



Associazione Italiana di Medicina Nucleare  
ed Imaging Molecolare

# **RACCOMANDAZIONI PROCEDURALI**

**per la**

# **TERAPIA MEDICO-NUCLEARE**

*Estensori: Luca Giovannella, Massimo Salvatori, Ornella Testori; Ernesto Brianzoni, Leonardo Pace; Germano Perotti; Massimo Dottorini; Claudio Traino, Lisa Bodei, Carlo Chiesa, Vittoria Rufini, Rita Castellani*

## INDICE

<b>TERAPIA DELLE MALATTIE TIROIDEE BENIGNE CON <sup>131</sup>I</b>	<b>1</b>
INTRODUZIONE .....	1
INDICAZIONI .....	1
CONTROINDICAZIONI .....	1
OBIETTIVI .....	1
PROCEDURE PRE-TRATTAMENTO .....	1
SOMMINISTRAZIONE DEL TRATTAMENTO .....	2
SORVEGLIANZA POST-TRATTAMENTO .....	4
ALLEGATO – MODELLO DI CONSENSO INFORMATO .....	5
<b>TERAPIA CON <sup>131</sup>I DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE</b>	<b>6</b>
INTRODUZIONE .....	6
INDICAZIONI .....	6
CONTROINDICAZIONI .....	6
DIAGNOSTICA PRE-TRATTAMENTO .....	6
PREPARAZIONE DEL PAZIENTE .....	7
ATTIVITÀ DI RADIOIODIO DA SOMMINISTRARE .....	7
SOMMINISTRAZIONE DI <sup>131</sup> I .....	8
EFFETTI COLLATERALI PRECOCI E TARDIVI DEL TRATTAMENTO .....	8
SCINTIGRAFIA CORPOREA GLOBALE CON ATTIVITÀ TERAPEUTICA DI <sup>131</sup> I .....	9
DIMISSIONE DEL PAZIENTE DALLA DEGENZA PROTETTA .....	9
ALLEGATO – MODELLO DI CONSENSO INFORMATO .....	10
<b>TERAPIA CON <sup>131</sup>I-MIBG</b>	<b>11</b>
INDICAZIONI .....	11
CONTROINDICAZIONI .....	11
MODALITÀ DI TRATTAMENTO .....	11
PROCEDURE PRE-TRATTAMENTO .....	11
PRECAUZIONI .....	13
ASPETTI NORMATIVI E NORME DI RADIOPROTEZIONE .....	13
ATTIVITÀ SOMMINISTRATA .....	14
DOSIMETRIA .....	15
RADIOFARMACO .....	15
MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE .....	16
FASE POST-TERAPIA .....	16
VERIFICA EFFICACIA TRATTAMENTO E MONITORAGGIO EFFETTI COLLATERALI .....	16
EFFETTI COLLATERALI .....	16

## TERAPIA DELLE MALATTIE TIROIDEE BENIGNE CON <sup>131</sup>I

<b>Introduzione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scopo delle presenti raccomandazioni procedurali è fornire al medico specialista in medicina nucleare uno strumento aggiornato, sintetico e pratico relativo a indicazioni, pianificazione, esecuzione e valutazione di efficacia del trattamento con radioiodio (iodio-131, <sup>131</sup>I) in pazienti portatori di patologia benigna della tiroide, in particolare ipertiroidismo e gozzo multinodulare non-tossico.</li> </ul>														
<b>Indicazioni</b>	<p>Le principali indicazioni alla terapia con <sup>131</sup>I della patologia benigna della tiroide sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertiroidismo autoimmune (morbo di Basedow)</li> <li>• Autonomia tiroidea uninodulare o multinodulare (morbo di Plummer)</li> <li>• Gozzo multinodulare non-tossico nei pazienti non-operabili o che rifiutino l'intervento chirurgico</li> <li>• Recidiva di gozzo tiroideo già sottoposto ad intervento chirurgico</li> <li>• Ablazione di residuo tiroideo dopo intervento chirurgico in paziente con oftalmopatia basedowiana</li> </ul>														
<b>Controindicazioni</b>	<p><b>Assolute</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stato di gravidanza, accertata o presunta</li> </ul> <p><b>Relative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età prepubere</li> <li>• Incapacità a cooperare con la procedura e seguire le istruzioni di ordine radioprotezionistico</li> <li>• Allattamento al seno (i.e. necessaria sospensione definitiva)</li> <li>• Grave tireotossicosi non controllata farmacologicamente</li> <li>• Oftalmopatia basedowiana grave in fase attiva.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> L'allergia allo iodio stabile non rappresenta una controindicazione al trattamento: pertanto possono essere sottoposti a trattamento con radioiodio anche pazienti che hanno presentato reazioni avverse allo iodio (ad es. durante l'esecuzione di indagini radiologiche con m.d.c. organo-iodati).</p>														
<b>Obiettivi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In caso di morbo di Basedow l'obiettivo terapeutico del trattamento è di ottenere rapidamente una condizione di ipotiroidismo (adeguatamente sostituito).</li> <li>• In caso di autonomia uni/multinodulare l'obiettivo terapeutico è di ottenere una condizione di eutiroidismo.</li> <li>• In caso di gozzo multinodulare non-tossico l'obiettivo terapeutico è di ottenere la riduzione dimensionale del gozzo e dei sintomi compressivi associati.</li> </ul>														
<b>Procedure pre-trattamento</b>	<p>La terapia con radioiodio necessita di una stretta collaborazione tra medico proponente e specialista in medicina nucleare, entrambi a norma di legge responsabili del trattamento seppure con diverse attribuzioni di responsabilità. Le procedure relative alla fase di pretrattamento vengono svolte in corso di <b>“Visita medico nucleare pre-trattamento”</b> in cui è necessario procedere alle seguenti operazioni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifica dell' appropriatezza del trattamento suggerita dal proponente.</li> <li>• Raccolta dell' anamnesi con particolare attenzione a terapie con farmaci tireostatici, ormoni tiroidei e/o esposizione a sostanze o prodotti ad elevato contenuto iodico. L'elenco dei principali prodotti iodati e la durata della loro sospensione prima del trattamento è di seguito riportata in <b>Tabella 1</b>:</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Farmaco o prodotto</th> <th style="text-align: left;">Tempo di sospensione consigliato</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Multivitaminici contenenti iodio</td> <td style="text-align: center;">7 giorni</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td style="text-align: center;">In base al contenuto di iodio; normalmente 2-3 settimane</td> </tr> <tr> <td>Tintura di iodio</td> <td style="text-align: center;">2-3 settimane</td> </tr> <tr> <td>Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili</td> <td style="text-align: center;">3-4 settimane, in caso di funzionalità renale normale; più a lungo in caso contrario.</td> </tr> <tr> <td>Mezzi di contrasto radiografici liposolubili</td> <td style="text-align: center;">Alcuni mesi</td> </tr> <tr> <td>Amiodarone</td> <td style="text-align: center;">In base alla durata del trattamento; normalmente 3-6 mesi</td> </tr> </tbody> </table>	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	In base al contenuto di iodio; normalmente 2-3 settimane	Tintura di iodio	2-3 settimane	Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane, in caso di funzionalità renale normale; più a lungo in caso contrario.	Mezzi di contrasto radiografici liposolubili	Alcuni mesi	Amiodarone	In base alla durata del trattamento; normalmente 3-6 mesi
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	In base al contenuto di iodio; normalmente 2-3 settimane														
Tintura di iodio	2-3 settimane														
Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane, in caso di funzionalità renale normale; più a lungo in caso contrario.														
Mezzi di contrasto radiografici liposolubili	Alcuni mesi														
Amiodarone	In base alla durata del trattamento; normalmente 3-6 mesi														

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione di recenti indagini di laboratorio relative all'eventuale condizione di ipertiroidismo (TSH, fT3, fT4, AbTPO, ed Ab anti-recettore del TSH nel caso di Morbo di Basedow); dosaggio sierico della <math>\beta</math>-HCG effettuato non prima di 3-4 giorni dal trattamento in caso di donne in età fertile.</li> <li>• Valutazione del risultato della scintigrafia tiroidea eseguita con <math>^{99m}\text{Tc}</math>-pertechnetato o <math>^{123}\text{I}</math>. Esecuzione dello studio della captazione del radioiodio o <math>^{131}\text{I}</math> in caso di somministrazione di attività calcolata su base dosimetrica.</li> <li>• Valutazione del risultato dell'ecografia tiroidea (che rappresenta anche la metodica più accurata per la stima del volume tiroideo e nodulare in caso di trattamento su base dosimetrica).</li> <li>• Valutazione del risultato dell'esame citologico su aspirato eseguito con ago sottile (FNAC) di noduli con caratteristiche sospette su base clinica, ecografica e/o non funzionanti o isocaptanti alla scintigrafia. La FNAC di noduli funzionalmente autonomi alla scintigrafia non è solitamente indicata ad eccezione dei casi che presentano un maggiore rischio di malignità su base clinica e/o ecografica.</li> <li>• Programmazione della sospensione di trattamenti farmacologici in grado di comportare interferenze con l'accumulo e l'organificazione di radioiodio (oltre a quanto di cui al punto 2. e in Tabella 1), secondo le seguenti indicazioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Malattia di Basedow</b>: sospensione dei farmaci tireostatici (minimo di 3 giorni) prima della somministrazione del trattamento.</li> <li>- <b>Autonomia tiroidea</b>: sospensione dei farmaci tireostatici almeno 3 settimane prima della somministrazione del trattamento, eventualmente associando un trattamento sintomatico con farmaci beta-bloccanti, in modo da riportare all'inibizione il parenchima extranodale (da verificare mediante scintigrafia con <math>^{99m}\text{Tc}</math> o <math>^{123}\text{I}</math> prima del trattamento).</li> <li>- <b>Gozzo multinodulare non-tossico</b>: sospensione dell'eventuale terapia con L-tiroxina almeno 4-6 settimane prima del trattamento.</li> </ul> </li> <li>• Valutazione di una coesistente oftalmopatia nei pazienti affetti da morbo di Basedow. In caso di oftalmopatia basedowiana di grado medio e grave è opportuno richiedere una preliminare consulenza oftalmologia e prevedere una somministrazione profilattica di glucocorticoidi (i.e. iniziare 2-3 giorni dopo la terapia radiometabolica: <i>0.4-0.5 mg/kg di prednisone pro die per 2-4 settimane con riduzione scalare</i> per una durata complessiva di 3 mesi). È necessaria inoltre in tali pazienti l'astensione completa dal fumo.</li> <li>• Nei pazienti con gozzo multinodulare non-tossico, particolarmente se retrosternale, valutare attentamente l'entità della sintomatologia compressiva richiedendo un eventuale studio radiologico della trachea o una TC senza mezzo di contrasto della regione cervico-mediastinica. In alcuni studi il TSH umano ricombinante (rhTSH; 0.01-0.03 mg i.m. 24 ore prima della terapia radiometabolica) è stato utilizzato per aumentare la captazione tiroidea dello <math>^{131}\text{I}</math> e ridurre la dose al corpo intero. Tuttavia il rhTSH non è approvato per tale indicazione e la sua somministrazione in tali pazienti configura un uso di tipo "off-label" oppure, se parte di uno studio, di tipo sperimentale (v. allegato off-label).</li> <li>• Prima della terapia il paziente deve essere informato sui vantaggi e sui rischi del trattamento e deve ricevere tutte le informazioni sulle norme di comportamento ai fini radioprotezionistici (anche in forma scritta). Il medico nucleare deve accertarsi che le norme di comportamento possano essere rispettate e che non vengano superati i vincoli di dose per familiari e conoscenti ed i limiti di dose per le persone del pubblico previsti dalla normativa corrente. Particolare attenzione dovrà essere utilizzata nei pazienti con incontinenza urinaria. Il Paziente deve sottoscrivere uno specifico consenso informato (un fac-simile di consenso informato viene riportato nell'Allegato 1).</li> <li>• È necessario consigliare ai pazienti in età fertile, sia di sesso femminile che maschile, di evitare il concepimento per almeno 4 mesi dopo il trattamento, in modo da avere la garanzia che la dose ai gameti e/o al nascituro non superi il valore di 1 mSv e che si sia ristabilito un soddisfacente equilibrio ormonale.</li> </ul>
<p><b>Somministrazione del trattamento</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lo <math>^{131}\text{I}</math> può essere somministrato per via orale (in forma di capsule o soluzione liquida) o per via endovenosa (indicata in pazienti con vomito o non collaboranti).</li> <li>• 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.</li> </ul>

- La modalità di scelta dell'attività di  $^{131}\text{I}$  da somministrare è argomento molto controverso. Le evidenze scientifiche disponibili non documentano significative differenze di efficacia tra la terapia effettuata somministrando attività calcolate con metodi dosimetrici rispetto a quella effettuata con attività determinate su base empirica. In linea teorica la dosimetria calcolata potrebbe ridurre l'attività somministrata e la conseguente esposizione ma non esistono evidenze definitive al proposito e deve essere considerato che le tecniche dosimetriche richiedono un maggior impegno di risorse e comportano una maggiore complessità delle procedure per il paziente. Nella pratica clinica il calcolo della attività su base dosimetrica può risultare di particolare utilità in situazioni specifiche quali il trattamento in età pediatrica ed il trattamento di strumi (tossici o non-tossici) di notevoli dimensioni (i.e. > 100 mL).
  - In caso di ipertiroidismo la somministrazione su base empirica di attività comprese fra 370 e 600 MBq di  $^{131}\text{I}$  consente di ottenere l'obiettivo terapeutico (vedi D1 e D2) in oltre l'85% dei casi con singola somministrazione. Nei rimanenti casi l'obiettivo terapeutico viene raggiunto con una seconda somministrazione mentre solo in casi molto rari sono necessarie somministrazioni successive. L'attività da somministrare all'interno del range proposto (370-600 MBq) deve essere definita dal medico nucleare in base al quadro clinico-biumorale, al volume tiroideo, al quadro scintigrafico (vedi anche punto 3 di seguito in *Sorveglianza post-trattamento*).
  - In caso di struma multinodulare non-tossico la somministrazione di attività comprese fra 1.1 e 3.7 MBq di  $^{131}\text{I}$  consente di ottenere una riduzione media del volume tiroideo del 50-60%. L'attività da somministrare viene definita dal medico nucleare in base al quadro clinico-biumorale, al volume tiroideo, al quadro scintigrafico ed all'eventuale test di captazione del radioiodio (vedi anche punto 3 di seguito in *Sorveglianza post-trattamento*).
  - In caso di somministrazione su base dosimetrica la dose ottimale assorbita dalla tiroide varia a seconda del tipo di patologia da trattare e può essere quantificata in 200 Gy nel caso di morbo di Basedow senza oftalmopatia; 200 Gy nel caso di nodulo singolo e 300 Gy nel caso di gozzo multinodulare. Il calcolo dosimetrico può essere sia predittivo (consentendo, sulla base di una serie di misure effettuate dopo la somministrazione di un'attività traccia, di decidere l'attività ottimale da somministrare al paziente in funzione della dose che la tiroide deve assorbire), sia post-terapia (consentendo in questo caso di controllare la bontà della prescrizione decisa sulla base del calcolo predittivo). Il calcolo di dose post-terapia è dispendioso in termini logistici e non viene di solito effettuato di routine.
  - Il calcolo della dose assorbita dalla tiroide deve essere effettuato utilizzando l'algoritmo MIRD, che rappresenta lo stato dell'arte per questo tipo di valutazioni. Esso è implementato in maniera implicita nel software OLINDA/EXM (<http://doseinfo-radar.aifm.it/RADARSoft.html>). Sullo stesso sito (<http://doseinfo-radar.aifm.it/RADAROver.html>) è possibile trovare documentazione riguardo agli algoritmi che sono alla base del sistema MIRD e sullo sviluppo dell'equazione che consente il calcolo della dose assorbita dalla tiroide. Per il calcolo della dose è necessario disporre, oltre alla massa della regione "attiva" della ghiandola (i.e. nodulo, insieme di noduli, ghiandola intera), di una serie di parametri cinetici: il tempo di captazione massima, la captazione massima della ghiandola ed il tempo di dimezzamento effettivo dello  $^{131}\text{I}$ .
- L'accuratezza del metodo dipende dal numero di misure effettuate: nella routine clinica l'effettuazione > 3 misure è complessa, anche considerando che la misurazione deve avvenire a 24 ore e la III a 72-96 ore dalla somministrazione della attività. Sono disponibili metodi di calcolo dosimetrico che impiegano solo due misure (4 e 24 ore post-somministrazione) ed anche una sola misura (4 ore post-somministrazione). L'Università del Massachusetts mette a disposizione un software che consente di calcolare i parametri cinetici sulla base di 1, 2 o 3 misure di captazione tiroidea [nota: il software in questione può essere richiesto (gratuitamente) al suo autore ([chait@ecs.umass.edu](mailto:chait@ecs.umass.edu)) che fornirà anche le istruzioni per l'installazione e l'utilizzo].
- Dopo il trattamento con radioiodio devono essere consegnate al paziente in forma scritta le informazioni sulla terapia eseguita (compresa attività somministrata) e le istruzioni di ordine radioprotezionistico. Dettagliate informazioni e modulistica di riferimento possono essere reperite nelle "Raccomandazioni Procedurali AIMN-AIFM per la Dimissione dei Pazienti dopo Terapia Medico Nucleare"

<p><b>Sorveglianza post-trattamento</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In attesa del miglioramento atteso dopo somministrazione del trattamento con <sup>131</sup>I, una eventuale terapia con farmaci tireostatici deve essere presa in considerazione solo in casi selezionati (grave ipertiroidismo, severe comorbidità, gravi condizioni generali del Paziente) ed iniziata idealmente non prima di 7 giorni dalla somministrazione di <sup>131</sup>I.</li> <li>• Nel caso in cui non sia prevista una terapia tireostatica dopo il trattamento con <sup>131</sup>I, il Paziente deve essere istruito a riferire prontamente palpitazioni o sintomi da esacerbazione della tireotossicosi che potrebbero manifestarsi nelle prime settimane dopo la terapia. In tali casi è indicato l'uso di farmaci beta-bloccanti. Anche nelle fasi successive il Paziente deve contattare il medico se insorgono sintomi che possano suggerire ripresa di malattia o insorgenza di ipotiroidismo, indipendentemente dai controlli già programmati.</li> <li>• In caso di autonomia funzionale è raro che l'ipotiroidismo si instauri prima di 8 settimane e pertanto è sufficiente controllare il TSH e gli ormoni tiroidei dopo 6 settimane. Un intervallo più breve (3-4 settimane) è indicato nei pazienti con morbo di Basedow e in particolare con oftalmopatia (per il rischio di possibile aggravamento dell'oftalmopatia in condizioni di ipotiroidismo non-compensato). [Nota: il valore del TSH è l'ultimo parametro della funzione tiroidea a normalizzarsi, a volte anche diversi mesi dopo un trattamento efficace].</li> <li>• In caso di ipotiroidismo insorto dopo trattamento, è necessario uno stretto monitoraggio iniziale poiché è possibile che il fenomeno sia transitorio. Il progressivo incremento del TSH e la riduzione di FT4 confermano invece la comparsa di un ipotiroidismo probabilmente definitivo per il quale deve essere instaurata una terapia ormonale sostitutiva.</li> <li>• Dal momento della comparsa di eutiroidismo il controllo successivo sarà eseguito a distanza di 3 mesi e quindi ad intervalli progressivamente superiori.</li> <li>• In caso di persistenza dell'ipertiroidismo è indicato un trattamento tireostatico per 3-6 mesi in attesa del pieno effetto del radioiodio. Persistendo l'ipertiroidismo dopo tale periodo dovrà essere considerata l'opportunità di un ulteriore trattamento.</li> </ul>
---	--

## **TERAPIA CON RADIOIODIO DELL'IPERTIROIDISMO/GOZZO MULTINODULARE NON-TOSSICO**

### **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) / gozzo multinodulare non-tossico.

Dopo essere stato ingerito il radioiodio 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. Nello iodio radioattivo è presente una quantità trascurabile di iodio e pertanto anche i pazienti allergici a tale sostanza possono assumerlo con sicurezza.

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.

Come conseguenza del trattamento con radioiodio può insorgere ipotiroidismo, dopo alcuni mesi ma anche dopo anni dal trattamento con conseguente necessità di dover assumere ormoni tiroidei ogni giorno e per tutta la vita. L'ipotiroidismo rappresenta l'obiettivo terapeutico in caso di malattia di Basedow mentre solo il 15-20% dei pazienti affetti da autonomia uni/multifocale o gozzo multinodulare non-tossico manifesta ipotiroidismo dopo la terapia con radioiodio.

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 (minimo 4 mesi) in maniera da raggiungere anche un completo equilibrio ormonale tiroideo.

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.

Il radioiodio viene utilizzato fin dagli anni '50 per la terapia delle malattie tiroidee 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.

### **DICHIARAZIONE DI ACCETTAZIONE DELLA TERAPIA CON RADIOIODIO**

Il/La sottoscritto/a \_\_\_\_\_, nato/a a \_\_\_\_\_ il \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
dichiara di aver letto questo modulo e di aver ricevuto dettagliate informazioni sui vantaggi e sui rischi della terapia con radioiodio dell'ipertiroidismo/gozzo multinodulare non-tossico. Dichiara inoltre di aver potuto rivolgere al medico nucleare le domande ritenute necessarie e di aver ottenuto in merito risposte esaurienti soddisfacenti e comprese appieno.

Sulla base di quanto sopra comunicatomi ed in piena libertà di giudizio accetto il trattamento proposto.

Luogo, \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Firma del Paziente \_\_\_\_\_

Firma del Medico \_\_\_\_\_



## TERAPIA CON <sup>131</sup>I DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

<b>Introduzione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scopo delle presenti raccomandazioni procedurali è quello di fornire al medico specialista in medicina nucleare uno strumento aggiornato, sintetico e pratico relativo a indicazioni, pianificazione, esecuzione e valutazione di efficacia del trattamento con radioiodio (<sup>131</sup>I) in pazienti con carcinoma differenziato della tiroide.</li> </ul>
<b>Indicazioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ablazione del residuo tiroideo post-chirurgico [ad eccezione dei casi di carcinoma papillare della tiroide di diametro ≤ 10 mm senza: 1. evidenza di metastasi, 2. invasione capsulare, 3. multifocalità, 4. sottotipi istologici non favorevoli (tall-cell, cellule colonnari, sclerosante diffusa), 5. storia di pregressa esposizione ad alte dosi di radiazioni ionizzanti]</li> <li>• Trattamento delle metastasi linfonodali locoregionali o delle recidive di malattia nel letto tiroideo iodocaptanti (a completamento dell'intervento chirurgico o direttamente nei casi non operabili).</li> <li>• Trattamento delle metastasi a distanza iodocaptanti (a completamento dell'intervento chirurgico o direttamente nei casi non operabili)</li> </ul>
<b>Controindicazioni</b>	<p><b><u>Absolute</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stato di gravidanza, accertata o presunta</li> </ul> <p><b><u>Relative</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allattamento al seno (i.e. necessaria sospensione definitiva)</li> <li>• Riduzione della riserva osteomidollare (i.e. WBC &lt; 2500/mm<sup>3</sup>, Hb &lt; 10 g/dL, PLT &lt; 100000/mm<sup>3</sup>) in particolare se previste elevate attività cumulative di <sup>131</sup>I (&gt; 3.7 GBq).</li> <li>• Insufficienza respiratoria severa in pazienti con diffuse metastasi polmonari (eseguire sempre valutazione spirometria e studio della diffusione della CO).</li> <li>• Segni e sintomi di ipertensione endocranica da metastasi cerebrali e/o compressione midollare da metastasi della colonna vertebrale (vedi anche punto 3 di <i>Preparazione del paziente</i>).</li> </ul> <p><b>Nota:</b> L'allergia allo iodio stabile non rappresenta una controindicazione al trattamento: pertanto possono essere sottoposti a trattamento con radioiodio anche pazienti che hanno presentato reazioni avverse allo iodio (ad es. durante l'esecuzione d'indagini radiologiche con m.d.c. organo-iodati).</p>
<b>Diagnostica pre-trattamento</b>	<p><b><u>Ablazione del residuo tiroideo post-chirurgico</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lo studio della captazione cervicale di <sup>131</sup>I (attività somministrata ~ 2 MBq) e/o lo studio scintigrafico cervicale con <sup>99m</sup>Tc-pertecnetato consentono di stimare l'entità del tessuto tiroideo residuo e sono utili nel caso in cui il risultato possa condizionare l'indicazione al trattamento o la scelta dell'attività da somministrare.</li> <li>• L'utilità di un'indagine scintigrafica corporea totale con attività diagnostica di <sup>131</sup>I pre-trattamento (DxWBS) è controversa, considerando che viene sempre eseguita una scintigrafia corporea globale con attività terapeutica di <sup>131</sup>I (TxWBS). In caso si ritenga comunque utile eseguire un DxWBS si raccomanda di utilizzare <sup>123</sup>I (37-111 MBq) o basse attività di <sup>131</sup>I (37-74 MBq), somministrando la successiva attività terapeutica entro 72 ore da quella diagnostica. Lo studio PET/CT con <sup>124</sup>iodio consentirebbe sia la stima del tessuto tiroideo residuo che la stadiazione della malattia in fase preablativa. Le problematiche per l'approvvigionamento del <sup>124</sup>iodio e l'assenza di evidenze cliniche e valutazioni costo/efficacia limitano tuttavia l'impiego della metodica, a studi clinici.</li> <li>• Eseguire prima del trattamento con <sup>131</sup>I indagini ematochimiche di routine (esame emocromocitometrico, creatinina, ALT), Tg, AbTg, e TSH. L'ecografia del collo può essere utile per lo studio della loggia tiroidea e delle catene linfonodali laterocervicali ma deve essere considerata la difficoltà ad eseguire l'indagine nei primi mesi dopo chirurgia del collo. In caso di trattamento di donna in età fertile è necessario eseguire test di gravidanza con dosaggio della beta-hCG sierica (non prima di 3-4 gg. dal trattamento).</li> <li>• Prima del trattamento è sempre auspicabile la determinazione della ioduria (vedi anche <i>Preparazione del paziente</i>). Questa deve essere considerata obbligatoria nei casi di sospetta espansione del contenuto iodico nell'organismo a seguito di indagini radiologiche con m.d.c, terapie con farmaci iodati o regimi alimentari ad elevato contenuto iodico. La ioduria dovrebbe essere mantenuta a livelli &lt; 150 µg/L.</li> </ul>



<p><b>Preparazione del paziente</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prima del trattamento con radioiodio è necessario astenersi dall'assunzione di farmaci ad elevato contenuto iodico e lasciare trascorrere un periodo di tempo adeguato dopo la somministrazione di mezzi di contrasto organo-iodati. È inoltre raccomandata una dieta ipiodica (almeno due settimane) allo scopo di ridurre la quantità di iodio organico presente nell'organismo. La Tabella 1 riporta l'elenco di farmaci e sostanze iodate con relativo periodo di sospensione.</li> </ul> <p><b>Tabella 1.</b></p> <table border="1" data-bbox="411 376 1509 891"> <thead> <tr> <th>Farmaco o prodotto</th> <th>Tempo di sospensione consigliato</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Multivitaminici contenenti iodio</td> <td>7 giorni</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>In base al contenuto di iodio; normalmente 2-3 settimane</td> </tr> <tr> <td>Tintura di iodio</td> <td>2-3 settimane</td> </tr> <tr> <td>Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili</td> <td>3-4 settimane, in caso di funzionalità renale normale; più a lungo in caso contrario.</td> </tr> <tr> <td>Mezzi di contrasto radiografici liposolubili</td> <td>Alcuni mesi</td> </tr> <tr> <td>Amiodarone</td> <td>In base alla durata del trattamento; normalmente 3-6 mesi</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• È necessario raggiungere un adeguato livello di stimolazione dei livelli serici del TSH (&gt; 30 mUI/L) prima del trattamento allo scopo di aumentare l'espressione del NIS e ottimizzare la captazione del radioiodio.</li> <li>• La stimolazione del TSH può essere ottenuta per via endogena mediante sospensione della terapia ormonale sostitutiva secondo i due schemi seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>- sospensione della l-tiroxina 4 settimane prima del trattamento.</li> <li>- sospensione della l-tiroxina 6 settimane prima del trattamento, somministrazione di Ti Tre (0.7 µg/kg/die) in dosi frazionate (1-3 cpr/die) fino a 2 settimane prima della terapia con radioiodio.</li> </ul> </li> <li>• La stimolazione del TSH può essere ottenuta anche per via esogena attraverso somministrazione i.m. di TSH umano ricombinante (rhTSH, Thyrogen®). Il protocollo di somministrazione prevede l'utilizzo di due dosi di 0.9 mg per via i.m. in due giorni consecutivi. I più frequenti effetti collaterali della somministrazione del rhTSH sono lieve nausea (10% dei casi), cefalea (7%) e astenia (3%). Il radioiodio viene somministrato il giorno successivo alla seconda iniezione. L'uso del rhTSH come preparazione al trattamento ablativo è approvato in Europa solo per i con attività di <sup>131</sup>I pari a 3.7 GBq in pazienti senza evidenza di metastasi a distanza. L'applicazione in altri contesti configura un uso "off label" del prodotto [i.e. pazienti che non possono tollerare una prolungata condizione di ipotiroidismo per gravi comorbidità o quelli nei quali sia possibile una stimolazione endogena del TSH (i.e. ipopituitarismo)].</li> <li>• In presenza di lesioni in regioni critiche (es. SNC, colonna vertebrale, infiltrazione tracheale...) è opportuna la somministrazione profilattica di glucocorticoidi allo scopo di evitare possibili complicazioni legate alla crescita tumorale per aumento del TSH o indotte dai fenomeni attinici conseguenti al trattamento con radioiodio.</li> <li>• La somministrazione di litio può essere considerata allo scopo di aumentare la ritenzione di <sup>131</sup>I nelle metastasi nei casi in cui sia stato dimostrato un rapido turn-over intracellulare di radioiodio. I dati cinetici non sono tuttavia supportati da evidenze definitiva circa l'efficacia clinica di tale procedura.</li> </ul>	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	In base al contenuto di iodio; normalmente 2-3 settimane	Tintura di iodio	2-3 settimane	Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane, in caso di funzionalità renale normale; più a lungo in caso contrario.	Mezzi di contrasto radiografici liposolubili	Alcuni mesi	Amiodarone	In base alla durata del trattamento; normalmente 3-6 mesi
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	In base al contenuto di iodio; normalmente 2-3 settimane														
Tintura di iodio	2-3 settimane														
Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane, in caso di funzionalità renale normale; più a lungo in caso contrario.														
Mezzi di contrasto radiografici liposolubili	Alcuni mesi														
Amiodarone	In base alla durata del trattamento; normalmente 3-6 mesi														
<p><b>Attività di radioiodio da somministrare</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'attività da somministrare al singolo paziente deve essere definita dal medico nucleare specialista in base al quadro clinico, all'esame istologico e ai fattori di rischio e, se eseguiti, al test di captazione del radioiodio e/o al quadro scintigrafico cervicale (vedi anche punto 1 di Ablazione del residuo tiroideopost-chirurgico).</li> <li>• In caso di trattamento ablativo o di metastasi loco-regionali la somministrazione su base empirica di attività comprese nell'ordine degli 1.1-1.85 GBq consentono di ottenere un'efficacia ablativa &gt;85%. Attività maggiori, fino a 5.5 GBq, possono consentire di</li> </ul>														

	<p>aumentare le probabilità di successo del trattamento nei pazienti con residui di maggiore entità (i.e. captazione di <math>^{131}\text{I}</math> alla 24<sup>a</sup> h &gt;2%, scintigrafia cervicale con <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>-pertechnetato positiva) ed in quelli ad alto rischio di recidiva.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In caso di trattamento di metastasi a distanza possono essere utilizzate attività scelte su base empirica (range 3.7-7.4 GBq) oppure su base dosimetrica individualizzata. La fattibilità e la sicurezza del metodo di massimizzazione dell'attività somministrata (Benua-Leeper) e la maggior efficacia di trattamenti ad alta attività effettuati su base dosimetrica (Maxon-Dorn) sono documentate da un numero troppo scarso di studi per poterne sostenere la superiorità a livello scientifico rispetto al metodo empirico. L'impiego del metodo di massimizzazione dell'attività somministrata è auspicabile ogniqualvolta si preveda la somministrazione di attività cumulative di <math>^{131}\text{I}</math> &gt; 7.4 GBq mentre l'utilizzo di metodi di calcolo dosimetrico previsionale è da considerare, attualmente, di tipo sperimentale.</li> </ul> <p><b><u>Calcolo dell'Attività Massima Somministrabile</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>È possibile calcolare l'attività massima che non comporti un superamento della dose limite al midollo emopoietico ricorrendo al metodo di Benua-Leeper aggiornato secondo Raccomandazioni EAMN (<a href="http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_dosi_standards1.pdf">http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_dosi_standards1.pdf</a>).</li> <li>La finalità del metodo è quella di somministrare l'attività massima compatibile con la tossicità ematologica, corrispondente ad una dose di 2 Gy al midollo emopoietico. Il metodo non richiede acquisizione di immagini scintigrafiche ma l'esecuzione di 1. prelievi ematici a 2, 6, 24, 96, 144 ore dalla somministrazione di <math>^{131}\text{I}</math> (5-10 MBq) e 2. rilevazioni dei conteggi dal corpo intero mediante sonda per captazione esterna (nota: distanza accuratamente riproducibile di almeno 2 metri dal paziente) a partire 2 ore dalla somministrazione orale di radioiodio (evitare minzione in questo periodo). Le successive misure con sonda esterna verranno condotte a vescica vuota circa 2, 6, 24, 48 e 96 h.</li> </ul> <p><b><u>Calcolo dell'Attività Ottimale</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il calcolo mira alla selezione di un'attività terapeutica tale da determinare una dose al midollo rosso emopoietico non superiore a 2 Gy e una dose alle metastasi &gt; 80-100 Gy. Lo sviluppo del metodo e delle modalità di calcolo dosimetrico sono riportate all'indirizzo: <a href="http://www.aimn.it/publicazioni/LG/protocollo_dosimetrico_meta_cdt.pdf">http://www.aimn.it/publicazioni/LG/protocollo_dosimetrico_meta_cdt.pdf</a></li> <li>In caso di trattamento di pazienti in età pediatrica (&lt;18 anni) l'attività da somministrare dovrà essere calcolata sulla base delle caratteristiche cliniche e biomorali della neoplasia (entità del residuo, test di captazione del radioiodio a 24h, presenza di lesioni loco-regionali o a distanza), del peso corporeo e/o della superficie corporea, e dell'età. Un possibile schema prevede la somministrazione di una attività di 1.8-7.5 MBq/kg corretta sulla base del test di captazione del radioiodio a 24h.</li> </ul>
<p><b>Somministrazione di <math>^{131}\text{I}</math></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il radiofarmaco utilizzato e registrato per la terapia del carcinoma differenziato della tiroide è il <math>^{131}\text{I}</math> in forma di ioduro di sodio, che può essere somministrato per via orale (in capsule o soluzione liquida) o per via endovenosa (forma da preferire in pazienti con vomito incoercibile, difficoltà di deglutizione o non collaboranti).</li> <li>La forma liquida consente di calibrare con maggiore facilità l'attività da somministrare, potrebbe ridurre l'irraggiamento della parete gastrica e permette un'agevole somministrazione anche in pazienti che presentano difficoltà a deglutire le capsule. Per la preparazione è opportuno utilizzare sistemi automatici di dispensazione ed attuare norme che minimizzino il rischio di dispersione della radioattività nell'ambiente.</li> <li>La somministrazione di radioiodio in forma di capsule è preferibile dal punto di vista radioprotezionistico in quanto riduce le possibilità di contaminazione degli operatori e dell'ambiente dovute alla seppur minima volatilità del prodotto</li> <li>Nel caso in cui vengano effettuate stime dosimetriche è opportuno utilizzare a fini terapeutici la stessa forma impiegata in fase diagnostica ed è sempre necessario un digiuno di almeno sei ore precedenti e tre ore successive al trattamento in maniera da facilitare ed accelerare l'assorbimento intestinale di radioiodio.</li> </ul>
<p><b>Effetti collaterali precoci e tardivi del trattamento</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rischi precoci che possono instaurarsi in seguito a terapia con radioiodio del CDT dipendono dall'attività somministrata e presentano incidenza riportata compresa tra 10% e 30%. Tra questi vanno ricordati la scialoadenite, la gastrite, tumefazione del tessuto tiroideo residuo e/o tumorale, dolorabilità in regione tiroidea, depressione midollare (trombocitopenia e leucopenia), anomalie del gusto e dell'olfatto, nausea e vomito, ipospermia transitoria.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il trattamento con radioiodio non riduce in maniera statisticamente significativa la fertilità femminile. Nel 12% delle donne trattate si può verificare un'irregolarità transitoria del ciclo mestruale e nell'8% dei casi un'amenorrea transitoria. Nel 10-50% dei pazienti di sesso maschile trattati con attività superiori a 3.7 GBq si può verificare una riduzione della funzionalità testicolare. In circa 1/3 dei pazienti si osserva un incremento transitorio dell'FSH protratto per 6-12 mesi ed una riduzione della motilità degli spermatozoi senza riduzione delle concentrazioni sieriche del testosterone. Nei trattamenti in età fertile è necessario interporre un adeguato intervallo temporale (&gt;4 mesi) tra la somministrazione del radioiodio ed il concepimento. In pazienti di sesso maschile in cui si prevedono trattamenti multipli si può ipotizzare di ricorrere alla banca del seme se si prevedono attività cumulative &gt; 7.4 GBq.</li> <li>• Effetti tardivi del trattamento con radioiodio di tipo deterministico sono estremamente rari (&lt;1% dei pazienti) e consistono principalmente in fibrosi polmonare e aplasia midollare; si verificano soprattutto in caso di lesioni polmonari o ossee diffuse, intensamente iodocaptanti e trattate con elevate attività in brevi periodi di tempo. Effetti tardivi di tipo stocastico, come secondi tumori solidi o leucemie, sono anch'essi molto rari (&lt;1% dei casi), compaiono dopo un periodo di latenza di almeno 5 anni e come conseguenza di attività cumulative somministrate &gt;20-30 GBq. Per ridurre ulteriormente l'incidenza di tali complicanze risulta utile l'idratazione e l'eventuale pulizia intestinale con lassativi per ridurre l'irradiazione a livello vescicale e intestinale.</li> <li>• Il rischio di indurre malattie genetiche di tipo autosomico-dominante su 10.000 nati vivi da donne irradiate con 1 Gy a livello ovarico è pari a 7-15 nuovi casi nella prima generazione (&lt;10% della frequenza spontanea di tali alterazioni); il rischio di indurre alterazioni di tipo recessivo e cromosomiche è pari a 0, mentre quello di indurre malattie croniche ed anomalie congenite multifattoriali è rispettivamente di 2-12 casi e di 2 casi (&lt;0.03% della frequenza spontanea).</li> </ul>
<p><b>Scintigrafia corporea globale con attività terapeutica di <sup>131</sup>I</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• È raccomandato eseguire una scintigrafia corporea globale con attività terapeutica di <sup>131</sup>I (TxWBS) entro 3-7 giorni dal trattamento con <sup>131</sup>I. L'indagine è spesso in grado di fornire informazioni diagnostiche aggiuntive a quelle già note prima del trattamento e di modificare a volte il successivo management clinico del paziente.</li> <li>• Rilevazioni precoci (a 3-4 giorni) e rilevazioni tardive (7 giorni) forniscono in alcuni casi informazioni complementari in quanto in grado di valutare, in differenti condizioni di background, lesioni caratterizzate da una diversa cinetica del radioiodio.</li> <li>• Il TxWBS eseguito con apparecchiature per imaging ibrido (SPECT/TC) permette in alcuni casi di meglio definire lesioni già visualizzate attraverso imaging planare o di evidenziarne un numero maggiore. Tale ultima informazione in alcuni casi può essere in grado di modificare la gestione clinica del paziente.</li> </ul>
<p><b>Dimissione del paziente dalla degenza protetta</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti sottoposti a trattamento per ablazione del residuo tiroideo senza evidenza di aree iodocaptanti extra-tiroidee al TxWBS:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. programmare controllo clinico associato a dosaggio di TSH ed fT4 3 mesi dopo il trattamento (ev adeguamento terapia con tiroxina).</li> <li>b. 6-12 mesi dopo il trattamento programmare controllo clinico associato a dosaggio di TSH, Tireoglobulina basale, Ab anti-tireoglobulina; ecografia cervicale; <sup>131</sup>I-DxWBS + dosaggio di Tireoglobulina stimolata (offT4 o rhTSH).           <ul style="list-style-type: none"> <li>- se ecografia e DxWBS negativi e Tireoglobulina stimolata indosabile: adeguamento tiroxina a dosaggio sostitutivo (target TSH 0.5-2.00 mUI/L) e controllo clinico annuale con dosaggio TSH, Tireoglobulina e Ab anti-tireoglobulina (onT4);</li> <li>- se ecografia e/o DxWBS positivi e/o Tireoglobulina stimolata dosabile: rivalutazione del quadro clinico e prognostico e decisione terapeutica (chirurgia, <sup>131</sup>I, wait-and-see, altro).</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>• Pazienti sottoposti a trattamento con evidenza di aree iodocaptanti extra-tiroidee al TxWBS.       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Programmare ulteriore trattamento ed esecuzione di TxWBS 3-6 mesi dopo il primo trattamento.           <ul style="list-style-type: none"> <li>- se TXWBS negativo: non indicazione ad ulteriori trattamenti con <sup>131</sup>I; programmare <sup>18</sup>FDG-PET/CT e rivalutazione del quadro clinico e prognostico per decisione terapeutica (chirurgia, radioterapia esterna, wait-and-see, altro).</li> <li>- se TXWBS positivo: indicazione ad ulteriori trattamenti con <sup>131</sup>I fino a dimostrazione di negativizzazione scintigrafica.</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul>

## TERAPIA CON RADIOIODIO DEL CARCINOMA TIROIDEO DIFFERENZIATO

### Consenso informato al trattamento

Egregio Signore / Gentile Signora,

la terapia con radioiodio, indicata nella sua attuale situazione clinica, rappresenta una modalità di cura semplice ed efficace del carcinoma tiroideo differenziato e può essere utilizzata sia a scopo ablativo (per distruggere cioè i residui tiroidei presenti dopo l'intervento di tiroidectomia) sia per la cura delle metastasi iodocaptanti loco-regionali o a distanza. L'efficacia della cura può risultare completa già dopo la prima somministrazione mentre in altri casi può essere necessario ripetere più volte il trattamento. La terapia, che per motivi di radioprotezione verrà effettuata in regime di ricovero protetto, prevede la somministrazione di una o più capsule contenenti <sup>131</sup>I, al dosaggio stabilito dallo specialista medico-nucleare.

Le complicanze del trattamento sono rare: a volte può comparire nausea o vomito mentre in alcuni casi si può manifestare, dopo alcuni giorni, lieve senso di dolore al collo. Questi disturbi tendono a scomparire spontaneamente senza alcun tipo di cura o eventualmente con l'ausilio di farmaci sintomatici.

L'accumulo di radioiodio nelle ghiandole salivari può causare un'inflammatione ghiandolare (scialoadenite) con tumefazione, dolore e secchezza della bocca per ridotta produzione di saliva: mantenere una adeguata idratazione ed assumere succo di limone durante il ricovero potrà ridurre notevolmente questi problemi.

Le complicanze più gravi, come l'induzione di una leucemia o la comparsa di un secondo tumore, sono rarissime e possono comparire solo dopo frequenti somministrazioni, molto ravvicinate tra loro e per dosi cumulative di <sup>131</sup>I molto elevate. La rarità di tali eventi è tale da non condizionare l'effettuazione del trattamento tutte le volte che esso viene giudicato utile o necessario.

Anche il rischio di tipo genetico è molto basso e nelle donne in età fertile non è stata riportata una significativa riduzione della fertilità; l'insufficienza ovarica che può comparire dopo il trattamento è generalmente transitoria e riconducibile probabilmente più a cause ormonali che all'effetto dell'irradiazione.

L'unica controindicazione assoluta è rappresentata da uno stato di gravidanza presente al momento del trattamento. Per questo motivo, nei giorni immediatamente precedenti la terapia con <sup>131</sup>I le donne in età fertile debbono sempre eseguire un test di gravidanza, mentre in caso di allattamento al seno è necessario che dopo la somministrazione di radioiodio questo venga sospeso per un adeguato periodo di tempo. È inoltre consigliabile che i pazienti di entrambi i sessi lascino passare un intervallo di tempo tra il trattamento ed il concepimento non inferiore a 4 mesi.

### DICHIARAZIONE DI ACCETTAZIONE DELLA TERAPIA CON RADIOIODIO

Il/La sottoscritto/a \_\_\_\_\_, nato/a a \_\_\_\_\_ il \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
dichiara di aver letto questo modulo e di aver ricevuto dettagliate informazioni sui vantaggi e sui rischi della terapia con radioiodio del carcinoma tiroideo differenziato. Dichiara inoltre di aver potuto rivolgere al medico nucleare le domande ritenute necessarie e di aver ottenuto in merito risposte esaurienti soddisfacenti e comprese appieno.

Sulla base di quanto sopra comunicatomi ed in piena libertà di giudizio accetto il trattamento proposto.

Luogo, \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Firma del Paziente \_\_\_\_\_

Firma del Medico \_\_\_\_\_

## TERAPIA CON <sup>131</sup>I-MIBG

<b>Indicazioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumori neuroendocrini caratterizzati da una significativa captazione e ritenzione di MIBG radioiodata, sulla base di uno studio diagnostico preliminare, tale da far prevedere una dose elevata al tumore rispetto agli organi sani.</li> </ul> <p>In generale, sono candidati a tale terapia i pazienti con le seguenti patologie neoplastiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuroblastoma stadio III e IV</li> <li>- Feocromocitoma inoperabile e/o metastatico</li> <li>- Paraganglioma inoperabile e/o metastatico</li> <li>- Tumore carcinoide inoperabile e/o metastatico</li> <li>- Carcinoma midollare tiroideo recidivato o metastatico</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nel neuroblastoma la terapia con <sup>131</sup>I-MIBG può essere eseguita nelle seguenti situazioni cliniche:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Come terapia di prima o di seconda linea, da sola, o in associazione con chemioterapia, ± reinfusione di cellule staminali ematopoietiche autologhe o eterologhe;</li> <li>- Nei pazienti recidivati, come unica terapia o in associazione con chemioterapia, ± reinfusione di cellule staminali ematopoietiche autologhe o eterologhe.</li> <li>- Negli altri tumori neuroendocrini la <sup>131</sup>I-MIBG può essere eseguita anche come terapia di prima linea se esiste la dimostrazione dell'assenza di valide terapie alternative.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Controindicazioni</b>	<p><b><u>Absolute</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravidanza accertata o presunta.</li> <li>• Allattamento al seno, qualora vi sia il rifiuto a interromperlo definitivamente.</li> <li>• Spettanza di vita inferiore a 3 mesi o ECOG Performance Status pari a 4.</li> <li>• Insufficienza renale che richieda dialisi a breve termine.</li> </ul> <p><b><u>Relative</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inaccettabile rischio medico correlato all'isolamento.</li> <li>• Incontinenza urinaria non gestibile.</li> <li>• Rapido deterioramento della funzione renale (GFR &lt; 30 ml/min).</li> <li>• Intervallo da trapianto di cellule staminali &lt; 18 mesi o intervallo da chemioterapia &lt; 4 settimane o, in ogni caso, ridotta riserva midollare (se non disponibili cellule staminali ematopoietiche autologhe o eterologhe) caratterizzata da:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- conta totale dei globuli bianchi &lt; 3.0 × 10<sup>9</sup>/l</li> <li>- conta delle piastrine &lt; 100 × 10<sup>9</sup>/l</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nota:</b> In caso di pregressa importante ematotossicità, i valori ematici devono essersi normalizzati da almeno 4 settimane se non sono disponibili le cellule staminali ematopoietiche per reinfusione.</p>
<b>Modalità di trattamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <sup>131</sup>I-MIBG come singola modalità terapeutica. Con questa modalità sono solitamente necessarie somministrazioni multiple di <sup>131</sup>I-MIBG per ottenere una risposta terapeutica. Il trattamento può essere ripetuto non prima di 4-6 settimane nei bambini e a intervalli di 3-6 mesi negli adulti sulla scorta, in ogni caso, del recupero ematologico.</li> <li>• <sup>131</sup>I-MIBG in combinazione con chemioterapia. Questa modalità si applica ai pazienti affetti da neuroblastoma e nell'ambito di protocolli di ricerca clinica.</li> </ul>
<b>Procedure pre-trattamento</b>	<p><b><u>Fase di prenotazione (visita pre-trattamento)</u></b></p> <p>La prenotazione della terapia con <sup>131</sup>I-MIBG presuppone un colloquio diretto del medico nucleare con il paziente o, se minore, con i suoi familiari per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifica dell'appropriatezza dell'indicazione al trattamento.</li> <li>• Raccolta delle informazioni anagrafiche, clinico-anamnestiche e strumentali; acquisizione del risultato dell'esame istologico, degli esami di imaging (scintigrafia con MIBG, TC e/o RM), degli esami ematochimici recenti (emocromo, esami di funzionalità epatica e renale) e dei marcatori biochimici specifici per ciascuna patologia.</li> <li>• Verifica della presenza di lesioni MIBG positive, documentate da scintigrafia con <sup>123</sup>I-MIBG</li> </ul>

o <sup>131</sup>I-MIBG.

- Indicazione alla sospensione temporanea dei farmaci interferenti con la captazione del radiofarmaco (Tabella 1). Idealmente sarebbe necessario sospendere l'assunzione di tutti i farmaci che possono interferire con la captazione e la ritenzione di <sup>131</sup>I-MIBG e instaurare una terapia farmacologia alternativa. Va però considerato che pazienti con tumori catecolamino-secerenti (feocromocitoma, paraganglioma funzionante) sono spesso in trattamento con farmaci alfa- e beta-bloccanti prima della terapia con <sup>131</sup>I-MIBG e sono a rischio di sviluppare sintomi dopo la sospensione di questi farmaci. È possibile inoltre che la terapia con <sup>131</sup>I-MIBG possa indurre l'insorgenza di ipertensione (rara nei bambini). Per questi motivi è preferibile che sia l'esame scintigrafico preliminare sia la terapia con <sup>131</sup>I-MIBG siano effettuate in corso di terapia farmacologica; la combinazione di doxazosin (alfa-adrenergico puro) + atenololo (beta-bloccante) non interferisce sulla captazione.

Classe farmacologica	Meccanismo d'interferenza	Periodo suggerito di sospensione
<b>Antipertensivi/cardiovascolari</b> -labetalolo, metoprololo	deplezione granulare inibizione "uptake-1"	72 ore
-β-bloccanti (fenossibenzamina, solo e.v.)	sconosciuto	15 giorni
-calcio-antagonisti	calcio-mediato, sconosciuto	24-48 ore
-altri (reserpina, bretrilio, guanetidina)	inibizione uptake granulare, deplezione granulare	48 ore
<b>Simpaticomimetici</b> -Inotropi -Vasocostrittori -beta2-stimolanti -Decongestionanti nasali, prodotti per raffreddore e tosse -Altri agonisti dei recettori adrenergici -Per glaucoma	deplezione granulare	24-48 ore
<b>Antipsicotici</b> -Fenotiazine -Butirrofenoni -Difenilbutilpiperidine -Tioxanteni -Benzamidi sostituite -Atipici	inibizione "uptake-1"	24-72 ore 48 ore (1 mese per depot) 72 ore 24-48 ore (1 mese per depot) 48 ore 5-10 giorni
<b>Antistaminici sedativi</b>	inibizione "uptake-1"	24 ore
<b>Opioidi analgesici</b>	inibizione "uptake-1"	24 ore
<b>Antidepressivi triciclici</b>	inibizione "uptake-1"	24-48 ore
<b>Stimolanti il SNC</b> -anfetamine -cocaina	deplezione granulare inibizione "uptake-1"	48 ore 24ore

**Tabella 1.** Farmaci che interferiscono con la captazione di MIBG (modificata da: Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, et al. <sup>131</sup>I/123I-Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 2436-46. Si rimanda a questa fonte per una lista dettagliata dei farmaci interferenti)

- Prescrizione della terapia a base di soluzione di Lugol forte (5%) e perclorato di potassio per blocco della funzione tiroidea (Vedi capitolo "Warning Protezione Funzione Tiroidea").
  - Pazienti adulti: 20 gtt per os due volte al giorno
  - Pazienti in età pediatrica 1 gtt/kg per os
  - L'assunzione di Lugol inizia 1-3 giorni prima della somministrazione terapeutica di <sup>131</sup>I-



	<p>MIBG e continua per 15 giorni. Oltre alla somministrazione di ioduro, che blocca per competizione la captazione di <math>^{131}\text{I}</math> libero, è opportuno somministrare in associazione il perclorato di potassio (iniziando prima dell'infusione e continuando per 5 giorni), in modo da facilitare il "wash-out" del radioiodio, con il seguente dosaggio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-400 mg/die per os nei pazienti adulti, in un'unica somministrazione prima dell'infusione e suddivisi in 4 somministrazioni nei giorni successivi.</li> <li>-8 mg/kg per os nei pazienti in età pediatrica, in un'unica somministrazione prima dell'infusione e suddivisi in 4 somministrazioni nei giorni successivi.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescrizione, alle donne in età fertile, della determinazione sierica della b-HCG, da effettuarsi il giorno precedente la terapia.</li> <li>• Indicazione all'espanto di midollo osseo o alla raccolta di cellule staminali ematopoietiche nei bambini con neuroblastoma o nei pazienti adulti con diffusa metastatizzazione, soprattutto scheletrica (considerato l'elevato rischio di mielosoppressione indotto dalla terapia) o in previsione della somministrazione di un'elevata attività.</li> <li>• Consegna al paziente delle informazioni inerenti le caratteristiche del trattamento (obiettivi, potenziali effetti collaterali) e la procedura terapeutica a cui verrà sottoposto (modalità, necessità di ricovero protetto), inclusa la data del ricovero e dell'esecuzione del trattamento.</li> <li>• Nel caso siano candidati a terapia i bambini, è necessario un approfondito colloquio informativo con i genitori, con particolare riguardo alle modalità di esecuzione della terapia, agli accorgimenti per ridurre al minimo l'esposizione del parente che eseguirà l'assistenza diretta al bambino e agli accorgimenti da seguire per ridurre al minimo la contaminazione ambientale. Nel caso di genitori in età fertile, è importante identificare nell'ambito familiare la persona più idonea dal punto di vista protezionistico per eseguire l'assistenza diretta nei giorni di ricovero in degenza protetta. Al colloquio deve seguire la firma di un consenso informato "ad hoc" per questi specifici punti.</li> </ul> <p><b><u>B. Prima della somministrazione</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione delle informazioni clinico-anamnestiche (informazioni sul tumore neuroendocrino noto, presenza di sintomi da iperfunzione ormonale, pregresse terapie) e dei dati laboratoristici e strumentali acquisiti in fase di prenotazione.</li> <li>• Verifica della corretta comprensione da parte del paziente delle caratteristiche del trattamento e della procedura terapeutica.</li> <li>• Avviamento delle valutazioni atte ad escludere uno stato di gravidanza (anamnesi accurata, controllo del dosaggio della b-HCG sierica eseguito il giorno precedente la terapia) o di allattamento al seno in corso.</li> <li>• Verifica della sospensione temporanea dei farmaci interferenti e della eventuale assunzione dei farmaci anti-ipertensivi consentiti.</li> <li>• Verifica del corretto blocco della funzione tiroidea.</li> <li>• Firma del consenso scritto e informato. In caso di trattamento di pazienti in età pediatrica, il consenso al trattamento sarà richiesto ai genitori o al legale rappresentante.</li> <li>• Profilassi antiemetica, indicata soprattutto nei pazienti in età pediatrica; va iniziata il giorno della terapia continuando per altri 3 giorni; il farmaco di scelta è l'ondansetrone.</li> <li>• Posizionamento di catetere vescicale nei pazienti con incontinenza urinaria.</li> </ul>
<p><b>Precauzioni</b></p> <p><b>Aspetti normativi e norme di radioprotezione</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La terapia con <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG è una modalità di cura per la quale è necessario il regime di ricovero protetto con raccolta delle deiezioni dei pazienti (allegato I, parte II, del DLvo 187/00; attuazione della direttiva 97/43/Euratom).</li> <li>• Secondo la normativa italiana in merito alla protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche (D.Lgs. 187/2000, attuazione della direttiva 97/43/Euratom), è compito del medico specialista, prima di della dimissione, fornire al paziente (art. 4 comma 8 D.Lgs. 187/2000) o al suo tutore legale, istruzioni scritte e norme di comportamento atte ad evitare il superamento dei limiti e vincoli fissati per i componenti della famiglia e per il pubblico nonché informazioni sui rischi legati alle radiazioni ionizzanti. La medesima normativa impone anche allo specialista responsabile del reparto di degenza di dimettere il paziente previa valutazione del rispetto delle prescrizioni formulate ai fini di assicurare la sorveglianza fisica della radioprotezione (All.I, parte II comma 5 D.Lgs. 187/2000). Per tali norme si rimanda alle raccomandazioni procedurali AIMN-AIFM "Radioprotezione nella dimissione dei pazienti a</li> </ul>



	<p>seguito di terapia medico-nucleare con <math>^{131}\text{I}</math>”.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quando la terapia con <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG è somministrata a pazienti in età pediatrica (spesso al di sotto dei 5-6 anni) e pertanto non autosufficienti, è auspicabile la presenza di un familiare nel reparto protetto, peraltro consentita dal DLvo 187/00. Nella valutazione della dose di radiazione accettabile per i familiari va considerato anche che spesso questa terapia è effettuata più volte in un anno.</li> </ul> <p>Nel caso di terapie a minori, è necessario adottare misure radioprotezionistiche che richiedono una particolare organizzazione e un’adeguata informazione dei familiari che li assistono (solitamente genitori o nonni) (vedere paragrafo “Procedure pre-terapia”). In particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Per ridurre al minimo il rischio di contaminazione interna è necessario proteggere la tiroide dei familiari che assistono il piccolo paziente mediante somministrazione di soluzione di Lugol “forte” (20 gtt due volte al giorno) iniziando il giorno precedente il trattamento e per tutta la durata dell’isolamento.</li> <li>- Il familiare indossa nella stanza protetta indumenti “a perdere” che sono rimossi ogni volta che lascia la stanza; deve inoltre indossare guanti “a perdere” quando accudisce il bambino.</li> <li>- Il familiare è istruito a sostare a congrua distanza dal bambino ogni volta che è possibile e ad uscire dalla stanza quando il bambino riposa o si è addormentato.</li> <li>- Al familiare autorizzato ad assistere il bambino è assegnato un dosimetro individuale. È altamente raccomandato per verificare la contaminazione interna, contare con gamma counter l’attività di un campione di urine, raccolto quotidianamente o, al termine del ricovero in degenza protetta, accertare la presenza di una possibile contaminazione di radioiodio in tiroide con sonda di rilevazione opportunamente calibrata.</li> <li>- Al momento della dimissione dal ricovero protetto, ai familiari è raccomandato di seguire col bambino particolari precauzioni di comportamento e igieniche per un periodo temporale complessivo che dipende dal rateo di dose a 1 m dal corpo del bimbo misurato al momento della dimissione stessa. Tali precauzioni sono della durata minima di una settimana. Si raccomanda anche di allontanare dall’abitazione altri bambini che vivessero eventualmente nello stesso ambiente familiare.</li> <li>- Alle donne in gravidanza non è consentito assistere il bambino durante il ricovero in ambiente protetto.</li> </ul>
<p><b>Attività somministrata</b></p>	<p>La terapia con <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG, malgrado sia effettuata da oltre 20 anni, non è uscita ancora dalla fase di sperimentazione clinica e non vi sono ancora protocolli standardizzati di trattamento; in letteratura vi è ampia variabilità di attività somministrate e intervallo fra le dosi tra i vari Centri. Questo è dovuto in gran parte alla bassa prevalenza dei tumori suscettibili di tale trattamento, prevalentemente neuroblastomi, feocromocitomi e paragangliomi. In linea generale, la scelta dell’attività da somministrare si basa sul giudizio clinico (intento curativo o palliativo), sull’esperienza acquisita nel settore e su eventuali valutazioni dosimetriche.</p> <p><b>Metodi impiegati per la scelta dell’attività da somministrare:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Attività fissa</b>, individuata in base a dati sperimentali e all’analisi retrospettiva delle casistiche. Tale modalità è adottata prevalentemente in pazienti adulti. Attività consigliata: 7.4-11 GBq</li> <li>• <b>Attività calcolata in base al peso corporeo</b>. Tale modalità è adottata prevalentemente nei bambini affetti da neuroblastoma. Attività consigliata: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0.37-0.44 GBq/kg (10-12 mCi/kg) se la terapia è effettuata con finalità non mielo-ablativa; tale attività, infatti, nella maggior parte dei casi consente di non superare la dose limite al corpo intero pari a 2.5 Gy</li> <li>- &gt;0.44 GBq/kg sino a 0.66 GBq/kg (&gt; 12 mCi/kg sino a 18 mCi/kg) se la terapia è effettuata con finalità mielo-ablativa; tale attività, infatti, nella maggior parte dei casi impartisce una dose al corpo intero &gt; 2.5 Gy; in questo caso deve essere disponibile un supporto di cellule staminali ematopoietiche.</li> </ul> </li> <li>• <b>Attività calcolata in base a stime di dose</b> (al corpo intero e/o al tumore).</li> </ul> <p><b>Avvertenze da seguire per casi particolari</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In caso di leucopenia di grado 2 (ECOG) e/o piastrinopenia &gt; <math>100 \times 10^{-3}</math> da pregressa</li> </ul>

	<p>tossicità, è preferibile rimandare o interrompere il trattamento .</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In caso di infiltrazione midollare è da prevedere l'insorgenza di un'importante tossicità midollare da gestire in ambiente ematologico nelle settimane immediatamente successive alla terapia metabolica.</li> <li>• In caso di insufficienza renale, è necessario ridurre l'attività somministrata e programmare uno stretto follow-up per poter gestire tempestivamente la tossicità ematologica causata dall'aumento dell'irradiazione midollare conseguente alla lenta dismissione del radiofarmaco.</li> <li>• In tutti questi casi particolari, va considerato attentamente se effettivamente il bilancio costo/beneficio del trattamento con <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG sia favorevole.</li> </ul>
<p><b>Dosimetria</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le valutazioni dosimetriche soddisfano il principio di ottimizzazione, in base al quale l'esposizione del volume bersaglio deve essere programmata in modo che le dosi ai tessuti non bersaglio siano le più basse ragionevolmente possibili (Art. 4, comma 2, D.Lvo 187/00).</li> <li>• Le valutazioni dosimetriche per la terapia con <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG possono essere fatte mediante stima della dose al corpo intero e/o al tumore. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stima della dose al corpo intero. È utilizzata come indice della dose assorbita al midollo con lo scopo predire la mielosoppressione; infatti, per la terapia con <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG l'organo critico è il midollo osseo con una dose assorbita massima accettabile di 2.5 Gy.</li> <li>- Stima della dose al tumore. È utilizzata allo scopo di impartire al focolaio tumorale la dose di radiazione necessaria per l'effetto terapeutico. Il limite principale di questo approccio è la scarsa correlazione tra dose assorbita al tumore e risposta terapeutica. La maggiore inaccuratezza del calcolo è quella legata alla stima del volume tumorale "vitale", anche quando si utilizzi la SPECT con <math>^{123}\text{I}</math>-MIBG.</li> </ul> </li> <li>• Le valutazioni dosimetriche possono essere eseguite sulla scorta dei dati ottenuti con dosi diagnostiche o dopo dose terapeutica; quelle effettuate con dosi diagnostiche solitamente sovrastimano la dose al corpo intero e ciò può comportare la somministrazione di attività inferiori a quelle previste.</li> <li>• La metodologia degli studi dosimetrici varia ampiamente nei vari Centri; per consentire una standardizzazione del calcolo dosimetrico tra i vari Centri è importante riportare i seguenti parametri: <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Dosimetria al corpo intero</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metodo per ottenere la misura; consigliato un contatore Geiger fissato al soffitto, o in alternativa un contatore portatile</li> <li>- Numero delle misurazioni</li> <li>- Tempo delle misurazioni</li> <li>- Metodo d'integrazione</li> <li>- Valore S utilizzato (qualora si segua la metodologia MIRD)</li> </ul> </li> <li><u>Dosimetria tumorale/organo sano</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metodo scintigrafico</li> <li>- Tempo delle rilevazioni</li> <li>- Tecnica di correzione dello scatter (se utilizzata)</li> <li>- Attenuazione della correzione (se utilizzata)</li> <li>- Metodo per determinare il volume d'interesse</li> <li>- Metodo di ricostruzione delle immagini (in caso di SPECT)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Radiofarmaco</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il nome approvato del radiofarmaco è <math>^{131}\text{I}</math>-metaiodobenzilguanidina (MIBG). Per l'uso terapeutico si utilizza un preparato ad elevata attività specifica, fornito congelato in soluzione acquosa o glucosata sterile per infusione endovenosa.</li> <li>• È essenziale seguire le istruzioni della ditta produttrice per prevenire il deterioramento del prodotto, in particolare la formazione di <math>^{131}\text{I}</math> libero per radiolisi. La quantità di <math>^{131}\text{I}</math> libero deve essere la minore possibile e ciò sia per ridurre la captazione tiroidea di <math>^{131}\text{I}</math>-ioduro e i conseguenti effetti da radiazione, sia perché è lo <math>^{131}\text{I}</math> legato alla MIBG quello che esplica l'azione terapeutica sul bersaglio tumorale.</li> <li>• Per contenere la formazione di <math>^{131}\text{I}</math> libero per radiolisi (che avviene più rapidamente in soluzioni con elevata concentrazione radioattiva piuttosto che nelle preparazioni più diluite</li> </ul>

	<p>per uso diagnostico) è importante conservare in ghiaccio secco (biossido di carbonio solido) la preparazione terapeutica di <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG; questa deve essere scongelata (in un bagno termostatico a <math>37^{\circ}\text{C}</math>) circa un'ora prima della somministrazione e diluita con soluzione fisiologica (volume totale 50-100 ml) immediatamente prima della somministrazione mediante infusione endovenosa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenere da parte un campione di radiofarmaco per il controllo di qualità della purezza radiochimica.</li> </ul>
<b>Modalità di somministrazione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somministrazione per via endovenosa effettuata mediante infusione lenta, possibilmente della durata non superiore a 60 minuti, attraverso un'agocannula o un accesso venoso centrale; il flacone contenente il radiofarmaco deve essere opportunamente schermato. Alla fine dell'infusione far defluire soluzione fisiologica nel sistema di infusione.</li> <li>• In considerazione dei possibili effetti collaterali del radiofarmaco, è indispensabile monitorare i segni vitali (frequenza cardiaca pressione arteriosa) e il tracciato ECG prima, durante e dopo l'infusione e almeno due volte al giorno nei giorni successivi, con monitoraggio più frequente nei pazienti con tumori secernenti catecolamine.</li> <li>• Nella pratica clinica, una crisi ipertensiva può essere controllata riducendo la velocità d'infusione o interrompendo temporaneamente l'infusione di <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG. In alcuni casi può essere necessaria la somministrazione di farmaci alfa- o beta-bloccanti, che devono essere sempre a disposizione per uso in emergenza.</li> <li>• Al momento dell'infusione il paziente deve essere in buone condizioni d'idratazione, se necessario con l'ausilio di un supporto infusionale endovenoso da eseguirsi nelle ore precedenti alla terapia.</li> <li>• A 6-8 ore dopo l'infusione il paziente deve essere incoraggiato a bere molti liquidi, per limitare la dose di radiazione extra-tumorale, soprattutto alla vescica.</li> </ul>
<b>Fase post-terapia</b>	<p><b><u>Imaging scintigrafico post-terapia.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La scintigrafia "total body" deve essere effettuata a 4-7 giorni dalla somministrazione di <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG.</li> <li>• L'impiego della SPECT può incrementare la sensibilità diagnostica.</li> </ul>
<b>Verifica efficacia trattamento e monitoraggio effetti collaterali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La verifica dell'efficacia del trattamento è effettuata mediante: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Scintigrafia con <math>^{123}/^{131}\text{I}</math>-MIBG dopo 2-3 mesi.</li> <li>- TC e/o RM addome a 2-3 mesi e successivamente a intervalli regolari.</li> <li>- Marcatori specifici del tumore neuroendocrino (catecolamine/metanefrine urinarie e VMA; acido 5-idrossi.indolacetico, cromogranina A; calcitonina, CEA) a 3 mesi e successivamente a intervalli regolari.</li> </ul> </li> <li>• Il monitoraggio degli effetti collaterali è effettuato mediante: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parametri ematologici 2 volte a settimana per un mese, poi controlli mensili.</li> <li>- Funzionalità epatica renale 1 volta a settimana per un mese, poi controlli mensili.</li> <li>- Funzionalità tiroidea a 1, 3, 6 e 12 mesi.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Effetti collaterali</b>	<p><b><u>Effetti precoci.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il trattamento con <math>^{131}\text{I}</math>-MIBG è, in generale, ben tollerato. Pochi i casi riportati di effetti collaterali: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alterazioni del ritmo o della pressione arteriosa che regrediscono riducendo la velocità o interrompendo momentaneamente l'infusione.</li> <li>- "Flushing" nei pazienti con sindrome da carcinoide.</li> <li>- Nausea e vomito nei primi due giorni; questi sintomi regrediscono con dieta leggera e antiemetici (l'ondansetrone è il farmaco di scelta).</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Effetti tardivi.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tossicità midollare con trombocitopenia isolata (più frequentemente) o associata a leucopenia, solitamente transitoria, con nadir a 4-6 settimane; tale tossicità può talora protrarsi per diverse settimane. Per la sorveglianza dell'insorgenza della tossicità midollare, è necessario eseguire un controllo settimanale dell'emocromo a partire dalla seconda settimana dopo la somministrazione della terapia per un totale di 8 settimane, o fino a normalizzazione dei valori.</li> </ul>

- Il rischio di mielosoppressione è più frequente nei pazienti con insufficienza renale, in quelli con metastatizzazione diffusa dello scheletro e nei pazienti precedentemente trattati con chemioterapia convenzionale.
- L'insorgenza di piastrinopenia può richiedere la somministrazione di concentrati piastrinici quando la conta piastrinica è < 15.000-20.000/ml o in caso di manifestazioni emorragiche gravi, indipendentemente dalla conta piastrinica.
- La neutropenia e l'immunosoppressione indotte dal trattamento possono costituire un rischio per la vita dei piccoli pazienti con neuroblastoma, per la comparsa di infezioni. In caso di febbre (> 38 °C) e conta dei neutrofili < 500/ml è consigliabile, in attesa dei risultati della ricerca microbiologica, iniziare terapia antibiotica a largo spettro.
- Nei casi di grave mielosoppressione (aplasia midollare) si ricorre all'autotrapianto di midollo autologo (espianato prima del trattamento con <sup>131</sup>I-MIBG) o alla reinfusione delle cellule staminali del paziente (anch'esse prelevate prima della somministrazione di <sup>131</sup>I-MIBG). La reinfusione può essere programmata, senza danno da irradiazione per le cellule ematopoietiche, a partire da 10-14 giorni dopo la somministrazione di <sup>131</sup>I-MIBG.
- Ipotiroidismo, più frequentemente subclinico. Tale complicanza è riscontrata raramente in pazienti adulti, più frequentemente in bambini con neuroblastoma trattati con <sup>131</sup>I-MIBG, nonostante il blocco della funzione tiroidea. L'insorgenza di ipotiroidismo rende necessaria la terapia sostitutiva con L-tiroxina (con dosaggio stabilito in base all'età e al peso del paziente).
- Tossicità renale con riduzione della filtrazione glomerulare, la cui entità è direttamente proporzionale alla dose "whole body". È probabile, tuttavia che la <sup>131</sup>I-MIBG non sia la sola causa di nefrotossicità, dato il frequente pretrattamento con cisplatino o altri farmaci nefrotossici dei pazienti con neuroblastoma.

#### **Rischi stocastici**

- Il rischio di induzione di secondi tumori o danni genetici è verosimilmente molto ridotto. La reale entità di tale fenomeno è però di difficile valutazione a causa del numero esiguo di pazienti trattati, del breve periodo di osservazione dovuto alla scarsa sopravvivenza e per l'esposizione ad altri fattori di rischio (chemio- e/o radioterapia che di solito precedono il trattamento medico-nucleare). Sono tuttavia segnalati in letteratura casi sporadici di mielofibrosi o di leucemie.