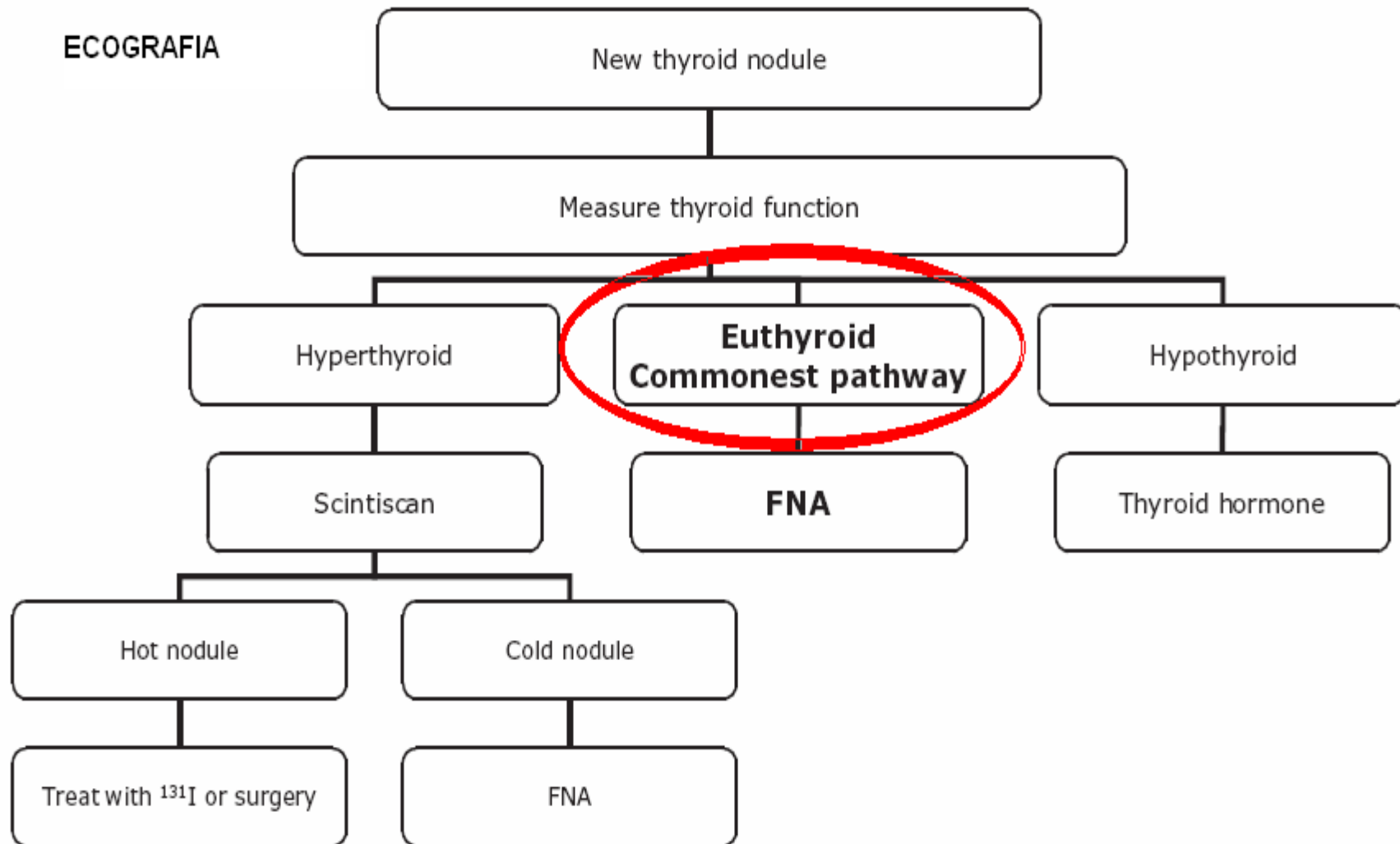
- Solo il 5-7% dei nodi **palpabili** è di tipo neoplastico e, con una diagnosi e terapia ottimali, la sopravvivenza a lungo termine è elevata (solo lo 0,4% di mortalità è imputabile a neoplasie tiroidee meno di 5 morti per milione di abitanti)
- L'importanza dei tumori tiroidei sembrerebbe sproporzionata rispetto alla loro reale pericolosità, ma lo diventa in quanto **difficilmente individuabili** tra la preponderante maggioranza dei nodi benigni
- Ciò comporta un notevole impegno non solo per individuare i nodi maligni, ma soprattutto per evitare di inviare ad intervento un numero imponente di pazienti portatori di nodi tiroidei, che sono, nella maggioranza dei casi, di tipo benigno.

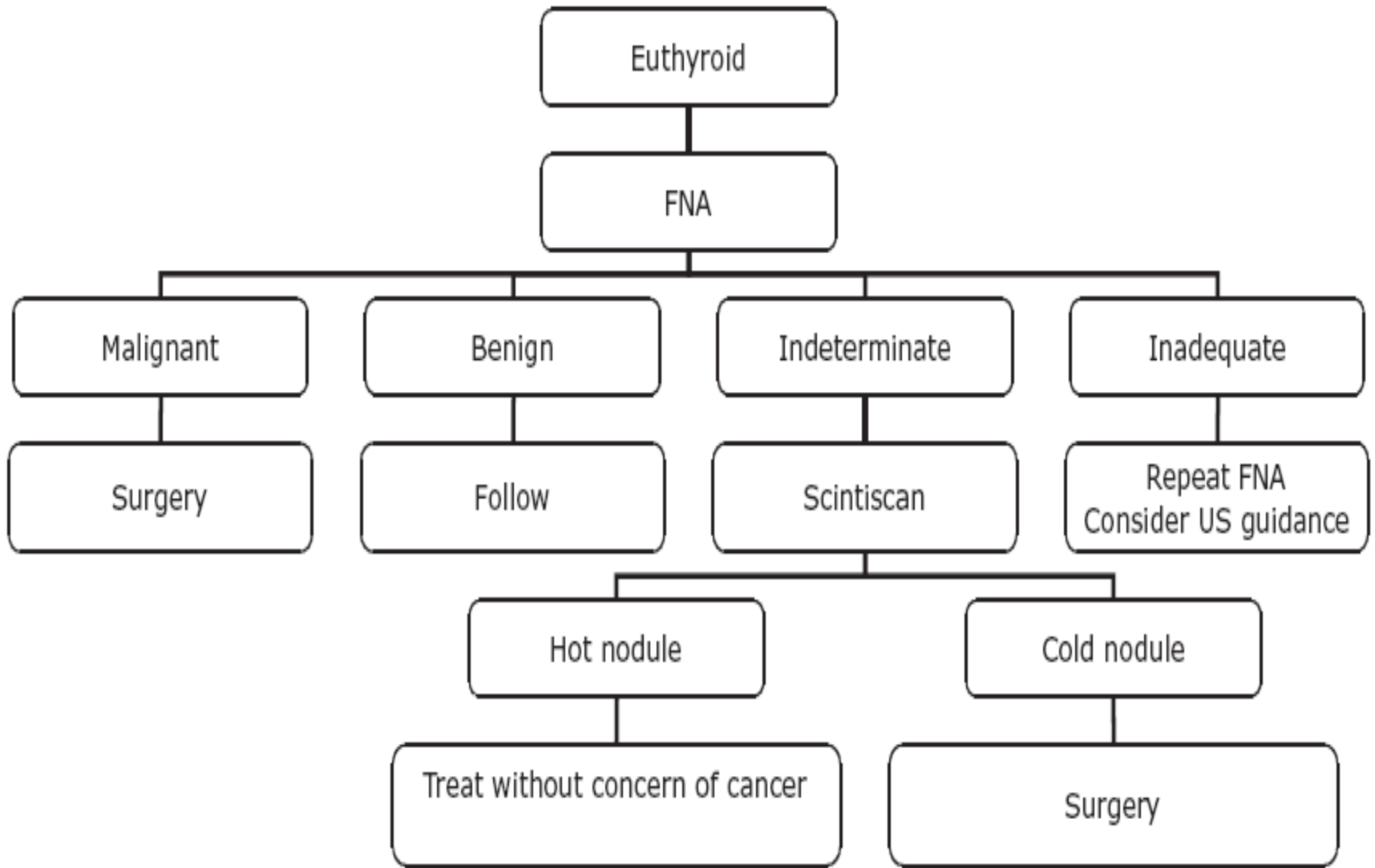
Table 1**Role of Nonisotopic Imaging in Clinical Management when Thyroid Cancer is Suspected but Undiagnosed**

<i>Clinical Circumstance</i>	<i>Role of Sonogram</i>	<i>Role of MRI</i>	<i>Role of CT</i>
Is “solitary” thyroid nodule malignant?	Minimal, if any and may show lymphadenopathy	None	None
Dominant nodule in a diffuse or nodular goiter or goiters of Hashimoto’s or Graves’ disease	May disclose region with unique-appearing ultrasound texture that is suspicious, may have “halo” around nodule and may demonstrate psammoma bodies	None	None
History of exposure to radiation therapy during youth but no palpable nodule	May show one or more nodules (some say a source of confusion, others say useful)	None	None
History of surgery for benign disease (adenoma) that may have malignant potential	May show new nodule in contralateral lobe and may show lymphadenopathy	None	None
Worrisome chemical marker: elevated thyroglobulin or calcitonin	May show nodule that has not been palpated and may show lymphadenopathy	None	None

Cosa fare ?

ECOGRAFIA





Terapia con ^{131}I |

L'uso di radioisotopi a scopo terapeutico risale agli anni 40 del secolo scorso

*Reprinted from The Journal of the American Medical Association
Dec. 7, 1946, Vol. 132, pp. 313-347*

Copyright, 1946, by American Medical Association

RADIOACTIVE IODINE THERAPY

Effect on Functioning Metastases of Adenocarcinoma of the Thyroid

S. M. SEIDLIN, M.D.

L. D. MARINELLI, M.A.

and

ELEANOR OSHRY, B.S.

New York

y of neoplastic disease usually consists of two
rst, the treatment of the primary focus and
iat of metastases. Specifically, in adenocar-
f the thyroid, the primary site together with
liate extensions is conventionally treated by
radiation or both. Distant metastases, if

Leiter, Seidlin, Marinelli and Baumann⁵ i
of 2 cases (1 of which is the subject of th
paper) of hyperthyroidism due to adenocar
the thyroid and to functioning metastases sh
the effect of thiouracil on the basal metal
plasma cholesterol, blood iodine and excretion

JAMA Dec. 7, 1946 Vol.132, pp 313-347

^{131}I (ioduro di sodio)

decade a ^{131}Xe con emissione di:

- Raggi Gamma (360 keV) (sfruttati per immagini o iodocaptazione);
- **Particelle β^-** (eM 190 keV; eMax 606 keV) penetrazione 0.32 mm in tessuti molli (sfruttate per effetto terapeutico)

Semiperiodo fisico ($T_{1/2}$) 8 gg

Indicazioni alla terapia con ^{131}I

(ATA; AACE; ETA; EANM; SEI; AIMN)

1. Morbo di Basedow

Rappresenta il trattamento di elezione negli Stati Uniti, in Italia ed in Europa viene riservato in caso di:

- Recidiva di ipertiroidismo dopo ciclo di trattamento con farmaci antitiroidei
- Pazienti non trattabili con farmaci antitiroidei (allergia, effetti collaterali o scarsa compliance)

(cont.)

Indicazioni alla terapia con ¹³¹I

(ATA; AACE; ETA; EANM; IES; AIMN)

....Morbo di Basedow

- pazienti non trattabili con la terapia chirurgica (rischio elevato per patologie concomitanti, rifiuto del paziente)
- ipertiroidismo con oftalmopatia associata

Oftalmopatia Basedowiana (1)

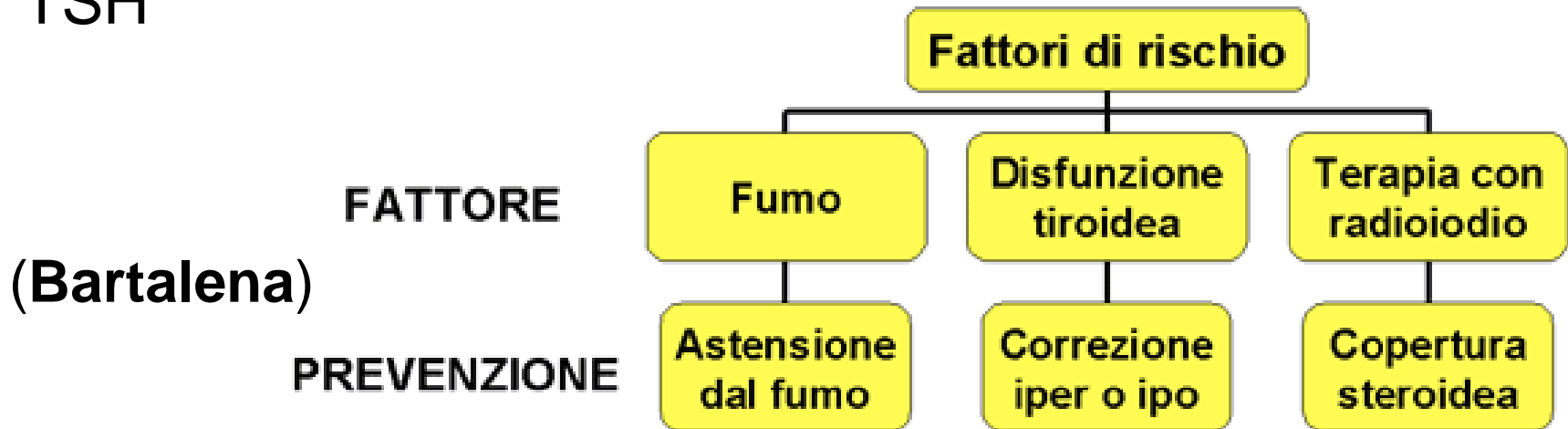
Mentre né la terapia con antitiroidei, né la tiroidectomia sembrano influenzare la storia naturale dell'OB, la terapia con radioiodio **può** causare la progressione dell'OB

(eccezionalmente la comparsa de novo della malattia oculare),

ciò si verifica in circa il 15-20% dei casi, spesso in maniera transitoria, ma non per questo trascurabile.

fattori che aumentano rischio di OB dopo ^{131}I :

- la presenza di un coinvolgimento oculare prima del trattamento radiometabolico;
- **il fumo di sigaretta**,
- la gravità dell'ipertiroidismo,
- la non tempestiva correzione dell'ipotiroidismo post-radioiodio,
- la presenza di elevati titoli di anticorpi anti-recettore del TSH



Oftalmopatia Basedowiana (3)

“

E' importante sottolineare che il fatto che il **radioiodio** possa avere questo effetto indesiderato a livello oculare **non costituisce una controindicazione** al suo impiego come **efficace cura definitiva** dell'ipertiroidismo.

Infatti, la concomitante e relativamente breve somministrazione di dosi moderate di glucocorticoidi per via orale, non solo previene questa possibile progressione ma ha anche effetti curativi sulle manifestazioni oculari preesistenti al trattamento radiometabolico”.

Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A.

Graves' ophthalmopathy: a preventable disease?

European Journal of Endocrinology 2002; 146: 457-461.

Indicazioni alla terapia con ¹³¹I

(L.G.: ATA; AACE; ETA; EANM; IES; AIMN)

- **2. Adenoma tossico**

(trattamento da effettuare nella fase in cui l'adenoma inibisce il parenchima circostante)

→ tireotossicosi evidente

→ tireotossicosi subclinica (indicazione posta solo dopo valutazione quadro clinico e fattori di rischio individuali)

Indicazioni alla terapia con ^{131}I

(L.G.: ATA; AACE; ETA; EANM; IES; AIMN)

3. Gozzo multinodulare tossico

- Terapia di elezione nell'anziano
- Gozzo senza indicazioni chirurgiche
- Rifiuto dell'intervento
- Controindicazioni mediche all'intervento

Non sono inoltre da trascurare

-preferenze del paziente per le terapie proposte

Non indicazioni al trattamento con ^{131}I

- **Ipertiroidismo con gozzo di grosse dimensioni**
(chirurgia come indicazione di prima scelta)
- **Tireotossicosi a bassa captazione**
 - fase di tireotossicosi della tiroidite subacuta
 - fittizia o indotta da medicinali (amiodarone, iodio)
 - fase di ipertiroidismo subclinico della tiroidite di Hashimoto
- **Morbo di Basedow** (con noduli dominanti, non funzionanti, con sospetto citologico di malignità)

Contro Indicazioni al trattamento con ¹³¹I

- **Assolute: gravidanza in atto, allattamento**
- **Relative: età <18 anni** (terapia praticabile in casi selezionati e dopo accurata valutazione rischio/beneficio - normativa nazionale, più prudente di quella americana che sconsiglia il trattamento prima dei 5 anni)

Follow-up Morbo di Basedow:

- Monitoraggio in fase precoce di eventuale peggioramento della tireotossicosi nel caso che non sia stata prevista terapia tireostatica dopo il trattamento con ^{131}I**
- Controllo TSH e ormoni tiroidei dopo 6 settimane dal trattamento** (rara insorgenza di ipotiroidismo prima di 8 settimane; ormoni tiroidei più utili rispetto al TSH che può normalizzarsi, a volte anche diversi mesi dopo un trattamento efficace).

(cont.)

Follow-up Morbo di Basedow:

- **Se ipotiroidismo compare dopo 6-12 settimane dal trattamento, stretto monitoraggio clinico ed ormonale (il fenomeno può essere transitorio).**
- **Se ipotiroidismo compare più tardivamente probabilmente è definitivo (documentato da progressivo incremento del TSH e riduzione dell'FT4): necessaria terapia ormonale sostitutiva.**
- **NB: In caso di persistenza di ipertiroidismo è indicato trattamento tireostatico per circa 3-4 mesi per attendere il pieno effetto del trattamento con radioiodio. Se non si ottiene risoluzione dell'ipertiroidismo dopo 6-12 mesi dal trattamento radiometabolico opportuno somministrare una seconda dose terapeutica.**

Follow-up Adenoma Tiroideo Tossico e GMN:

- utile scintigrafia tiroidea di controllo dopo 4-6 mesi dal trattamento, per evidenziare la ripresa funzionale del parenchima tiroideo extra-nodulare (non fornisce però significative informazioni di tipo prognostico).**
- periodico controllo clinico ed ormonale fino al raggiungimento dell'eutiroidismo.**
- successivo controllo dopo 3 mesi e quindi ad intervalli progressivamente superiori.**

Risultati Terapia con ^{131}I :

- **M di Basedow** : obiettivo → ipotiroidismo
370 MBq = 69% ipotiroidismo a 1 anno
400-600 MBq = 75% ipotiroidismo a 6 mesi
- **Adenoma Autonomo & Gozzo Plurinodulare Tossico**: obiettivo → eutiroidismo
50%-60% a 3 mesi; 80% a 6 mesi
Ipotiroidismo: 3% a 1 anno e 64% a 24 anni
(> in paz di età inferiore 50 anni (61% dopo 16 anni) rispetto a pazienti di età superiore a 70 anni (36% a dopo 16 anni);

Effetti indesiderati

- **Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism.**
- **Hall P, Berg G, Bielkelgren G, Boice JD Jr, Ericsson UB, Hallquist A, Lindberg M, Lundell G, Tennvall J, Wiklund K, et al.**
- Department of General Oncology, Radiumhemmet, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden.
Int.J.Cancer 1992 Apr 1;50(6):886-90

Cancer mortality was studied in 10,552 Swedish hyperthyroid patients treated with ^{131}I between 1950 and 1975.

“No increased risk was seen for leukemia, bladder cancer or breast cancer. Younger patients and those receiving ^{131}I at higher activity had higher SMRs than older patients and those receiving lower activity. Patients with toxic nodular goiter had higher risk than those with Graves' disease. The lack of increasing mortality over time and with increasing activity of ^{131}I administered argues against a carcinogenic effect of ^{131}I . However, in the case of cancers of the stomach, the ^{131}I exposure could have contributed to the excess mortality from these cancers”

- **Long-term comparative cancer mortality after use of radio-iodine in the treatment of hyperthyroidism, a fully reported multicenter study**
- RB Singer
- ***Journal of insurance medicine*** (New York) 02/2001; 33(2):138-42.

RESULTS:

- With an initial cohort of 35,630 hyperthyroid patients, a mean entry age of 46 years and 738,831 patient-years of FU, the 2950 observed cancer deaths were only minimally over the 2858 expected cancer deaths from US population rates, after exclusion of first-year deaths. In the 64.7% of patients receiving ¹³¹I, the total cancer deaths were significantly above expected (258 versus 208), only at durations of 1-5 years, not thereafter. Thyroid cancer deaths were significantly elevated, but the number was very small, only 24 deaths in all exposures, as compared with 5.89 expected. The overall thyroid cancer mortality was higher in cases of toxic nodular goiter than in patients with Graves' disease.

CONCLUSIONS:

- Despite the small early increase in total cancer deaths and the relatively higher increase in thyroid cancer deaths (only 18 excess deaths), the authors conclude that therapy with the doses of ¹³¹I used is a safe procedure. The interpretation of cause-specific excess mortality is greatly influenced by the prevalence of the cause of death

Effetti indesiderati

- Accentuazione della sintomatologia dopo 3-8 giorni dal trattamento, generalmente ben sopportati e/o controllati da BetaBloccati (Inderal)
- Possibile comparsa di dolore al collo e/o febbre, generalmente di poca entità, autolimitati o e controllati da anti infiammatori

radioprotezione ambientale e parentale

- Legge del quadrato della distanza (2 metri sufficienti per un periodo inferiore alle 2 ore)
- Tempo
- Contaminazione (urine: massima eliminazione nelle prime 48-72 ore; saliva: massima concentrazione nelle prime 48 ore)

Costi contenuti

- 370 MBq 74 € e 15 € per ogni 370 MBq successivo (90 € per una dose 15-20 mCi)
- 1° Visita € 20,5
- 2° vista € 14,25
- Sc. tiroidea € 45,6
- Ecografia € 45,6

nuovo tariffario regione veneto



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE