
IL TRATTAMENTO RADIOMETABOLICO DELL'IPERTIROIDISMO***

Massimo E. Dottorini*, Eugenio Inglese*, Massimo Salvatori*,
Alberto Signore*[§], Sebastiano Squatrito[§] e Paolo Vitti[§]

* Associazione Italiana di Medicina Nucleare
[§]Società Italiana di Endocrinologia

Gruppo di lavoro "Dosimetria in radioterapia metabolica"
della Associazione Italiana di Fisica in Medicina

*** VERSIONE AGGIORNATA FEBBRAIO 2005

1. INTRODUZIONE	3
2. INDICAZIONI ALLA TERAPIA RADIOMETABOLICA	3
I. TERAPIA CON ¹³¹I NEL MORBO DI BASEDOW.	3
II. TERAPIA CON ¹³¹I NEL GOZZO NODULARE TOSSICO E NELL'ADENOMA TOSSICO	3
3. CONTROINDICAZIONI	4
4. CONDIZIONI IN CUI IL RADIOIODIO NON È INDICATO	4
5. AUTOIMMUNITÀ TIROIDEA E TRATTAMENTO CON ¹³¹I	5
6. PREPARAZIONE DEL PAZIENTE	5
I. PRETRATTAMENTO CON TIREOSTATICI (M. DI BASEDOW)	5
II. PRETRATTAMENTO CON TIREOSTATICI (GOZZO NODULARE TOSSICO)	6
III. PRETRATTAMENTO CON ORMONI TIROIDEI	6
IV. PRODOTTI CONTENENTI IODIO	6
7. ASPETTI NORMATIVI E NORME DI RADIOPROTEZIONE	7
I. AUTORIZZAZIONE ALL'IMPIEGO DEL RADIOIODIO	7
II. SMALTIMENTO DEI RIFIUTI RADIOATTIVI	7
III. RESPONSABILITÀ DEL TRATTAMENTO	8
IV. GIUSTIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO	8
V. CONSENSO INFORMATO	9
VI. OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO	9
VII. ASPETTI ORGANIZZATIVI	9
VIII. GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO	10
8. MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E DOSIMETRIA	11
I. GENERALITÀ SULLA DOSIMETRIA	11
a) volume bersaglio	11
b) captazione massima percentuale	11
c) tempo di dimezzamento effettivo	11
d) organi differenti dall'organo bersaglio	12
II. GOZZO TOSSICO DIFFUSO (M. DI BASEDOW)	13
a. obiettivo della terapia	13
b. dose al bersaglio	13
c. dosimetria	13
III. AREE DI AUTONOMIA FUNZIONALE SINGOLE O MULTIPLE	14
a) obiettivo della terapia	14
b) dose al bersaglio	14
c) dosimetria	14
IV. MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE	15
9. EFFETTI INDESIDERATI	15
10. TERAPIA SUCCESSIVA AL TRATTAMENTO CON RADIOIODIO	16
11. FOLLOW-UP	16
12. BIBLIOGRAFIA	17
13. ALLEGATI	21
ALLEGATO 1	21
TERAPIA CON RADIOIODIO DELL'IPERTIROIDISMO	21
ALLEGATO 2	22
TERAPIA CON RADIOIODIO DELL'IPERTIROIDISMO	22
ALLEGATO 3	24
METODOLOGIE DI MISURA DEI VOLUMI	24

1. INTRODUZIONE

L'uso di radioisotopi a scopo terapeutico in endocrinologia risale al 1940 quando pazienti affetti da ipertiroidismo furono trattati per la prima volta con dosi terapeutiche di un isotopo dello iodio, lo iodio-131 (^{131}I). Da allora oltre un milione di persone in tutto il mondo è stato trattato con ^{131}I , cosicché le conoscenze sull'efficacia e sulla sicurezza di questo trattamento sono oggi consolidate.

Lo ^{131}I , captato attivamente dalle cellule follicolari della tiroide come lo iodio stabile, emette radiazioni beta e gamma, ma l'effetto terapeutico è dovuto in larga parte (94%) alle radiazioni beta, che presentano un percorso medio di 0.36 mm nei tessuti molli e determinano necrosi cellulare per effetto ionizzante. Nelle prime fasi lo ^{131}I causa necrosi cellulare con successiva reazione infiammatoria, distruzione dei follicoli e dismissione in circolo di ormoni tiroidei, cui consegue fibrosi, dopo un intervallo di tempo variabile dal trattamento. Si ha dunque una riduzione del tessuto tiroideo funzionante, paragonabile ad una rimozione chirurgica.

Scopo di queste linee guida è quello di fornire elementi aggiornati sulle indicazioni e sulle modalità del trattamento con ^{131}I .

2. INDICAZIONI ALLA TERAPIA RADIOMETABOLICA

I. Terapia con ^{131}I nel morbo di Basedow.

La terapia radiometabolica con ^{131}I rappresenta oggi il trattamento di prima scelta del m. di Basedow negli Stati Uniti ([Wartofsky, 1997](#)) ed il suo uso si sta progressivamente estendendo anche in Europa. E' certamente riconosciuta universalmente l'indicazione nei pazienti con allergia o scarsa compliance al trattamento con antitiroidei (tionamidi) ed in tutti coloro che presentino una recidiva dell'ipertiroidismo dopo un ciclo di trattamento medico con antitiroidei. Questo evento si verifica purtroppo in circa il 70% dei pazienti trattati con antitiroidei di sintesi ([Vitti, 1997](#)) e rende ragione del sempre più ampio uso della terapia radiometabolica nel m. di Basedow. Infatti, come noto, l'unica alternativa che si ha al radioiodio nel trattamento definitivo dell'ipertiroidismo da m. di Basedow è la tiroidectomia. La presenza di oftalmopatia Basedowiana costituisce una particolare indicazione al trattamento con radioiodio. Infatti nei pazienti con m. di Basedow ed oftalmopatia, il trattamento definitivo dell'ipertiroidismo con tiroidectomia o con radioiodio a dosi che consentano una completa distruzione del tessuto tiroideo è associato a benefici effetti a lungo termine sulla oftalmopatia. Ciò avviene probabilmente perché questi trattamenti portano ad una rimozione degli antigeni che sono in comune tra tiroide e tessuto retroorbitario, e che costituiscono la base patogenetica della oftalmopatia basedowiana. Per quanto riguarda gli effetti a breve termine, il radioiodio può causare il peggioramento di una preesistente oftalmopatia, ma questo effetto può essere prevenuto dalla concomitante terapia steroidea ([Bartalena, 1998](#)).

Applicando schemi terapeutici appropriati è possibile curare con ^{131}I circa l'80% dei pazienti con una unica somministrazione terapeutica; il 20% richiede una seconda somministrazione dopo 6-12 mesi dalla prima e solo poche pazienti necessitano di ulteriori trattamenti.

II. Terapia con ^{131}I nel gozzo nodulare tossico e nell'adenoma tossico

Nel gozzo multinodulare tossico e nell'adenoma tossico, la terapia con ^{131}I e la tiroidectomia costituiscono i trattamenti di elezione. I farmaci antitiroidei infatti non permettono una risoluzione permanente dell'ipertiroidismo. Lo ^{131}I rappresenta inoltre la terapia d'elezione nei casi di ipertiroidismo persistente dopo tiroidectomia parziale per gozzo nodulare tossico. Il radioiodio è captato selettivamente dai noduli iperfunzionanti, riducendone il funzionamento ed il volume, mentre il parenchima extranodulare non viene irradiato in misura rilevante. 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. Questa evenienza si verifica nelle condizioni di

ipertiroidismo conclamato (TSH soppresso e ormoni tiroidei liberi elevati) o di ipertiroidismo subclinico (TSH soppresso con ormoni tiroidei liberi nella norma). In quest'ultima condizione il beneficio del trattamento è tuttora oggetto di discussione, ma va comunque sottolineato che l'ipertiroidismo subclinico costituisce un importante fattore di rischio cardiovascolare nei soggetti al di sopra dei 60 anni (Parle JP, 2001).

3. CONTROINDICAZIONI

Le controindicazioni assolute al trattamento con radioiodio sono la gravidanza in atto e l'allattamento. Nel caso in cui il radioiodio venisse somministrato durante la gravidanza la tiroide fetale, che compare entro la 10°-12° settimana di gestazione, sarebbe distrutta dallo ^{131}I ed il feto riceverebbe, per la contiguità dell'utero con la vescica, dosi superiori al limite "di sicurezza" di dose efficace di 1 mSv (Commissione Europea - Protezione dalle radiazioni 100). La terapia radiometabolica non può essere effettuata durante l'allattamento, poiché il lattante riceverebbe dosi efficaci superiori ad 1 mSv. (Mountford, 1997).

Per quanto riguarda il trattamento in ragazzi ed adolescenti, le casistiche di soggetti trattati con radioiodio per ipertiroidismo al di sotto dei 18 anni sono limitate. I dati disponibili in letteratura sono comunque rassicuranti, non essendo riportato un aumento di incidenza di tumori in soggetti trattati con ^{131}I in periodo infantile-giovanile (Rivkees, 1998), ma solo un incremento degli adenomi (Dobyns, 1974). Una informazione indiretta può derivare dall'esperienza accumulata nei bambini esposti al fall-out di Chernobyl, che peraltro presentò caratteristiche qualitative e quantitative differenti rispetto alla irradiazione conseguente ad un trattamento con ^{131}I per ipertiroidismo. I dati raccolti da commissioni internazionali hanno confermato la maggiore sensibilità all'induzione di carcinomi tiroidei nei bambini (in particolare da 0 ai 5 anni) e degli adolescenti esposti alle radiazioni derivanti dal fall-out rispetto agli adulti (Commissione Europea - Protezione dalle radiazioni 121). E' quindi opportuno evitare il trattamento con ^{131}I al di sotto dei 18 anni, ed in particolare in età prepuberale, salvo che in casi selezionati.

L'allergia allo iodio non rappresenta una controindicazione al trattamento. Grazie alle elevate attività specifiche delle soluzioni orali di ^{131}I (usualmente superiori ai 200 MBq/ μg) le quantità ponderali di iodio contenute in un trattamento radiometabolico per ipertiroidismo sono circa 1.000 volte inferiori alla razione alimentare giornaliera raccomandata (0.00015 mg vs. 0.15 mg , rispettivamente) (Neff, 1996). Per tale motivo possono essere sottoposti a trattamento con radioiodio anche pazienti che hanno presentato reazioni avverse durante l'esecuzione di indagini radiologiche con mezzi di contrasto organo-iodati.

4. CONDIZIONI IN CUI IL RADIOIODIO NON È INDICATO.

Diverse casistiche indicano che l'ipertiroidismo con gozzo di grosse dimensioni difficilmente guarisce dopo una singola somministrazione di ^{131}I , per cui in questi casi l'indicazione primaria è quella chirurgica.

Il trattamento con radioiodio non è inoltre indicato in diverse condizioni di tireotossicosi senza ipertiroidismo (tireotossicosi fattizia e medicamentosa, fase di tireotossicosi della tiroidite subacuta). In generale il radioiodio non è indicato nelle situazioni di ipertiroidismo con bassa captazione (ipertiroidismo indotto da amiodarone o da iodio).

Non costituisce indicazione al trattamento con ^{131}I la fase di ipertiroidismo subclinico della tiroidite di Hashimoto sia perché può essere una tireotossicosi da distruzione follicolare senza iperfunzione tiroidea, sia perché l'ipertiroidismo può essere transitorio e seguito da ipotiroidismo. Questo ipertiroidismo subclinico va distinto dunque nettamente da quello presente nel gozzo nodulare, che invece costituisce una indicazione chiara al trattamento con radioiodio.

Nel caso di morbo di Basedow la presenza di noduli dominanti, non-funzionanti, con sospetto di malignità all'esame citologico rappresenta una controindicazione al trattamento con radioiodio, ed una indicazione a quello chirurgico.

5. AUTOIMMUNITÀ TIROIDEA E TRATTAMENTO CON ¹³¹I

Il rilievo di livelli elevati di anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb) nei pazienti con morbo di Basedow implica un significato prognostico sfavorevole sulla efficacia a lungo termine del trattamento con tionamidi e rappresenta quindi un elemento a favore della terapia definitiva con radioiodio.

La concomitanza di livelli elevati di TRAb ed oftalmopatia, costituisce una indicazione al trattamento definitivo dell'ipertiroidismo con radioiodio, con dosi ablative che garantiscano la completa distruzione del tessuto tiroideo.

La riduzione del volume ghiandolare valutata mediante ecografia rappresenta il parametro più predittivo di una efficace risposta terapeutica al trattamento con radioiodio (Chiovato, 1998), mentre minore importanza prognostica sembrano assumere le modificazioni post-trattamento del livello sierico dei TRAb.

In rari casi nei pazienti con gozzo nodulare tossico il trattamento con radioiodio è seguito dallo sviluppo di un ipertiroidismo autoimmune con comparsa di TRAb. Questo fenomeno è probabilmente legato alla liberazione di antigeni tiroidei conseguente al trattamento con radioiodio (Chiovato, 1994) e presuppone una suscettibilità genetica ad ammalarsi di morbo di Basedow. Questo evento è comunque estremamente raro, non impedisce un successivo trattamento definitivo e non implica limitazioni nella programmazione del trattamento con radioiodio nei pazienti con gozzo nodulare tossico.

6. PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

I. Pretrattamento con tireostatici (m. di Basedow)

E' argomento di discussione se, prima del trattamento radiometabolico, l'ipertiroidismo debba essere trattato o meno con antitiroidei (Bartalena, 2005).

E' noto che la terapia radiometabolica può provocare un temporaneo peggioramento della tireotossicosi, probabilmente per il rapido rilascio in circolo dell'ormone tiroideo, determinato dal danno da radiazioni delle cellule follicolari tiroidee. Tale effetto può essere prevenuto dalla somministrazione di antitiroidei di sintesi prima del radioiodio, in quanto determinano una riduzione degli ormoni tiroidei circolanti e di quelli intratiroidei. Infatti, nei pazienti pretrattati l'aumento degli ormoni circolanti che si verifica dopo somministrazione di radioiodio non determina un superamento dei livelli normali, mentre nei pazienti non pretrattati esso si somma a livelli ormonali già elevati con ulteriore peggioramento della tireotossicosi (Andrade 1999, Burch 2001), conseguente più che alla terapia radiometabolica di per sé, alla sospensione degli antitiroidei.

D'altro lato, è possibile che il pretrattamento con tireostatici determini una riduzione dell'efficacia della terapia con ¹³¹I per la riduzione della captazione e dell'emivita biologica dello ¹³¹I. Ciò potrebbe comportare la necessità di utilizzare attività di ¹³¹I più elevate, per ottenere risultati comparabili. A questo proposito 2 studi controllati e prospettici hanno dimostrato che il pretrattamento con MMI non riduce l'efficacia del radioiodio (Andrade 2001, Braga 2002), mentre questo effetto sembra prodotto dal propiltiouracile come riportato in uno studio recente (Bennema, 2004).

È dunque consigliabile somministrare il radioiodio 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 ed in quelli con malattie cardiovascolari. Infatti, la terapia con ¹³¹I 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.

Il pretrattamento con tireostatici è inoltre utile nei casi ad accelerato turnover intratiroideo del radioiodio ("small pool syndrome"), poiché in questi casi consente di prolungare il tempo di residenza del radioiodio all'interno della tiroide ed ottimizzare quindi il rapporto tra dose al bersaglio e dose agli organi critici.

Nel morbo di Basedow, nel caso in cui fosse eseguito un pretrattamento con tireostatici, è necessario sospendere quest'ultimo almeno 3 gg. prima della terapia radiometabolica.

II. Pretrattamento con tireostatici (gozzo nodulare tossico)

Nel gozzo nodulare tossico è indicato limitare la terapia tireostatica a casi selezionati, poiché il pretrattamento con tireostatici può favorire l'accumulo di radioiodio nel tessuto extranodulare non più inibito funzionalmente e determinare una più elevata incidenza di ipotiroidismo post-terapeutico.

Nel caso del gozzo nodulare tossico è importante sospendere il trattamento tireostatico almeno 3 settimane prima della terapia radiometabolica. La esecuzione di una scintigrafia tiroidea nei giorni precedenti la terapia radiometabolica può essere utile per verificare l'effettiva ripresa funzionale delle aree autonome e la presenza di inibizione funzionale del tessuto tiroideo normale. Nel caso in cui il tessuto tiroideo sano non fosse ancora totalmente soppresso, si valuterà l'opportunità di prolungare il periodo di sospensione degli anti-tiroidei, eventualmente associando un trattamento sintomatico con beta-bloccanti (Signore, 2000).

III. Pretrattamento con ormoni tiroidei

Nel tentativo di evitare l'insorgenza di ipotiroidismo dopo trattamento con radioiodio, nei soggetti con noduli tiroidei iperfunzionanti, con TSH dosabile e con una incompleta soppressione del parenchima extranodulare alla tireoscintigrafia, può essere talora indicata la somministrazione di ormoni tiroidei. Sono stati proposti vari tipi di pretrattamento a questo fine. Tra questi, la somministrazione di L-tiroxina 1 µg/kg da 4-6 settimane prima del trattamento con radioiodio, o la somministrazione di L-triiodotironina 1 µg/kg da 10-20 giorni prima, quando non esistano controindicazioni. Lo scopo di questo pretrattamento è quello di ottenere un abbassamento dei livelli di TSH con riduzione della captazione del ¹³¹I da parte del parenchima tiroideo non autonomo.

IV. Prodotti contenenti iodio

Dato che lo iodio contenuto in alcuni prodotti può saturare la capacità delle cellule tiroidee di captare ulteriori quantità del radioalogeno, i pazienti in cui è prevista la terapia radiometabolica non devono fare uso di tali prodotti per un adeguato periodo di tempo prima della terapia radiometabolica (Tab n. 1).

Tabella 1. Tempi di sospensione consigliati di alcuni farmaci e prodotti prima della terapia con ¹³¹I (modificato da linee guida SNM).

Farmaco o prodotto	Tempo di sospensione consigliato
Multivitaminici (contenenti iodio)	7 giorni
Espettoranti, soluzioni di Lugol, prodotti a base di alghe marine, prodotti per dimagrire contenenti iodio, disinfettanti, lavande vaginali, dentifrici iodati, tinture per capelli, creme anti-cellulite a base di iodio o prodotti iodati	2-3 settimane, in base al contenuto di iodio
Tintura di iodio	2-3 settimane
Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane (in caso di funzionalità renale normale)
Mezzi di contrasto radiografici liposolubili (oggi usati raramente)	Alcuni mesi
Amiodarone	3-6 mesi o più

7. ASPETTI NORMATIVI E NORME DI RADIOPROTEZIONE

Scopo del presente capitolo è quello di fornire brevi cenni in tema di legislazione e di radioprotezione. Maggiori approfondimenti sono reperibili nel DLvo 187/2000 e in alcuni documenti tecnici che verranno riportati in bibliografia.

I. Autorizzazione all'impiego del radioiodio

La terapia con radioiodio dell'ipertiroidismo è una pratica soggetta a regime autorizzativo e , qualora il centro non risulti in possesso di autorizzazione , essa va richiesta ai sensi dell'art. 27 del D. L.vo 230/95,secondo le indicazioni fornite negli artt. 28 e 29 e nell'allegato IX del D. L.vo citato.

La domanda di nulla osta va inoltrata secondo le modalità previste dall'All. IX del D. L.vo 230/95, modificato dal D. L.vo 241/2000. Per impianti di categoria A la richiesta va inoltrata al Ministero dell'Industria, Commercio e Artigianato (art.28), mentre per gli impianti di Categoria B la richiesta va inoltrata alle Autorità competenti, stabilite con leggi delle regioni o delle province autonome.

Gli enti che invece al momento dell'entrata in vigore dell'Allegato IX del D. L.vo 241/2000 risultavano già in possesso di un provvedimento autorizzativo rilasciato ai sensi della precedente normativa (art. 96 del D.P.R. 185/64), dovevano richiedere, entro 2 anni (31 dicembre 2002) la conversione o la convalida del provvedimento stesso ai sensi della nuova normativa. Nel caso in cui gli enti fossero in possesso di provvedimento autorizzativo, rilasciato ai sensi della precedente normativa, e che prevede il rinnovo, la richiesta di autorizzazione deve essere presentata nei termini previsti dai provvedimenti in questione (art. 146, comma 3 D. Lvo 230/95).

II. Smaltimento dei rifiuti radioattivi

Gli artt. 28 e 29 del D.L.vo 230/95 stabiliscono che il nulla osta relativo all'impiego di categoria A o di categoria B deve tener conto delle modalità dell'eventuale allontanamento o smaltimento dei rifiuti radioattivi. Pertanto nell'ambito della richiesta di nulla osta di categoria A o B dovrà essere previsto anche lo smaltimento dei rifiuti radioattivi. Gli Enti, che non sono in possesso di un provvedimento autorizzativo allo smaltimento di rifiuti radioattivi, rilasciato ai sensi della precedente normativa (art. 105

del D.P.R. 185/64), devono richiedere subito il nulla osta relativo all'impiego di categoria A o di categoria B.

Gli enti che invece al momento dell'entrata in vigore dell'Allegato IX del D. L.vo 241/2000, risultavano già in possesso di un provvedimento autorizzativo allo smaltimento di rifiuti radioattivi, rilasciato ai sensi della precedente normativa (art. 105 del D.P.R. 185/64), dovevano richiedere, nell'ambito della stessa richiesta di conversione o convalida del provvedimento autorizzativo ai fini dell'impiego (art. 96 del D.P.R. 185/64), anche la conversione o convalida dell'autorizzazione allo smaltimento. Tale richiesta doveva essere effettuata entro 2 anni dall'entrata in vigore del suddetto Allegato IX (31 dicembre 2002). Nel caso in cui gli enti fossero in possesso di provvedimento autorizzativo, rilasciato ai sensi della precedente normativa, e che prevede il rinnovo, la richiesta di autorizzazione deve essere presentata nei termini previsti dai provvedimenti in questione (art. 146, comma 3 D. Lvo 230/95).

III. Responsabilità del trattamento

L'esercizio specialistico della Medicina Nucleare viene consentito esclusivamente al medico laureato in medicina e chirurgia, abilitato all'esercizio professionale e in possesso dello specifico diploma di specializzazione (art.7, comma 3, D. L.vo 187/00). Ai sensi dell'art. 5, commi 1 e 2, del D. L.vo 187/00 il medico specialista ha la responsabilità clinica diretta del trattamento (inteso come esposizione medica), lo effettua su richiesta motivata del prescrivente e sceglie la metodologia più idonea, valutando anche la possibilità di utilizzare tecniche sostitutive non basate su radiazioni ionizzanti.

IV. Giustificazione del trattamento

La terapia radiometabolica è una pratica sottoposta al principio di giustificazione sancito dall'art. 3 del D. L.vo 187/00 e quindi ai sensi dello stesso decreto è necessaria sia la giustificazione generale della pratica che la giustificazione della singola esposizione.

Mentre la prima viene stabilita nell'ambito del consesso scientifico (da istituzioni nazionali o internazionali, da associazioni scientifiche, ecc.) , la seconda viene effettuata dal medico specialista (medico nucleare) che deve tener conto degli obiettivi specifici dell'esposizione e delle caratteristiche della persona interessata.

La sede idonea in cui il medico nucleare (medico specialista a fini di radioprotezione) effettua la giustificazione della pratica in oggetto (terapia con radioiodio dell'ipertiroidismo) è la visita medico-nucleare pretrattamento codificata nel tariffario nazionale (G.U. n.216 del 14 settembre 1996, DM 22 luglio 1996 " Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe" , con il numero di codice 89.03).

Durante la visita pretrattamento il medico nucleare procede alle seguenti operazioni e valutazioni previste dalla corrente legislazione:

Evita esposizioni non giustificate, qualora non esista un'indicazione corretta al trattamento (art.3, comma 1, D.L.vo 187/00)

Valuta l'efficacia ed i potenziali vantaggi terapeutici dell'esposizione medica connessa al trattamento con radioiodio rispetto al danno alla persona che la stessa potrebbe provocare tenendo conto delle procedure terapeutiche alternative che si propongono lo stesso obiettivo, ma che non comportano un'esposizione (art.3 , comma 2, D.L.vo187/00)

Per evitare esposizioni non necessarie si avvale insieme al prescrivente delle informazioni acquisite o si assicura di non essere in grado di procurarsi precedenti informazioni diagnostiche o documentazione medica pertinenti alla prevista esposizione (art.3, comma 5, D.L.vo 187/00)

Procede alla valutazione clinica del risultato di precedenti trattamenti terapeutici (art.2, comma 2, lettera c, D.L.vo187/00)

V. Consenso Informato

Poiché attraverso la terapia con radioiodio si esercita un'azione con intrinseca portata lesiva, il paziente maggiorenne, capace di intendere e di volere, informato sulla natura e prospettive della prestazione, deve esprimere il suo specifico consenso in forma scritta.

In caso di minori o di pazienti incapaci di intendere o volere il consenso viene espresso dal legale rappresentante del paziente.

Anche se il D. L.vo 187/00 richiede espressamente il consenso informato specifico soltanto nel caso dell'esposizione di persone a fini di ricerca, l'obbligo di informare il paziente circa i rischi e i danni inerenti la prestazione terapeutica (All. I del D. L.vo 187/00) costituisce una premessa implicita al consenso.

Il consenso tutela l'operatore sia in termini di responsabilità penale (Artt. 43 e 50 C.P.) che civile (Art. 2043 C.C.) salvo nei casi di riconosciuta colpa professionale per negligenza, imprudenza e imperizia.

Va ricordato che l'obbligo di richiedere il consenso ricade sullo specialista (non sul prescrivente) in quanto titolare della responsabilità clinica (Art.2, comma 2.c, del D. L.vo 187/00) e della effettuazione della prestazione (Art. 5, comma 1, del D. L.vo 187/00).

In Allegato 1 viene riportato un modello esemplificativo di consenso informato al trattamento con radioiodio.

VI. Ottimizzazione del trattamento

Nell'ambito della programmazione e della valutazione delle dosi somministrate lo specialista 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. (art.4, comma 2, del D. L.vo 187/00). Inoltre l'esercente e il responsabile dell'impianto radiologico devono garantire che nelle procedure inerenti la radioterapia lo specialista si avvalga di un esperto in fisica medica (art. 6, comma 3, del D. L.vo 187/00).

Il trattamento dell'ipertiroidismo con radioiodio, in quanto pratica terapeutica, rientra anche fra le "pratiche speciali", di cui all'art. 9 del D. L.vo 187/00, per cui, secondo quanto stabilito dal comma 4 di tale articolo, il responsabile dell'impianto radiologico deve predisporre le procedure per la valutazione delle dosi somministrate ai pazienti verificandone la corretta applicazione.

Da questo non ne deriva una esplicita richiesta di adozione di modelli quantitativi di calcolo della dose individuale, ma sicuramente almeno l'impiego di procedure standard di valutazione della dose, anche semplici, e comunque l'adozione di una dose strettamente individualizzata per ciascun paziente. In quanto "pratica speciale" il responsabile dell'impianto radiologico garantisce la qualità tecnica del trattamento con radioiodio, inteso come procedura terapeutica.

VII. Aspetti organizzativi

Il trattamento con radioiodio per ipertiroidismo può essere eseguito in regime ambulatoriale purché l'attività somministrata non superi 600 MBq e ciò non comporti, successivamente, il superamento dei limiti e dei vincoli di dose, rispettivamente, per la popolazione e per familiari e conoscenti (all. I - parte II del D.L.vo 187/00).

A tal fine devono essere date le necessarie istruzioni al paziente (vedi Allegato 2) accertandosi che le stesse possano essere rispettate e che in tale maniera non vengano superati i vincoli di dose previsti per il gruppo particolare di persone definito dall'art.1, comma 3, del D. L.vo 187/00 e i limiti di dose per le persone del pubblico (Art.4, comma 8, e All. I, parte II, comma 8, del D. L.vo 187/00).

In caso di superamento del valore di 600 MBq o nel caso in cui non sia possibile assicurare il rispetto delle istruzioni (in maniera tale che non vengano superati i limiti di dose per la popolazione o per i lavoratori non esposti) o il rispetto delle norme relative allo smaltimento dei rifiuti radioattivi, la terapia deve essere effettuata in regime di ricovero protetto con sistema di smaltimento dei rifiuti radioattivi (Allegato 1, parte II, comma 6, del D. L.vo 187/00).

Comunque tutte le modalità previste e utilizzate devono rientrare nelle autorizzazioni rilasciate.

In tutti i casi, sia per i trattamenti eseguiti in regime ambulatoriale che per quelli in regime di ricovero protetto e prima che il paziente lasci la struttura sanitaria, il medico nucleare deve fornire al paziente e rendere note ai suoi familiari informazioni sui rischi e norme di comportamento atte ad evitare il superamento dei limiti e vincoli fissati.

Un esempio di tali informazioni è riportato nell' Allegato 2 .

VIII. Gravidanza e Allattamento

Al fine di evitare il trattamento non intenzionale di donne in stato di gravidanza o durante l'allattamento:

- il prescrivente e, al momento dell'indagine o del trattamento, lo specialista "...devono effettuare un'accurata anamnesi allo scopo di sapere se la donna è in stato di gravidanza e si informano, nel caso della somministrazione di radiofarmaci, se allatta al seno" (art.10, comma 1, del D. L.vo 187/00)

l'esercente "...deve assicurarsi che vengano esposti avvisi atti a segnalare il potenziale pericolo per l'embrione, il feto o per il lattante nel caso di somministrazione di radiofarmaci . Tali avvisi devono esplicitamente invitare il paziente a comunicare allo specialista lo stato di gravidanza certa o presunta o l'eventuale situazione di allattamento" (art.10, comma 1, del D. L.vo 187/00).

Le pazienti in età fertile devono essere adeguatamente informate sui rischi che la terapia con ¹³¹I comporterebbe per una gravidanza in atto. Nessuna paziente in cui sia possibile una gravidanza in atto può essere sottoposta a terapia con ¹³¹I. È consigliabile pertanto eseguire una determinazione sierica della β-HCG nei giorni immediatamente precedenti la terapia.

È altrettanto opportuno consigliare alla paziente in età fertile di evitare gravidanze per almeno 4 mesi, in modo da avere la garanzia che la dose ai gameti e/o al nascituro non superi 1 mSv, il limite di dose individuato per la popolazione generale e per le lavoratrici gestanti dalle direttive europee vigenti (Direttiva 96/29/Euratom recepita dal D.Lgs. 241/2000 e modificato dal D.Lgs. 26 marzo 2001, n. 151). Tale attesa permette inoltre di raggiungere un soddisfacente equilibrio ormonale.

Anche per quanto riguarda i maschi, poiché gli spermatozoi potrebbero essere danneggiati, è prudente sconsigliare il concepimento nei 4 mesi successivi al trattamento con radioiodio.

Nel caso in cui una donna in gravidanza sia comunque stata sottoposta a terapia o nel caso in cui la concepimento avvenga dopo la terapia ma prima del termine di 4 mesi, l'esperto di fisica medica o il medico responsabile della procedura dovranno valutare la dose al nascituro.

Si dovrà tenere conto della dose e del periodo di gravidanza al momento dell'esposizione e discutere con la paziente i possibili interventi, confrontando il rischio medio della vita di tutti i giorni con il rischio dovuto all'esposizione.

Al di sotto di 100 mSv (BIR 1973), l'aborto non è da prendere in considerazione solo sulla base dell'esposizione alle radiazioni. Al di sopra di 100 mSv si dovranno valutare le circostanze individuali. Tuttavia, persino una dose di varie centinaia di milligray al nascituro non comporta automaticamente l'indicazione di abortire (Commissione Europea - Protezione dalle radiazioni 100).

8. MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E DOSIMETRIA

I. Generalità sulla dosimetria

La stima della dose assorbita prevede la valutazione della massa del volume bersaglio, della captazione massima e dell'emiperiodo effettivo dello ^{131}I a livello del bersaglio ($T_{1/2\text{eff}}$).

Premesso che tali misure possono essere eseguite con vari livelli di accuratezza, precisione e complessità, come illustrato nell' Allegato 3., vengono qui riassunte le modalità di determinazione dei parametri necessari al calcolo dosimetrico personalizzato.

a) volume bersaglio

Considerando una densità pari a 1 g/ml, la massa del volume bersaglio corrisponde alla somma dei volumi dei 2 lobi (ed eventualmente dell'istmo) o del singolo nodulo o infine dei noduli multipli funzionanti. Tali volumi possono essere misurati:

- utilizzando l'ecografia

- utilizzando la scintigrafia tiroidea con ^{123}I (tempo ottimale fra 4 e 24 ore dalla somministrazione), o con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (misura ottimale a 30 minuti dalla somministrazione). Lo ^{131}I può essere utilizzato per la misura del volume bersaglio solo contestualmente alla misura della captazione. La misura ottimale viene effettuata fra 6 e 24 ore e con collimatore pin hole.

Il metodo scintigrafico, più accurato ai fini dosimetrici in quanto in grado di evidenziare il volume funzionale (non sempre coincidente con il volume morfologico), presuppone un'analisi dell'immagine per identificare l'isocontorno del volume o dei volumi d'interesse.

Le modalità di implementazione delle due metodiche sono descritte nell' Allegato 3.

b) captazione massima percentuale

La captazione massima percentuale andrebbe determinata da una serie di misure temporali di attività accumulata nell'organo, distribuite sia durante la fase di accumulo sia durante la fase di eliminazione del radionuclide dalla regione tiroidea, utilizzando esclusivamente radioisotopi dello iodio. Ove non fattibile, la captazione massima può essere approssimata da un'unica misura eseguita all'incirca alla 24^a ora.

Le misure temporali possono essere ottenute con:

- sistemi di conteggio a sonda di captazione

- sistemi a gammacamera.

E' sempre fondamentale garantire la stabilità di risposta del sistema per tutta la durata della sequenza temporale, ed in generale la definizione di condizioni geometriche di misura ottimizzate e ripetibili.

La misura con gammacamera è la metodica consigliata, in virtù della possibilità di localizzare il volume di accumulo del radionuclide e di correggere per l'attività di fondo con una sottrazione mirata in una regione di significato clinico.

Le modalità di implementazione delle due metodiche sono descritte nell' Allegato 3.

c) tempo di dimezzamento effettivo

Il valore del tempo di dimezzamento effettivo $T_{1/2\text{eff}}$ è determinato a partire dalle misure di captazione percentuale, utilizzando esclusivamente radioisotopi dello iodio.

Il metodo di riferimento prevede acquisizioni almeno fino a 96 - 120 ore e la successiva interpolazione dei punti sperimentali della curva di captazione percentuale. In condizioni di non disponibilità di un numero sufficiente di punti sperimentali (almeno 3), il $T_{1/2\text{eff}}$ può essere determinato da una semplice interpolazione monoesponenziale fra 2 misure di captazione eseguite una attorno alla 24^a ora e una a 96 - 120 ore.

Quando non risulti praticabile nemmeno il metodo semplificato con 2 determinazioni temporali, il valore di $T_{1/2\text{eff}}$ può essere fissato a 132 ore (ICRP 53). Si fa comunque notare che l'utilizzo di tale valore teorico può portare ad errori rilevanti nel calcolo dosimetrico.

Nel caso venga utilizzato come radioisotopo lo ^{123}I il tempo di dimezzamento effettivo va calcolato correggendo le misure per le differenze di tempo di dimezzamento fisico fra lo ^{123}I e lo ^{131}I (vedi allegato 3).

Misurazioni in tempi più precoci (4^a o 6^a ora) possono essere utili per svelare un aumentato turn-over intraghiandolare di radioiodio (sindrome "small pool"), caratterizzato da valori di captazione tiroidea in tempi precoci superiori al valore di iodocaptazione alla 24^a. In tale caso si determina una rapida organificazione ed un incremento dell'incresione di radioiodio legato a proteine. Ciò può determinare una significativa riduzione delle dosi assorbite a livello del tessuto tiroideo ed un inaccettabile incremento della dose al sangue intero (che rappresenta un indicatore della dose assorbita a livello del midollo emopoietico) (Barandes, 1973). In tali casi può essere utile il pre-trattamento con anti-tiroidei di sintesi o l'esecuzione della terapia radiometabolica con attività somministrate più elevate e senza sospensione del trattamento tireostatico (Becker, 1991 Zanzonico, 1991 e 1997).

d) organi differenti dall'organo bersaglio

Nell'ambito delle attività usualmente somministrate per la terapia delle patologie tiroidee benigne, per organi diversi dall'organo bersaglio è sufficiente la stima della dose impegnata, ricavabile dai dati tabulati nella pubblicazione ICRP 53 e riportati nella Tabella 2. Per valori di captazione compresi o esterni all'intervallo presentato in tabella, le dosi impegnate possono essere calcolate per interpolazione o estrapolazione lineare.

Tabella 2. Esempi di dose impegnata per unità di attività di ^{131}I somministrato (mSv/MBq) per adulti normali. I dati sono tabulati per due valori di captazione (ICRP 53).

ORGANO	Captazione 15%	Captazione 55%
Parete della vescica	0,520	0,290
Mammella	0,043	0,091
Parete dello stomaco	0,460	0,460
Intestino tenue	0,280	0,280
Polmoni	0,053	0,130
Ovaie	0,043	0,041
Midollo osseo	0,054	0,120
Testicoli	0,028	0,026
Dose impegnata efficace (esclusa tiroide)	0,12	0,13

II. Gozzo tossico diffuso (m. di Basedow).

a. obiettivo della terapia

L'obiettivo primario della terapia radiometabolica dell'ipertiroidismo da 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 radiometabolica è rappresentato dalla totale ablazione del tessuto tiroideo, ottenuta in tempi rapidi.

La terapia radiometabolica dell'ipertiroidismo può essere condotta con diverse modalità:

i) somministrazione di quantità di radioattività fisse, eventualmente modulate tenendo conto delle dimensioni del gozzo e dell'entità della tireotossicosi;

ii) 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);

iii) somministrazione di quantità di radioattività determinate in base alla valutazione della massima concentrazione di radioattività nella tiroide (MBq/g di tessuto tiroideo: in pratica equivalente alla dosimetria di cui al punto b, con introduzione di valore costante per $t_{1/2\text{eff}}$ dello ^{131}I).

In queste linee guida si è scelto di proporre una modalità di dosimetria individualizzata, con formula analoga alla formula di Marinelli-Quimby. 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 e all'esperienza professionale accumulata nei singoli Centri (si può scegliere il metodo per la stima del volume tiroideo e se stimare direttamente sul singolo paziente il $t_{1/2\text{eff}}$ o utilizzare un valore costante).

b. dose al bersaglio

Una dose al bersaglio di 80-120 Gy consente di raggiungere l'obiettivo primario definito al punto a.

In caso di oftalmopatia la dose da erogare è dell'ordine dei 150-200 Gy.

c. dosimetria

L'attività di ^{131}I da somministrare per erogare alla tiroide la dose prescritta in base ai criteri del punto b, è calcolabile utilizzando la formula tradizionale (Snyder, 1975):

$$A_0 = 5,829 \cdot \frac{D_T \cdot m_0}{U_{\max} \cdot T_{1/2\text{eff}}}$$

dove: A_0 = attività da somministrare in MBq

D_T = dose prescritta al volume tiroideo in cGy

m_0 = massa tiroidea in g

U_{\max} = iodocaptazione tiroidea massima percentuale

$T_{1/2\text{eff}}$ = emiperiodo effettivo dello ^{131}I a livello del tessuto tiroideo in ore

Per una valutazione più accurata della dose da erogare per questa patologia, può essere utile tener conto della riduzione della massa del volume tiroideo durante e come risultato della terapia. Una recente modellizzazione in tal senso è riportata nell' Allegato 3.

Le attività da somministrare per ottenere dosi di 150 Gy possono variare dai 300 ai 1300 MBq per adenomi con iodocaptazione alla 24^a ora intorno al 30% e con diametro da 3 a 5 cm.

L'erogazione di dosi ablativo rende quindi necessaria in alcuni casi (adenomi di grandi dimensioni, iodocaptazione relativamente bassa, adenomi multipli) la somministrazione di attività superiori all'attività massima somministrabile in regime ambulatoriale dalla legislazione italiana vigente (600 MBq): in tali casi è necessario effettuare il trattamento in regime di ricovero protetto.

III. Aree di autonomia funzionale singole o multiple

a) **obiettivo della terapia**

L'obiettivo primario della terapia radiometabolica dell'ipertiroidismo da gozzo nodulare tossico 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.

b) **dose al bersaglio**

Le dosi da erogare a scopo ablativo a livello del tessuto autonomo funzionante sono dell'ordine dei 150-300 Gy.

c) **dosimetria**

L'attività di ¹³¹I da somministrare per erogare al nodulo/i la dose prescritta in base ai criteri del punto b, è calcolabile utilizzando la formula tradizionale (Snyder, 1975):

$$A_0 = 5,829 \cdot \frac{D_T \cdot m_n}{U_{\max} \cdot T_{1/2\text{eff}}}$$

dove: A_0 = attività da somministrare in MBq

D_T = dose prescritta al nodulo in cGy

m_n = massa del nodulo in g

U_{\max} = iodocaptazione massima percentuale del nodulo

$T_{1/2\text{eff}}$ = emiperiodo effettivo del ¹³¹I del nodulo in ore

La stima dosimetrica può essere completata con la valutazione della dose impartita al lobo controlaterale, che è riportata nell' Allegato 3. L'approccio dosimetrico finalizzato al calcolo dell'attività da somministrare, in situazioni di noduli autonomi multipli (fino a 3), può essere considerato alla stregua del calcolo sul nodulo singolo. L'attività da somministrare è in principio la massima attività ottenuta dall'applicazione della formula sui singoli noduli d'interesse; considerazioni di tipo clinico possono portare a scelte terapeutiche differenti, accettando un sottodosaggio di alcuni noduli bersaglio. La presenza di più di 3 noduli autonomi può essere risolta effettuando un calcolo dell'attività da somministrare in base alla relazione sopra riportata in cui i valori dei parametri di massa, captazione e tempo di dimezzamento sono valutati sull'intera area che iscrive la regione metabolicamente attiva. Il calcolo dosimetrico in tali situazioni non può garantire un livello di accuratezza confrontabile con il metodo proposto per il nodulo singolo, a meno di non utilizzare metodiche di calcolo complesso tridimensionale (S-voxel, calcolo Montecarlo) basate sull'acquisizione di immagini tomografiche. Ciò

vale anche in quelle situazioni in cui l'omogeneità di distribuzione del radionuclide nel volume tiroideo sia macroscopicamente irregolare.

IV. Modalità di somministrazione

Lo ^{131}I può essere somministrato per os (in forma di capsule o di soluzione liquida) o per via endovenosa (indicata in pazienti con vomito o non collaboranti). È opportuno il digiuno almeno per le sei ore precedenti e le tre ore successive al trattamento in modo da facilitare ed accelerare l'assorbimento intestinale.

9. EFFETTI INDESIDERATI

Studi a lungo termine (20-40 anni) in pazienti trattati con ^{131}I hanno dimostrato che la terapia radioisotopica è associata ad effetti collaterali a breve e a lungo termine di modesto rilievo.

L'ipotiroidismo dopo trattamento con ^{131}I è l'evento che riverifica più frequentemente, soprattutto nel morbo di Basedow. Attualmente esso viene considerato più che un vero effetto collaterale un rischio calcolato o un vero e proprio effetto voluto. Questo perché, soprattutto nelle gravi forme di ipertiroidismo, l'obiettivo prioritario del trattamento è rappresentato dalla rapida risoluzione della tireotossicosi, indipendentemente dalla successiva comparsa di ipotiroidismo. Nel morbo di Basedow l'incidenza cumulativa dell'ipotiroidismo dopo trattamento con ^{131}I può raggiungere il 90% dei soggetti trattati con una incidenza del 50 % nel primo anno e un incremento percentuale del 2-3 % di nuovi casi per anno (Graham GD 1986, Cunnien AJ, 1982, Gomez et al, 2000). In passato si tentava di calibrare la dose di radioiodio in maniera tale da ridurre l'incidenza della successiva ipofunzione ghiandolare. L'esperienza di anni di follow-up suggerisce tuttavia che dosi minori riescono solo a ridurre la frequenza di ipotiroidismo precoce (entro 1 anno), ma non di quello tardivo, che è indipendente dalla dose. Inoltre, la persistenza di parenchima tiroideo funzionante, indicata dall'eutiroidismo post-radioiodio, spesso prelude ad una futura recidiva dell'ipertiroidismo. È divenuta quindi sempre più comune la pratica di somministrare dosi medio-alte di radioiodio che garantiscono l'efficacia terapeutica a spese di un rischio di ipotiroidismo più precoce, seppur non più frequente. Va precisato comunque che l'ipotiroidismo si verifica sempre anche dopo il trattamento chirurgico nonché in una quota dei pazienti trattati esclusivamente con antitiroidei di sintesi. (Gomez et al 2000).

La prevalenza di ipotiroidismo a breve termine dopo trattamento con radioiodio nel gozzo nodulare tossico è nettamente inferiore a quella osservata nel morbo di Basedow ed è più frequente nei pazienti che presentano fenomeni di autoimmunità tiroidea documentata dalla presenza di autoanticorpi anti-tiroide circolanti (Mariotti, 1986) o nei casi in cui sia documentata una presenza ridotta di tessuto tiroideo normale perinodulare. Un recente studio (Ceccarelli C, 2005) ha dimostrato che dopo un follow-up di 20 anni, anche in questi pazienti la prevalenza di ipotiroidismo, soprattutto subclinico, è di circa il 60%.

In passato l'effetto collaterale più temuto è stato il possibile effetto carcinogeno delle radiazioni ionizzanti, che potrebbe manifestarsi anche a distanza di molti anni dal trattamento ed in maniera indipendente dalla dose di radiazione assorbita. Studi condotti su decine di migliaia di pazienti trattati con radioiodio e seguiti con follow-up molto prolungati non hanno evidenziato un incremento significativo della incidenza e della mortalità complessiva da cancro in seguito a terapia con ^{131}I per ipertiroidismo (Dobyns, 1974, Holm, 1980 e 1991, Hoffmann 1982, Goldman, 1988, Hall 1993, Ron 1998). Uno studio ha evidenziato un modesto incremento della mortalità da carcinoma tiroideo, in particolare nei pazienti trattati per gozzo nodulare tossico, che presentano peraltro un aumento di tale rischio indipendentemente dal trattamento con ^{131}I (Ron, 1998). Un altro studio ha confermato l'assenza di un incremento della incidenza e della mortalità da cancro nei pazienti trattati con ^{131}I per ipertiroidismo ed ha evidenziato unicamente un piccolo incremento dell'incidenza e della mortalità per il carcinoma dell'intestino tenue e per il carcinoma tiroideo (Franklyn, 1999). In sintesi, tutti gli studi finora condotti hanno evidenziato che il rischio carcinogeno della terapia con ^{131}I dell'ipertiroidismo è

estremamente limitato nell'adulto, non riduce in misura significativa la sicurezza di tale modalità terapeutica e non rappresenta quindi una motivazione valida per limitarne l'utilizzazione.

Un altro problema dibattuto è il possibile effetto dello ^{131}I a livello delle cellule germinali, con ripercussioni sulla progenie. In realtà la dose assorbita a livello gonadico in una donna che venga trattata con 370 MBq (10 mCi) di ^{131}I è di circa 10-30 mGy, paragonabile quindi alla dose assorbita in seguito ad alcune indagini radiologiche (es. TC addome) (Wall BF, 1997). E' stato calcolato che l'aumento del rischio genetico dopo trattamento con ^{131}I è trascurabile (0.003%) rispetto a quello spontaneo (0,8%) (Robertson, 1976).

Pazienti con gozzo di grandi dimensioni e con elevata captazione del radioiodio possono presentare una lieve tumefazione transitoria del collo (tiroidite attinica) e/o una lieve forma di scialoadenite per cui è consigliabile in questi casi la somministrazione di anti-infiammatori.

Del possibile aggravamento dell'oftalmopatia dopo trattamento si parlerà nel capitolo successivo.

10. TERAPIA SUCCESSIVA AL TRATTAMENTO CON RADIOIODIO

Dopo la terapia con radioiodio, gli antitiroidei di sintesi (tionamidi) possono essere utilizzati per il controllo immediato dell'ipertiroidismo. E' stato ipotizzato che l'uso delle tionamidi dal 4° al 23° giorno dopo la somministrazione di radioiodio evita una sua rapida organificazione e dismissione dalla ghiandola aumentando quindi il suo effetto terapeutico. Questa ipotesi è contrastata da altri dati della letteratura che indicano una ridotta efficacia del radioiodio se le tionamidi sono somministrate entro 7 giorni dal trattamento (Velkeniers, 1988, Sabri, 1999), probabilmente a causa di un effetto radioprotettivo dei tireostatici, mediato da una riduzione dei radicali liberi. È quindi opportuno effettuare il trattamento tireostatico dopo la terapia con ^{131}I solo in casi selezionati e comunque non prima di 7 gg dal trattamento. Per quanto riguarda il controllo dei sintomi da ipertiroidismo è indicato l'uso di beta-bloccanti.

Recentemente è stato riportato che il carbonato di litio (900 mg al giorno per 6 giorni a partire dal giorno del trattamento) aumenta l'efficacia del radioiodio e permette un controllo più rapido dell'ipertiroidismo (Bogazzi, 1999) attraverso l'allungamento dell'emivita biologica del radiofarmaco.

Un importante aspetto da considerare è il rapporto che intercorre tra la terapia radiometabolica e la comparsa e/o il peggioramento della oftalmopatia Basedowiana soprattutto nei soggetti con grave ipertiroidismo, con elevati livelli di anticorpi anti recettore del TSH e nei fumatori. Un recente, ampio studio prospettico e randomizzato (Bartalena, 1998) ha dimostrato che l'oftalmopatia progredisce dopo trattamento con ^{131}I nel 15% dei pazienti rispetto al 3% dei pazienti trattati con metimazolo; ma se al trattamento con ^{131}I si associa una terapia corticosteroidea non si osserva peggioramento dell'oftalmopatia in alcun paziente. Il peggioramento della patologia oculare può essere correlato con un'esacerbazione della risposta autoimmune come conseguenza della liberazione di autoantigeni tiroidei provocato dal trattamento radioisotopico. E' quindi indicato prevenire il peggioramento dell'oftalmopatia mediante somministrazione di dosi moderate di glucocorticoidi a partire da 2-3 giorni dopo la terapia radiometabolica: inizialmente 0,4-0,5 mg/Kg di prednisone al giorno per 2-4 settimane, con riduzione scalare per una durata complessiva di 3 mesi (Bartalena, 1998). Questa azione di copertura fa sì che la presenza di oftalmopatia non costituisca una controindicazione al trattamento radiometabolico (Bartalena, 2000).

11. FOLLOW-UP

Nel caso in cui non sia prevista terapia tireostatica dopo il trattamento con ^{131}I , il paziente deve essere avvertito di riferire prontamente palpitazioni o sintomi da esacerbazione della tireotossicosi che potrebbero manifestarsi nelle prime settimane dopo la terapia. Anche nei tempi successivi il paziente deve presentarsi al medico se insorgono sintomi che possano suggerire ripresa di malattia o insorgenza di ipotiroidismo, indipendentemente dai controlli programmati.

Poiché è raro che l'ipotiroidismo si instauri prima di 8 settimane, è sufficiente controllare il TSH e gli ormoni tiroidei dopo 6 settimane. È da ricordare che il valore del TSH è l'ultimo parametro della funzione tiroidea a normalizzarsi, a volte anche diversi mesi dopo un trattamento efficace.

In caso di ipotiroidismo insorto dopo 6-12 settimane dal trattamento, il paziente deve essere strettamente monitorato poiché è possibile che tale ipotiroidismo rappresenti un fenomeno transitorio. Successivamente il progressivo incremento del TSH e la riduzione dell'FT4 indica la comparsa di un ipotiroidismo probabilmente definitivo per il quale deve essere instaurata una terapia ormonale sostitutiva.

Nei pazienti con adenoma tiroideo tossico può essere utile l'esecuzione di una scintigrafia tiroidea di controllo dopo 4-6 mesi per evidenziare la ripresa funzionale del parenchima tiroideo extra-nodulare, anche se l'aspetto scintigrafico della ghiandola dopo il trattamento è indipendente dalla risposta ormonale e di minore significato prognostico rispetto ad essa. Dal momento della comparsa di eutiroidismo il controllo successivo sarà eseguito a distanza di 3 mesi e quindi ad intervalli progressivamente superiori.

In caso di persistenza di ipertiroidismo è indicato un trattamento tireostatico per circa 3-4 mesi per attendere il pieno effetto del radioiodio. Se dopo 6-12 mesi l'ipertiroidismo è persistente, si rende necessaria una seconda dose terapeutica.

12. BIBLIOGRAFIA

Alexander EK, Reed Larsen P. High dose therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1073-77, 2002

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

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

Barandes M, Hurley HR, Becker DV Implications of rapid thyroidal iodine turnover for I131 therapy: The small pool syndrome. *J Nucle Med* 14:379, 1973

Becker DV, Zanzonico PB, Hurley JR et al. Continuation of antithyroid drugs does not adversely affect therapy and in "small pool" patients reduces the extrathyroidal radiation dose. In: Gordon A, Gross J, Henneman G (eds) *Progress in thyroid research*. Balkema, Rotterdam, pp 223-226, 1991

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

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

Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The Effect of antithyroid drug pre-treatment on acute changes in thyroid hormone levels after 131-I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3016-21, 2001

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' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 338:73-78, 1998.

Bartalena L. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 21: 168-199, 2000

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.

BIR Diagnostic Radiology in early pregnancy and grounds for recommending abortion. Statement of Radiation Protection committee, BIR London, 1973.

Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Scarcello G, Burelli A, Campomori A, Manetti L, Rossi G, Pinchera A, Martino E. Comparison of radioiodine plus lithium in the treatment of Graves Hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 84:499-503, 1999.

Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A: Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years retrospective study. Clin Endocrinol 62, 331-335, 2005

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

Chiovato L, Santini F, Vitti P, Bendinelli G, Pinchera A. Appearance of thyroid stimulating antibody and Graves' disease after radioiodine therapy for toxic nodular goiter. Clin Endocrinol 40:803-806, 1994.

Commissione Europea - Protezione dalle radiazioni 97 Protezione dalle radiazioni conseguenti a terapia con iodio-131 (esposizione dovute a pazienti esterni o a pazienti interni dimessi dal centro di cura) <http://europa.eu.int/comm/environment/radprot/97/97.htm>

Commissione Europea - Protezione dalle radiazioni 100 Linee guida per la protezione del nascituro e del bambino irradiato a seguito dell'esposizione a scopo medico del genitore <http://europa.eu.int/comm/environment/radprot/100/100.htm>

Commissione Europea - Protezione dalle radiazioni 121 Thyroid diseases and exposure to ionising radiation: lessons learned following the Chernobyl accident <http://europa.eu.int/comm/environment/radprot/121/121.htm>

Cunnien AJ, Hay ID, Gorman CA, Offord KP, Scanlon PW. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated.. J Nucl Med 23:978-983, 1982.

Decreto Legislativo del Governo 17 marzo 1995 n° 230 (modificato dal D.Lgs. 26 maggio 2000, n. 187, dal D.Lgs. 26 maggio 2000, n. 241, dal D.Lgs. 9 maggio 2001, n. 257, dal D.Lgs. 26 marzo 2001, n.151 e dalla Legge 1 marzo 2002, n. 39) "Attuazione delle direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 92/3/Euratom e 96/29/Euratom in materia di radiazioni ionizzanti." (www.aimn.it/lex/DLvo_230_modificato.pdf)

Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n. 187 (modificato dall'art. 39, Legge 1 marzo 2002, n. 39) "Attuazione della direttiva 97/43/ EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche". (www.aimn.it/lex/DLgs_187_26.5.00.pdf)

Decreto Legislativo 26 marzo 2000, n. 241 "Modificazione del Decreto attuativo delle direttive Euratom 80/836, 84/467, 89/618, 90/641 e 92/3" (http://www.aimn.it/lex/DLgs241_2000.html#)

Direttiva 96/29/Euratom del Consiglio del 13 maggio 1996 che stabilisce le norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti.

Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasmas of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study J Clin Endocrinol Metab 38:976-998, 1974.

Franklyn, JA, Maisonneuve, P, Sheppard, M, et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: A population-based cohort study. Lancet 1999; 353:2111.

Goldman MB, Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC. Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 127:969-980, 1988.

Gomez JM, Gomez N, Amat M, Biondo S, Rafecas A, Jaurieta E, Soler J. Hypothyroidism after iodine-131 or surgical therapy for Graves' disease hyperthyroidism. *Ann Endocrinol* 61:184-191, 2000.

Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment in Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 105:900-905, 1986.

Hall P, Lundell G, Holm LE. Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol* 128:230-234, 1993.

Hoffman DA, McConahey WM, Diamond EL, Kurland LT. Mortality in women treated with hyperthyroidism. *Am J Epidemiol* 115: 243-254, 1982.

Holm LE, Dahlqvist I, Israelsson A, Lundell G. Malignant thyroid tumors after iodine -131 therapy; a retrospective cohort study. *New Engl J Med* 303: 188-191, 1980.

Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, Cederquist E, Ericsson UB, Hallquist A, Larsson LG, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 83:1072-1077, 1991.

Lazarus JH. Guidelines for the use of radioiodine in the management of hyperthyroidism: a summary. (Prepared by the Radioiodine Audit Subcommittee of the Royal College of Physicians Committee on Diabetes and Endocrinology and the Research Unit of the Royal College of Physicians). *J R Coll Physicians London*, 29:464-469, 1995.

Mariotti S, Martino E, Francesconi M, Ceccarelli C, Grasso L, Lippi F, Baschieri L, Pinchera A. Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid hot nodule. *Acta Endocrinol* 113:500-507, 1986.

Mountford PJ; Risk assessment of the nuclear medicine patient. *Br J Radiol* 70 (1997), 671-684

Neff S . Ask the expert . *J Nucl Med Tech* 24:349,1996

Parle JP, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklin AF: Prediction of all causes and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *The Lancet* 358: 861-865, 2001.

Reschini E, Matheoud R, Canzi C, Castellani M, Gabelli M, ferrari C, Paracchi A, Gerundivi P. Dosimetry study in patients with autonomous thyroid nodule who are candidates for radioiodine therapy. *J Nucl Med* 10: 1928-1934, 1999.

Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3767-3776, 1998.

Robertson JS, Gorman CA. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 17:826-835, 1976.

Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, Harris BS 3rd, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wolg FL, Boice JD Jr. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 280:347-355, 1998.

Sabri O, Zimny M, Schultz J, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1229-1233, 1999.

Signore A, Annovazzi A, Procaccini E, Chianelli M, Andreani D. Radioisotopi in endocrinologia. In: Terapia delle Malattie Endocrine e Metaboliche. Andreani D, Tamburrano G. Ed. Antonio Delfino Pub. Roma. p632-653, 2000.

Snyder W, Ford M, Warner G, Watson S: "S," absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs, MIRD Pamphlet No. 11, Society of Nuclear Medicine, New York, NY, 1975.

Traino AC, Di Martino F, Lazzeri M, Stabin MG. Study of the correlation between administered activity and radiation committed dose to the thyroid in ¹³¹I therapy of Graves' disease. Radiat Prot Dosimetry. 2001;95(2):117-24.

Velkeniers B, Cytryn R, Vanhaelst L, Jonckheer MH. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: Adjuvantive therapy with antithyroid drugs reconsidered. Lancet 1:1127-1129, 1988.

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.

Wall BF, Hart D. Revised radiation doses for typical X-ray examinations. Report on a recent review of doses to patients from medical X-ray examinations in the UK by NRPB. National Radiological Protection Board. Br J Radiol 1997 May;70(833):437-9

Zanzonico PB, Becker DV., Hurley JR et al. Enhancement of radioiodine therapy of hyperthyroidism in "small pool" patients. Dosimetric methodology and results. J Nucl Med. 32:1017, 1991

Zanzonico PB Radiation dose to patients and relatives incident to ¹³¹I therapy. Thyroid 1997 7:199-205.

13. ALLEGATI

Allegato 1

TERAPIA CON RADIOIODIO DELL'IPERTIROIDISMO

Consenso informato al trattamento

Egregio Signore / Gentile Signora,

la terapia con radioiodio rappresenta per Lei – in questo momento – la modalità di trattamento più adeguata per curare la sua forma di ipertiroidismo (eccessiva produzione di ormoni tiroidei) .

Il radioiodio dopo essere stato ingerito viene accumulato in larga parte dalla tiroide mentre la quota rimanente viene eliminata con le urine in pochi giorni. Le radiazioni emesse dal radioiodio distruggono un numero variabile di cellule tiroidee e la piena e completa guarigione dall'ipertiroidismo si raggiunge usualmente in 2-3 mesi.

In genere , già dopo la prima somministrazione, il radioiodio si dimostra efficace anche se a volte per normalizzare la funzione tiroidea è necessario somministrare due o tre dosi.

Poiché è molto difficile calcolare con esattezza la dose di radiazioni adeguata a distruggere la giusta quota di tessuto tiroideo, in alcuni casi il trattamento può comportare la riduzione di funzione di gran parte della ghiandola tiroidea con conseguente ipotiroidismo

(insufficiente produzione di ormoni tiroidei). L'ipotiroidismo può insorgere dopo alcuni mesi ma anche dopo anni dal trattamento con radioiodio e comporta la necessità di dover assumere ormoni tiroidei ogni giorno e per tutta la vita.

In rari casi la terapia con radioiodio può provocare un transitorio peggioramento dell'ipertiroidismo della durata di alcuni giorni e curabile con terapia farmacologica.

In rari casi dopo il trattamento la tiroide può gonfiarsi e provocare un modesto dolore per 3 o 4 giorni. Questi disturbi scompaiono spontaneamente, non comportano conseguenze e possono essere attenuati con terapia antinfiammatoria.

Il radioiodio non può essere somministrato a donne in gravidanza o durante l'allattamento ed è necessario per tutte le donne in età fertile esibire prima del trattamento un test di gravidanza negativo eseguito pochi giorni prima.

Dopo la somministrazione del radioiodio e prima di iniziare una gravidanza è preferibile far trascorrere un adeguato intervallo di tempo (4-6 mesi) in maniera da raggiungere anche un completo equilibrio ormonale tiroideo.

Il radioiodio viene utilizzato fin dagli anni '50 per la terapia dell'ipertiroidismo e numerosi studi condotti per alcuni decenni su migliaia di casi hanno dimostrato l'assoluta sicurezza della terapia con radioiodio .

In particolare nei pazienti trattati non è stato evidenziato un aumento di tumori e durante la gravidanza in donne curate con radioiodio non si è verificato aumento della probabilità di aborto o di malformazioni del nascituro .

In alcuni pazienti con esoftalmo si può osservare un peggioramento dell'oftalmopatia dopo trattamento con radioiodio. Una terapia corticosteroidica di copertura impedisce tale peggioramento e fa sì che la presenza di esoftalmo non costituisca una controindicazione al trattamento con radioiodio.

Nello iodio radioattivo è presente una quantità trascurabile di iodio e pertanto anche i pazienti allergici a tale sostanza possono assumerlo con sicurezza.

Dichiaro di aver letto le informazioni sopra riportate e di essere stato adeguatamente informato sui vantaggi e sui rischi della terapia con radioiodio dell'ipertiroidismo.

Firma del paziente Firma del legale rappresentante Firma del Medico Nucleare

Allegato 2

TERAPIA CON RADIOIODIO DELL'IPERTIROIDISMO

INFORMAZIONI ed Istruzioni sul Comportamento da Seguire Dopo il Trattamento

Egregio signore, Gentile Signora,

Poiché la cura da Lei ricevuta ha richiesto la somministrazione di una sostanza radioattiva è necessario evitare che altre persone vengano esposte al rischio da radiazioni .

Per questo motivo è suo obbligo rispettare , per il periodo indicato , le norme di comportamento di seguito elencate in maniera che i suoi familiari e gli altri individui della popolazione non vengano sottoposti ad una esposizione alle radiazioni superiore ai limiti fissati dalla legislazione vigente.

Nel caso in cui Lei non rispetti le norme indicate Le rammentiamo la sua personale responsabilità per l'eventuale esposizione di altre persone al rischio di radiazioni ionizzanti.

Le istruzioni sottoelencate – se non altrimenti specificato – devono essere seguite per il seguente periodo :

(Il medico specialista può stabilire la durata delle prescrizioni in base ai dati presenti in Tab.1).

Per il periodo sopra indicato non dovrebbe sedersi o rimanere vicino ad altre persone, mantenendosi alla distanza maggiore possibile dagli altri. In ogni caso a distanza maggiore di 1 metro e quando si ferma a lungo con gli altri (per più di un'ora) a distanza maggiore di 2 metri;

I bambini di età inferiore a 2 anni non dovrebbero essere da Lei accuditi e nei loro confronti dovrebbe evitare il più possibile contatti diretti , mantenendosi alla maggiore distanza possibile (non inferiore a 2 metri). Se possibile fate in modo di affidarli a parenti o amici.

Simile attenzione va riservata per individui di età compresa tra 2 e 18 anni e nei confronti delle donne in stato di gravidanza, mantenendosi alla maggiore distanza possibile (non inferiore a 2 metri)

Se le persone con cui Lei viene a contatto hanno un' età superiore a 60 anni, il rischio dovuto all'esposizione alle radiazioni ionizzanti è molto più basso ed è meno importante seguire le istruzioni sopra riportate;

E' molto importante dormire in camere separate. Se questo non è possibile è necessario mantenere una distanza tra i due letti di almeno 2 metri; questa accortezza va osservata anche in presenza di una eventuale parete divisoria;

Per i primi 3 giorni utilizzare preferibilmente un bagno personale. Se questo non è possibile evitare ogni perdita di urine al di fuori del vaso. Anche per gli uomini è consigliabile urinare seduti. Azionare più volte lo sciacquone dopo l'uso.

Evitare di frequentare i luoghi molto affollati ove si soggiorna per lungo tempo ed a stretto contatto con gli altri , come cinema o teatri.

Una minima parte di iodio radioattivo viene eliminata anche con il sudore o la saliva. Per questo, posate, stoviglie, asciugamani, lenzuola, ecc. non dovranno essere usate anche da altri. Dopo il lavaggio questi articoli sono assolutamente sicuri e non c'è bisogno di lavarli separatamente.

In caso di ricovero Ospedaliero imprevisto nei giorni successive al trattamento informare il medico a proposito del trattamento con radioiodio ricevuto.

Limitare per una settimana l'impiego di mezzi di trasporto pubblici per viaggi della durata di più di due ore. Cercare se possibile un posto isolato e comunque non vicino a bambini o donne giovani.

Nel caso di utilizzo di taxi o automezzi privati utilizzare il posto a maggiore distanza dal conducente.

La ripresa della normale attività lavorativa dipende dal tipo e dalle condizioni di lavoro. Considerando la sua tipologia lavorativa lei dovrà astenersi dal lavoro per giorni:

(Il medico specialista può stabilire la durata dell'astensione dal lavoro in base ai dati presenti in Tab.2)

Firma del paziente

Firma del legale rappresentante

Firma del Medico Nucleare

Tabella. 3 giorni di osservanza delle norme vs. rateo di dose

Rateo di dose alla distanza di 1 m	Attività residua	Giorni osservanza norme
<3 $\mu\text{Sv/h}$	$\approx 60 \text{ MBq}$	1 giorno
< 5 $\mu\text{Sv/h}$	$\approx 100 \text{ MBq}$	4 giorni
< 10 $\mu\text{Sv/h}$	$\approx 200 \text{ MBq}$	7 giorni
< 20 $\mu\text{Sv/h}$	$\approx 400 \text{ MBq}$	14 giorni
< 30 $\mu\text{Sv/h}$	$\approx 600 \text{ MBq}$	21 giorni

Tabella. 4 Giorni di assenza dal lavoro vs dose somministrata (modificato da " Radiation Protection 97 - European Commission

MBq	Giorni assenza lavoro		
	A	B	C
185	0	0	4
222	0	0	5
259	0	1	6
296	0	2	7
333	0	2	8
370	0	3	9
407	0	4	10
444	0	5	10
481	1	6	11
518	2	7	12
555	2	7	12
592	3	8	13

A: lavoro con permanenza media di 8 ore a più di 2 m di distanza dagli altri

B: lavoro con permanenza media di 4 ore a 1 m di distanza dagli altri

C: lavoro con permanenza media di 8 ore a 1 m di distanza dagli altri

Allegato 3

METODOLOGIE DI MISURA DEI VOLUMI

La determinazione del volume di un organo d'interesse può essere realizzata impiegando differenti metodologie e strumenti di misura, facendo ricorso anche a metodiche di indagine non prettamente medico-nucleari quali l'ecografia o in generale l'imaging radiologico.

Comune a tutte le tecnologie di misura del volume c'è la necessità di stabilire una corrispondenza a priori fra il volume misurato ed il volume metabolicamente attivo. L'utilizzo di tecniche di imaging con radioisotopi dello iodio rappresenta ovviamente la migliore garanzia di rispetto di tale corrispondenza.

Di seguito vengono riportate le indicazioni di massima relativamente alle metodologie di maggior impiego.

a. Ecografia

L'indagine ecografica è normalmente effettuata con sonde lineari aventi frequenza tipicamente ≥ 7.5 MHz (anche multifrequenza).

Il volume di interesse è determinato assegnando all'organo una geometria ellissoidale mediante la relazione:

$$V = \frac{\pi}{6} \cdot a \cdot b \cdot c$$

dove a, b e c sono i tre assi dell'ellissoide. I parametri a, b e c sono di norma ottenuti applicando le normali funzioni di misura disponibili nei software di processo ecografici.

b. Scintigrafia Planare

Misure delle dimensioni dei lobi della tiroide e/o di noduli captanti radioiodio in essa presenti possono essere ottenute su immagini acquisite con gamma camera impiegando radionuclidi quali ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con sistemi di collimazione ad alta risoluzione e con ^{131}I con collimatore di tipo pin-hole.

Lo ^{123}I fornisce una buona qualità d'immagine combinata con una completa analogia con lo ^{131}I per quel che riguarda la distribuzione spaziale e la captazione, ma ha un costo elevato e problemi di immediata disponibilità. Disponibilità, economicità e qualità d'immagine sono invece garantite dal $^{99\text{m}}\text{Tc}$, con qualche riserva sulla sovrapposibilità di distribuzione spaziale e rispetto al radioiodio. Con i sistemi di collimazione a fori paralleli, la scintigrafia con ^{131}I pone pesanti limitazioni di qualità d'immagine, anche in concomitanza con la modesta attività somministrabile a causa dell'elevato carico dosimetrico; la possibilità di impiego di collimatori a pinhole fornisce un'adeguata qualità d'immagine pur con la necessaria attenzione nell'impiego di tali sistemi, legata all'effetto di ingrandimento e distorsione dell'immagine.

In tutti i casi si deve impostare una matrice di acquisizione con dimensione del pixel di circa 1-2 mm per avere un'adeguata risoluzione; l'impiego di algoritmi di sottrazione del fondo non risulta fondamentale nei calcoli di volume.

L'attività normalmente somministrata, nel caso di misure previsionali, è pari a circa 100 MBq, 150 MBq e 2 MBq rispettivamente per ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{131}I .

Per avere un buon rapporto tra i conteggi nelle strutture considerate e il fondo, l'intervallo di tempo ideale tra la somministrazione e l'acquisizione è di circa 30 min per ^{99m}Tc , di 2-4 ore per ^{123}I e di 6-24 ore per lo ^{131}I . Nel caso della patologia del nodulo tiroideo autonomo l'acquisizione con ^{123}I a 2-4 ore consente una migliore visualizzazione del lobo controlaterale, d'interesse per la valutazione dosimetrica.

Per diminuire il rumore statistico e rendere meno frastagliati i bordi delle strutture è opportuno applicare all'immagine acquisita un filtro di smoothing a 9 punti. La linea di isoconteggio da considerare dovrebbe essere ottimizzata sul sistema utilizzato mediante confronto su fantocci o metodiche alternative non medico nucleari. In generale una soglia di isoconteggio del 40-45% è adeguata alle misure di volume.

Qualora il sistema utilizzato non disegnasse curve di isoconteggio, per effettuare il calcolo del volume è possibile impiegare una scala di colori discreta a 10 livelli.

Una volta determinato sull'immagine l'ellisse che meglio approssima la struttura da misurare (lobo o nodulo), il volume viene calcolato mediante la relazione :

$$V = \frac{\pi}{6} \cdot a \cdot b^2$$

dove a e b sono l'asse maggiore e l'asse minore dell'ellisse.

c. Metodiche topografiche

L'impiego di sistemi di rappresentazione tridimensionale di un organo è ovviamente in principio quello in grado di garantire la maggior accuratezza nella determinazione dei volumi.

Tale risultato può essere raggiunto sia con metodiche medico nucleari (SPECT e PET) sia con l'impiego di apparecchiature di diagnostica radiologica (TC e RMN); le seconde sono migliori in termini di qualità d'immagine e risoluzione, ma sono vincolate alla misura del volume morfologico che non sempre corrisponde a quello metabolicamente attivo. Il ricorso a tecniche tomografiche per il calcolo dosimetrico nelle patologie tiroidee del gozzo tossico diffuso - morbo di Basedow e delle aree di autonomia funzionale singole o multiple risulta consigliabile in situazioni di:

- evidente disomogenea distribuzione dell'attività
- masse non descrivibili geometricamente da elissoidi di rotazione
- elevato numero di regioni discontinue di accumulo (aree autonome con molteplicità superiore a 3).
- utilizzo di tecniche dosimetriche tridimensionali.

Determinazione del valore di captazione massima e di $T_{1/2\text{eff}}$

In linea di principio i valori di captazione massima e del tempo di dimezzamento effettivo che caratterizzano la cinetica del radioiodio all'interno delle strutture di interesse, andrebbero determinati dallo studio di curve di captazione costruite sulla base di numerose determinazioni sperimentali dei valori di uptake (U_i) a vari tempi dopo somministrazione di una dose traccia di ^{131}I o ^{123}I .

Avendo a disposizione un numero sufficiente di dati sperimentali, è possibile eseguire un fit degli stessi mediante una funzione del tipo:

$$U(t) = \frac{\lambda_{\text{in}} \cdot U_{\text{max}}}{\lambda_{\text{in}} - \lambda_{\text{out}}} \cdot (e^{-\lambda_{\text{in}} \cdot t} - e^{-\lambda_{\text{out}} \cdot t})$$

descritta dai parametri di captazione massima U_{max} , costante di intake λ_{in} e costante di eliminazione λ_{out} .

Se l'isotopo utilizzato nelle misure è direttamente lo ^{131}I il tempo di dimezzamento effettivo $T_{1/2\text{eff}}$ necessario ai calcoli dosimetrici viene ricavato dalla relazione:

$$T_{1/2\text{eff}} = \frac{\ln(2)}{\lambda_{\text{out}}}$$

Nel caso di misure di captazione eseguite con ^{123}I , $T_{1/2\text{eff}}$ deve essere ricalcolato per il differente tempo di dimezzamento fisico dello ^{131}I rispetto allo ^{123}I mediante la relazione:

$$T_{1/2\text{eff}} = \frac{14.169 \cdot T_{1/2\text{eff}}^{123\text{I}}}{14.169 - T_{1/2\text{eff}}^{123\text{I}}}$$

Lo studio della cinetica in vivo di qualunque radionuclide è meglio modellizzato quanti più punti sperimentali sono disponibili; gli ovvi compromessi con le necessità della routine clinica consigliano l'acquisizione di almeno 3 valori di captazione ai seguenti tempi dalla somministrazione:

- 2-4 ore per la descrizione della fase di accumulo;
- 24 ore, intervallo di tempo corrispondente normalmente alla massima captazione;
- ad un intervallo di tempo a circa 96 - 120 ore per la descrizione della fase di eliminazione.

Misure a tempi inferiori a 120 ore possono condurre a maggiori errori sulla determinazione del $T_{1/2\text{eff}}$.

Nell'impossibilità di eseguire la determinazione di U_{max} e $T_{1/2\text{eff}}$ seguendo lo schema raccomandato, questi valori possono essere approssimati rispettivamente dalla:

- misura di captazione alla 24^{ma} ora, ponendo $U_{\text{max}}=U_{24}$,
- misura di captazione a circa 96 - 120 ore (vedi commento precedente) ed estrapolazione del $T_{1/2\text{eff}}$ mediante fitting monoesponenziale dei due punti sperimentali (24 e 120 ore).

Misura sperimentali tramite sonda esterna (non imaging)

La determinazione della curva di captazione con sonda di captazione fornisce l'andamento medio dell'attività nell'organo e nelle sue sottostrutture, indipendentemente dalla morfologia e distribuzione del radionuclide.

La misura si riduce ad un semplice conteggio in vivo degli impulsi prodotti nel rivelatore posizionato sulla regione anatomica di interesse.

Sono fondamentali per una corretta determinazione dei valori di $U(t)$ la geometria di misura, la misura dell'attività somministrata e la determinazione dei conteggi di fondo.

In particolare la geometria di misura richiede:

- l'identificazione di un repere anatomico per il posizionamento della sonda nelle determinazioni seriate di $U(t)$
- il mantenimento di una distanza paziente-rivelatore e attività-rivelatore identiche e stabilite
- il controllo quotidiano della stabilità del sistema di conteggio con una sorgente di riferimento.

Il conteggio dell'attività somministrata deve essere eseguito alloggiando la sorgente in un fantoccio di materiale acqua-equivalente che simuli la regione anatomica del collo, o almeno interponendo 0,5-1,0 cm di plexiglas tra la sorgente ed il rivelatore.

La misura del fondo viene effettuata alla stessa distanza paziente-rivelatore su una regione del corpo periferica (coscia).

La captazione $U(t)$ è espressa dalla relazione

$$U(t) = \frac{C - C_f}{C_{PRE} - C_{POST}}$$

dove:

C_f = conteggi acquisiti nella misura sul paziente nella regione del fondo;

C_{PRE} = conteggi relativi al radiotracciante da somministrare (siringa piena, capsula, bicchiere con soluzione liquida, ecc,) prima della somministrazione;

C_{POST} = conteggi del "porta-tracciante" dopo la somministrazione (siringa vuota, bicchiere vuoto, ecc).

Misure sperimentali tramite gammacamera (imaging)

La misura con gammacamera consente la determinazione della captazione per ogni singola struttura tiroidea (nodulo/i, lobo).

L'immagine deve venire acquisita con le usuali modalità di buona tecnica (posizionamento del paziente, durata dell'esame). La captazione $U_i(t)$ può essere espressa secondo la relazione:

$$U_i(t) = \frac{C_i - C_f * (A_i / A_f)}{C_{PRE} - C_{POST}}$$

dove: C_i = conteggi nella ROI relativa alla struttura i considerata;

C_f = conteggi nella ROI sul fondo (la zona consigliata è quella dei vasi succlavi, se visualizzati, o altrimenti su una regione di fondo prossima a quella d'interesse);

A_i = area della ROI sulla struttura i considerata

A_f = area della ROI sul fondo

C_{PRE} = conteggi totali nell'immagine della sorgente (siringa piena, capsula, bicchiere con soluzione liquida, ecc,) prima della somministrazione;

C_{POST} = conteggi totali nell'immagine della sorgente (siringa vuota, bicchiere vuoto, ecc) dopo la somministrazione;

Anche in questo caso è consigliabile effettuare le misure di conteggio alloggiando la sorgente in un fantoccio in materiale acqua-equivalente che simuli la regione anatomica del collo o almeno interponendo 0,5-1,0 cm di plexiglas tra la sorgente ed il rivelatore.

Le ROI utilizzate nella determinazione di U_i devono comprendere l'intera zona metabolicamente attiva; la forma delle ROI di fondo non è vincolante ai fini del calcolo.

In caso di acquisizione con ^{131}I e collimatori a fori paralleli, va posta particolare attenzione nel posizionamento della ROI del fondo, in modo da non comprendere significativi contributi di scatter e eventuali artefatti a stella. Con gammacamere equipaggiate con collimatore pin-hole maggiore attenzione va posta nella fase di calibrazione e posizionamento del paziente (utilizzo di distanziatori).

Calcolo della riduzione della massa del volume tiroideo nella terapia del gozzo tossico diffuso.

Per una valutazione più accurata della dose da erogare per questa patologia, può essere utile tener conto della riduzione della massa del volume tiroideo durante e come risultato della terapia. Una recente modellizzazione in tal senso è descritta dalla seguente formula (Traino, 2001):

$$A_0 = \frac{m_0 D_T}{U_{\max} T_{1/2\text{eff}}} \left(5,656 - 5,08 * 10^{-5} \frac{m_0 D_T}{U_{\max}} \right)$$

L'utilizzo di questo secondo approccio comporta la somministrazione di attività di ^{131}I normalmente inferiori a quelle determinate con la formula tradizionale, che tende a sovrastimare la dose effettivamente assorbita.

Calcolo della dose impartita al lobo controlaterale nella terapia del gozzo tossico nodulare.

La stima dosimetrica può essere completata con la valutazione della dose impartita al lobo controlaterale, mediante la formula seguente (Reschini, 1999):

$$D_{\text{controlaterale}} = 32,47 \cdot \frac{A_0 \cdot U_{\max}}{m_{\text{controlaterale}}}$$

dove: A_0 = attività somministrata in MBq

$D_{\text{controlaterale}}$ = dose al lobo controlaterale in cGy

$m_{\text{controlaterale}}$ = massa del lobo controlaterale in g

U_{\max} = iodocaptazione massima percentuale del lobo controlaterale

La costante 32,47 include il tempo di dimezzamento effettivo dello ^{131}I nel lobo controlaterale posto uguale al tempo di dimezzamento fisico (8 giorni).

La massa del lobo controlaterale può essere determinata con le stesse metodiche utilizzate per il nodulo.

Tabella. 5 Tabella riassuntiva: la terapia radiometabolica dell'ipertiroidismo

Patologia	Indicazioni	Controindicazioni	Preparazione generica	Preparazione specifica	Modalità di esecuzione ⁴
Morbo di Basedow	<ul style="list-style-type: none"> - Trattamento di prima scelta negli USA - Recidiva di malattia dopo trattamento farmacologico - Allergia ai tireostatici - Rifiuto dell'intervento - Elevati valori di TRAb - Oftalmopatia attiva - Pregressa tiroidectomia 	<ul style="list-style-type: none"> - Gravidanza - Allattamento - Associazione di noduli con sospetto di malignità - Et� inferiore ai 18 anni² - Tireotossicosi senza ipertiroidismo - Gozzo di elevate dimensioni¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Pretrattamento con tireostatici: NO: in pazienti giovani senza cardiopatia con ipertiroidismo subclinico SI: in pazienti con grave ipertiroidismo, nei pazienti anziani con gravi malattie sistemiche, in cardiopatici - Sospensione dell'assunzione di composti contenenti iodio 	<ul style="list-style-type: none"> - Sospensione dei tireostatici 3-5 giorni prima della dose terapeutica di ¹³¹I - Trattamento con cortisonici in caso di oftalmopatia 	<ul style="list-style-type: none"> - Dose al bersaglio: 80-120 Gy (obiettivo: guarigione stabile dell'ipotiroidismo) - In caso di oftalmopatia dose al bersaglio: 150-200 Gy (obiettivo: ablazione)
Gozzo multinodulare tossico	<ul style="list-style-type: none"> - Terapia di elezione nell'anziano - Gozzo senza indicazioni chirurgiche - Rifiuto dell'intervento - Controindicazioni mediche all'intervento 	<ul style="list-style-type: none"> - Noduli con dimensioni > 5 cm oltre alle succitate controindicazioni 		<ul style="list-style-type: none"> - Sospensione dei tireostatici almeno 3 settimane prima - Pretrattamento con T3 (1µg/kg) in caso di incompleta soppressione del parenchima normofunzionante 	<ul style="list-style-type: none"> - Dose al bersaglio: 150-300 Gy (obiettivo: eutiroidismo)
Adenoma tossico	<ul style="list-style-type: none"> - Terapia di elezione nell'anziano e per noduli con dimensioni ≤5cm 			<ul style="list-style-type: none"> - Uso di β-bloccanti se necessario 	

¹Da intendersi gozzi sintomatici con disfagia o disfonia o compressione tracheale/esofagea e dove si prevede che una riduzione volumetrica di circa il 30% indotta dalla terapia con ¹³¹I non risulti efficace all'attenuazione della sintomatologia.

²L'et  di 18 anni   indicativa e basata prevalentemente su necessit  legali conseguenti alla firma del consenso informato. La terapia con radioiodio   comunque praticabile in casi selezionati dopo un'accurata valutazione del rapporto costo/beneficio

⁴Il calcolo della dose al bersaglio   ricavato dalla formula riportata nel testo.