

“LA FISICA SANITARIA AL SERVIZIO DELLE DONNE”

IL TRATTAMENTO RADIOMETABOLICO PERSONALIZZATO DELL'IPERTIROIDISMO

Cristina Canzi

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

L'ipertiroidismo è una patologia **benigna** della tiroide con un'incidenza di
~50 nuovi casi/anno ogni ~100.000 abitanti



5.000 nuovi casi/anno in Lombardia

30.000 nuovi casi/anno in Italia

370.000 nuovi casi/anno in Europa

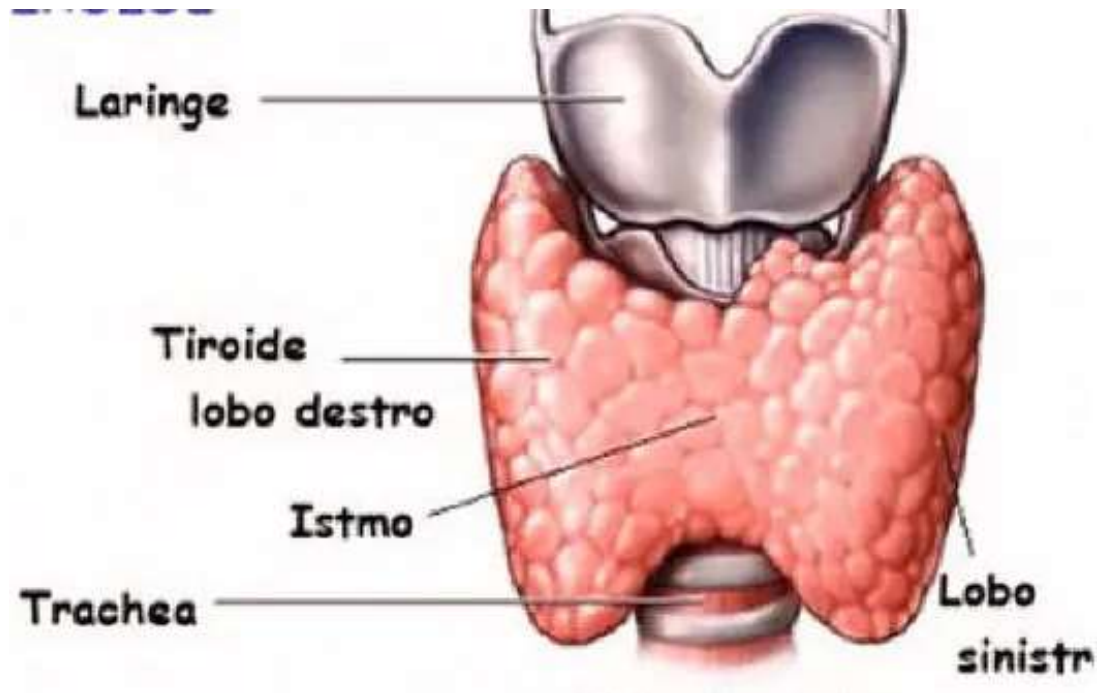
Donne colpite con una frequenza 5-10 volte maggiore
rispetto a uomini



COS'E' LA TIROIDE

Ghiandola a forma di una farfalla costituita da 2 lobi uniti da un istmo situata nella parte anteriore del collo, appoggiata sulla parte anteriore e laterale della laringe e sui primi anelli della trachea.

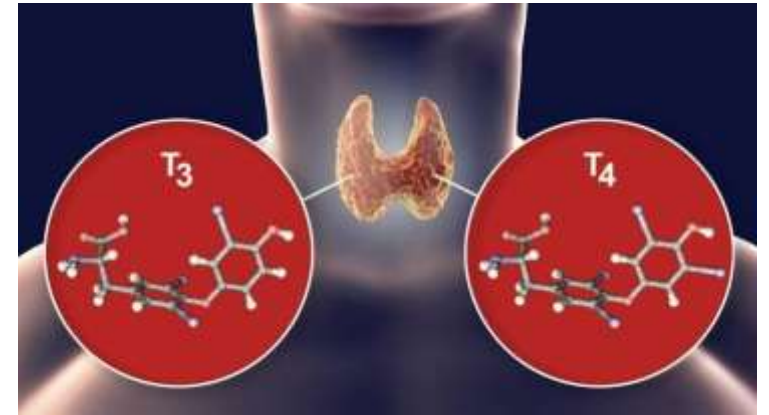
In età adulta il suo peso è di circa 20 grammi



A COSA SERVE LA TIROIDE

La tiroide ha **la funzione di secernere ormoni**:

- 90% la *tiroxina* (T4) $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{I}_4\text{NO}_4$
- 10% la *triiodotironina* (T3) $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{I}_3\text{NO}_4$

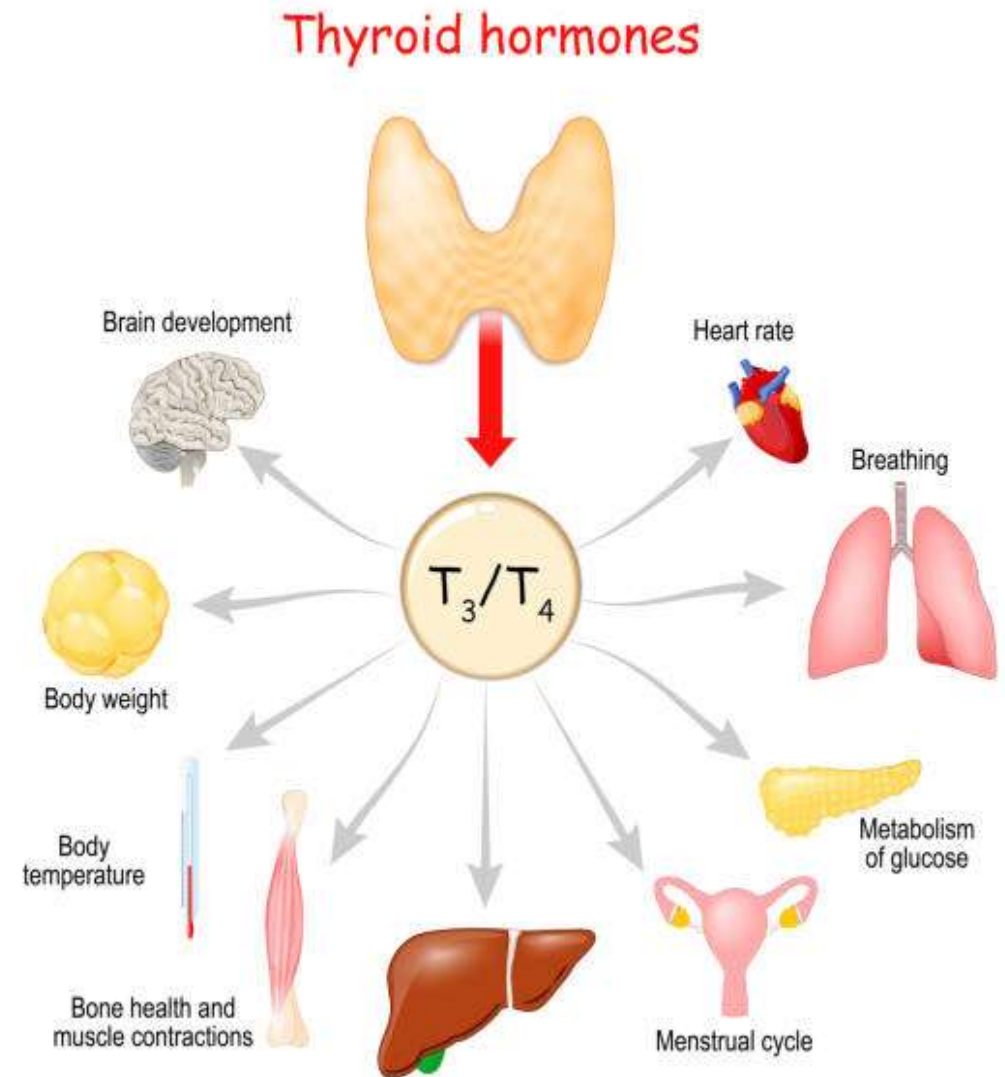


il cui «ingrediente» principale è lo iodio che viene assunto con l'alimentazione.

Una volta in circolo, questi ormoni si legano a proteine che li trasportano nei tessuti e una volta lì vengono di nuovo liberati. Solo da "liberi" sono biologicamente attivi per cui nel sangue si dosa la frazione libera (FT3 e FT4).

A CHE COSA SERVONO GLI ORMONI TIROIDEI

- agiscono sul sistema di termoregolazione
- **stimolano la frequenza e la forza di contrazione cardiaca**
- stimolano i muscoli, il tessuto osseo, la sintesi di proteine strutturali del sistema nervoso, la produzione di zucchero da parte del fegato
- regolano la motilità intestinale,
- regolano la produzione di globuli rossi,
- riducono il colesterolo

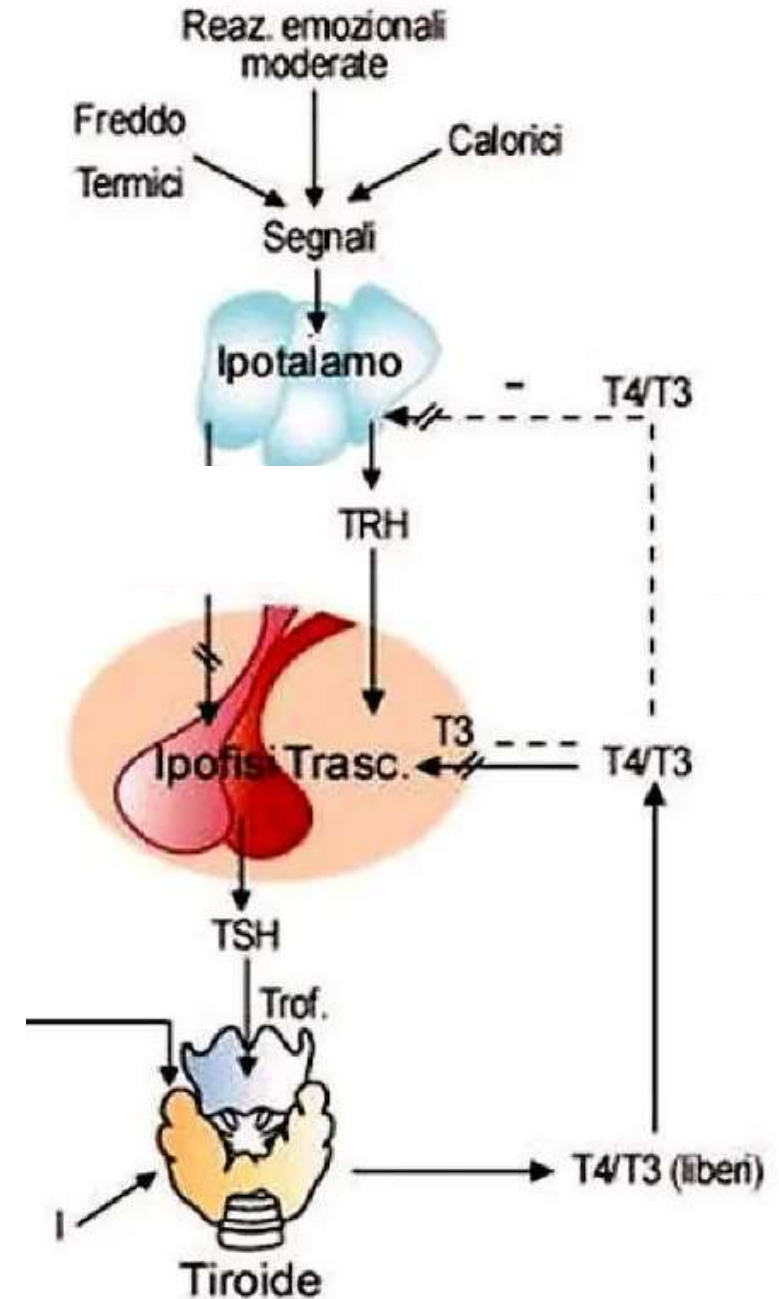


COME FUNZIONA LA TIROIDE

La sintesi e la secrezione degli ormoni da parte della tiroide vengono controllate da altre due ghiandole situate nel cervello: **ipotalamo** e **ipofisi**.

IPO TALAMO: controlla concentrazione di FT3 e FT4 nel sangue e produce un ormone TRH che agisce sull'ipofisi

IPOFISI: sulla base dell'input del TRH produce l'ormone TSH (Thyroid Stimulating Hormone) che agisce sulla tiroide per la produzione di T3 e T4



MALFUNZIONAMENTI TIROIDE

Un metabolismo normale dipende dalla **secrezione della perfetta quantità di ormoni tiroidei (eutiroidismo)**: un **disvalore** anche minimo può comportare conseguenze anche molto importanti su tutto l'organismo

IPOTIROIDISMO: e' caratterizzato dalla **carenza** di ormoni tiroidei e quindi bassi valori di FT3 e FT4 e alti valori di TSH

PERCHE' CARENZA DI ORMONI TIROIDEI?

- mancanza della tiroide: per nascita, per asportazione chirurgica
- funzionalità della tiroide compromessa da infezioni, da uso duraturo di medicine che vanno a interagire con gli ormoni tiroidei, come amiodarone o sali di litio.
- carenza di iodio

SINTOMI IPOTIROIDISMO

Rallentamento dell'attività fisica e psichica del soggetto. I sintomi che si manifestano sempre sono:

- stanchezza
- intolleranza al freddo
- sonnolenza
- stipsi ostinata
- aumento di peso



TERAPIA

Farmacologica con ormoni sostitutivi

IPERTIROIDISMO: è caratterizzato da un'eccessiva quantità di ormoni tiroidei in circolo e di conseguenza basso valore di TSH.

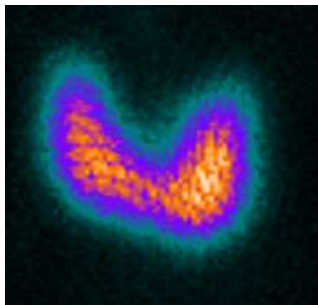
PERCHE' ECCESSO DI T3 E T4 IN CIRCOLO?



Presenza di anticorpi nel sangue che vanno a stimolare le cellule tiroidee



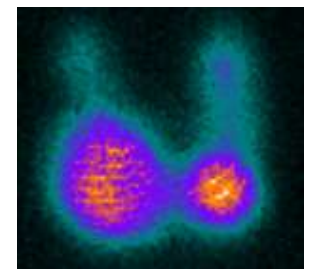
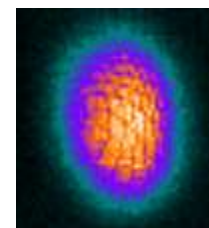
Morbo di Graves - Basedow



Le cellule tiroidee, soprattutto aggregate in noduli, cominciano a lavorare in modo indipendente



Autonomie tiroidee



SINTOMI IPERTIROIDISMO

- **Tachicardia che può trasformarsi in aritmie e fibrillazione**
- Tremori, è tipico che siano limitati alle mani;
- Cute calda;
- Nervosismo ed iperattività;
- Insonnia;
- Ipersensibilità al caldo e aumento della sudorazione;
- Aumento dell'appetito;
- Perdita di peso;
- Diarrea;
- Alterazione del ciclo mestruale.

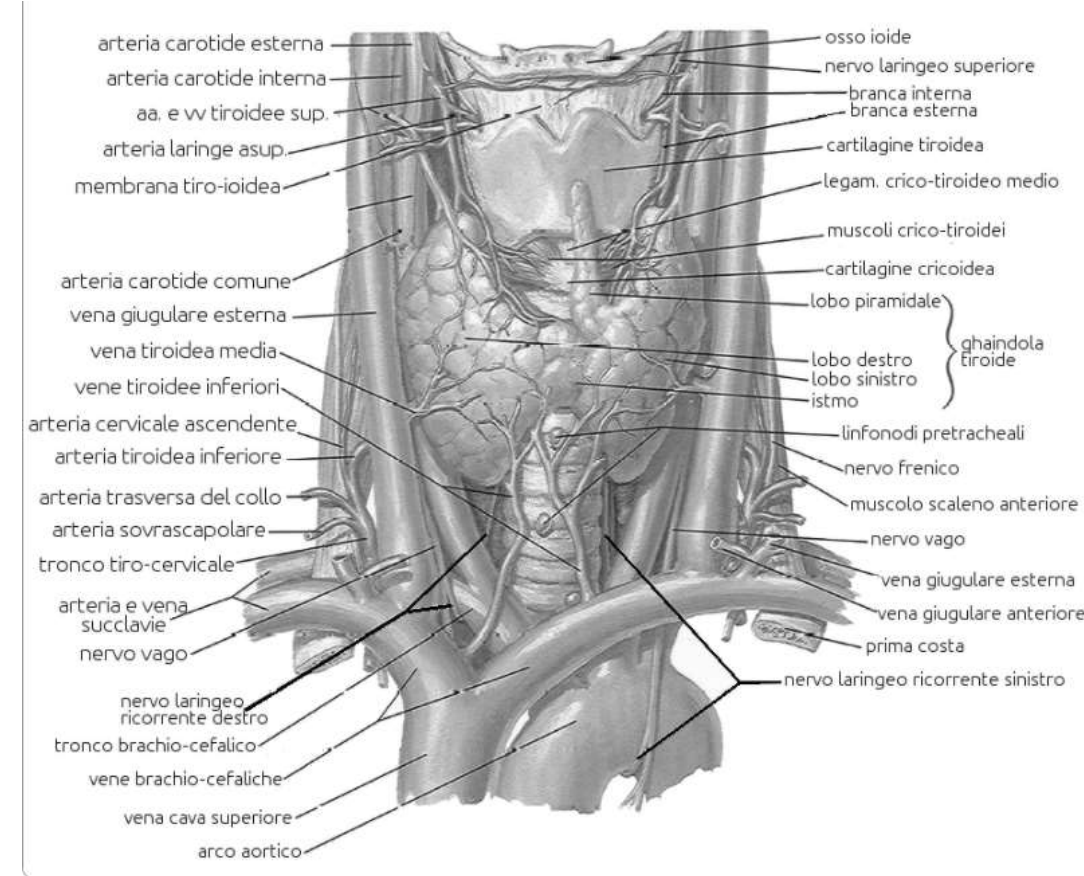


TERAPIE IPERTIROIDISMO

Farmacologica: molti effetti collaterali per fegato e sangue. Frequenti manifestazioni allergiche.

Chirurgica: oggi tendenzialmente esclusa per patologie benigne perché area molto vascolarizzata e innervata con alto rischio di emorragie e lesioni.

Inoltre possibilità di danneggiamento paratiroidi



Terapia radiometabolica con ^{131}I : efficace e sicura



TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I

Somministrazione orale di capsule di ^{131}I

^{131}I $T_{1/2} = 8.02$ giorni

- β^- con energia media di 190 keV e max di 606 keV e range in tessuto fino a 2 mm  effetto terapeutico
- γ da 364 keV possibilità imaging
- Primo trattamento effettuato nel 1941
- Trattamento molto diffuso per basso costo (qualche centinaia di euro) e facilità di esecuzione
- Tantissimi lavori pubblicati su efficacia e sicurezza

DECRETO LEGISLATIVO 26 maggio 2000, n. 187

Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche.

Art. 4

Principio di ottimizzazione

Comma 2.

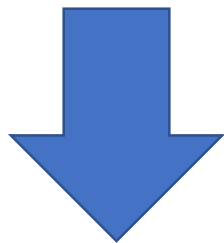
Per tutte le esposizioni mediche a scopo terapeutico lo specialista deve programmare individualmente l'esposizione dei volumi bersaglio tenendo conto che le dosi a volumi e tessuti non bersaglio devono essere le piu' basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione.

ALLEGATO 1 al 187/00

Comma 6

Non è necessario un ricovero protetto nei seguenti casi:

- a) terapia per ipertiroidismo con ^{131}I per attività somministrata fino a 600 MBq;
- b), c), d)*omissis*



Molti centri somministrano a tutti i pz un'attività fissa pari a 600 MBq (16,2 mCi)

Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117.

Art. 158.

Applicazione del principio di ottimizzazione alle esposizioni mediche (direttiva 59/2013/EURATOM, articolo 22, comma 4, lettera c) punto i), e articolo 56; decreto legislativo 26 maggio 2000, n. 187, articolo 4).

3. Per tutte le esposizioni mediche a scopo terapeutico di cui all'articolo 156, comma 2, lettera a), il medico specialista deve programmare individualmente l'esposizione dei volumi bersaglio, con un'appropriata verifica dell'erogazione, 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.



IPERTIROIDISMO E' UNA PATOLOGIA **BENIGNA**



IL TRATTAMENTO DEVE ESSERE ESEGUITO
CON LA **MINOR DOSE** CLINICAMENTE EFFICACE



IN MEDICINA NUCLEARE MINOR DOSE SIGNIFICA
MINORE ATTIVITA'

TERAPIA RADIOMETABOLICA PERSONALIZZATA

MIRD (Medical Internal Radiation Dose)

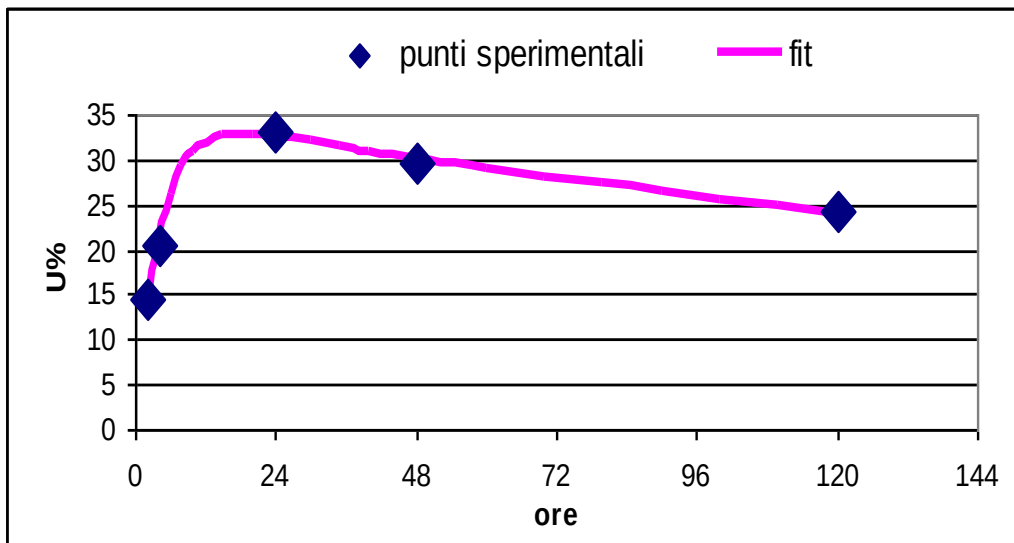
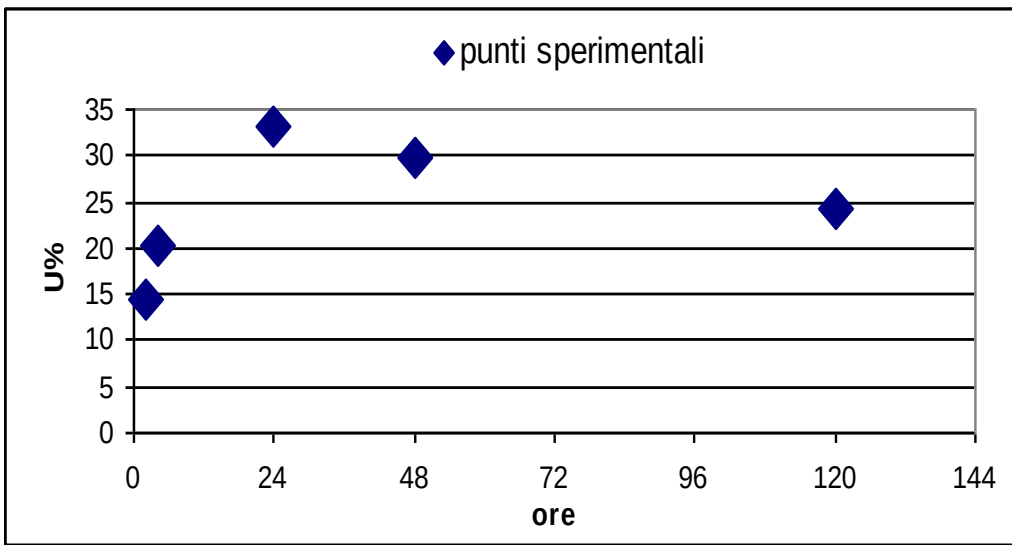
$$D = \tilde{A} * S$$

Attività cumulata

Fattore di Snyder

$$D = \int_0^{\infty} A_0 * \boxed{U(t) dt} * \boxed{\frac{\sum \Delta_i * \Phi_i}{m}} \rightarrow \text{Valori tabulati o calcolati per es con metodi MC}$$

Si deve determinare la curva che descrive l'andamento della captazione in tiroide nel tempo



$$U(t) = \frac{U_0 * \lambda_{in}}{\lambda_{out} - \lambda_{in}} * (e^{-\lambda_{in} * t} - e^{-\lambda_{out} * t})$$

U_0 = captazione massima di iodio

λ_{in} = velocità ingresso iodio

λ_{out} = velocità uscita iodio

$$\int_0^{\infty} U(t) dt = \frac{U_0}{\lambda_{out}}$$

$$\lambda_{out} = \lambda_{fis} + \lambda_{biol} \quad T_{eff} = \frac{T_f * Tb}{T_f + Tb}$$

$$D \text{ (Gy)} = 0.039 \frac{A(\text{MBq}) * U_0 \% * T_{1/2} \text{ eff(d)}}{m(\text{g})}$$

$$A(\text{MBq}) = 25.7 \frac{D(\text{Gy}) * m(\text{g})}{U_0 \% * T_{1/2} \text{ eff(d)}}$$

PERCHE' TERAPIA PERSONALIZZATA?

PERCHE' C'E' TANTA VARIABILITA' TRA PAZIENTE E PAZIENTE

Massa: media = 17 g range [1-188 g]

U_0 : media = 31% range [1-86%]

$T_{1/2}$ eff: media = 5,9 d range [1,7 – 8,02]

ESEMPI

Caso 1

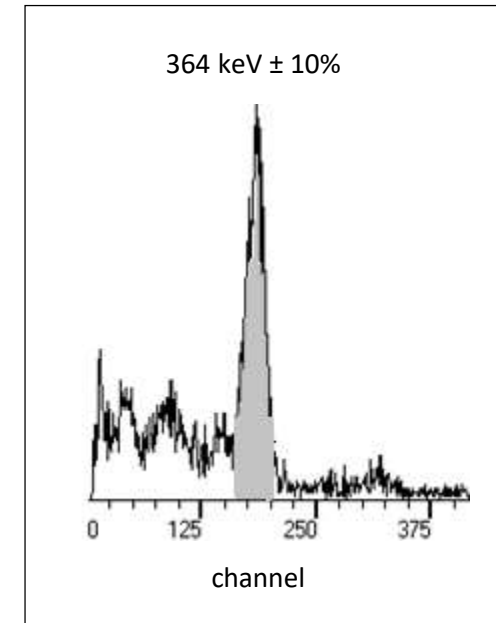
$U_{\max} = 48.4\%$ $T_{1/2\text{eff}} = 6.7 \text{ d}$ $m = 4.2 \text{ g}$ $\longrightarrow$ $A_0 = 1.7 \text{ mCi}$

Caso 2

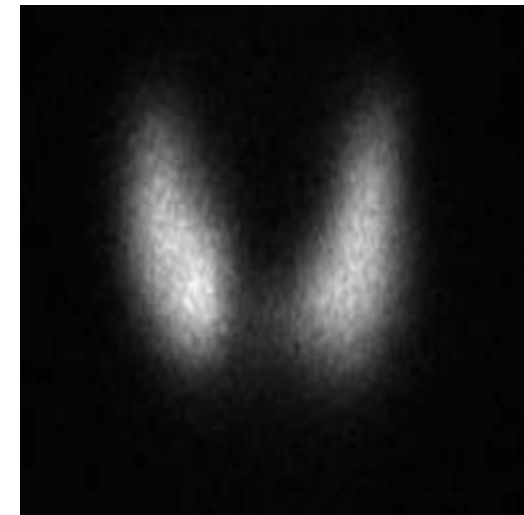
$U_{\max} = 37.2\%$ $T_{1/2\text{eff}} = 2.7 \text{ d}$ $m = 11.9 \text{ g}$ $\longrightarrow$ $A_0 = 16.0 \text{ mCi}$

CHE APPARECCHIATURA USARE PER MISURARE LE CAPTAZIONI?

SONDA

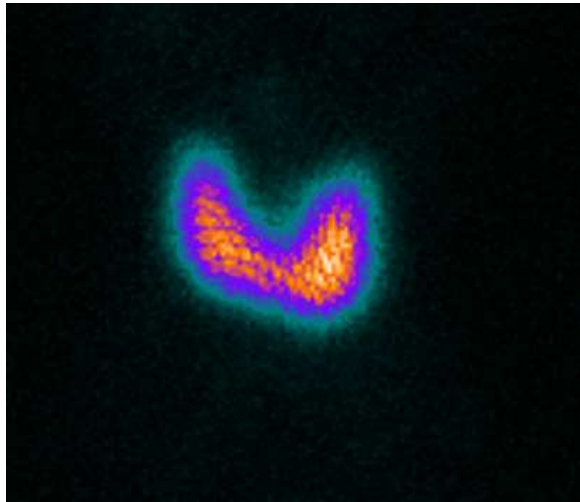


GAMMACAMERA

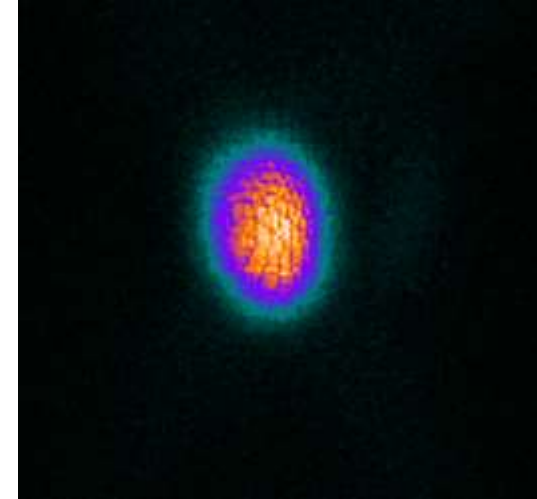


CHE APPARECCHIATURA USARE PER MISURARE LE CAPTAZIONI?

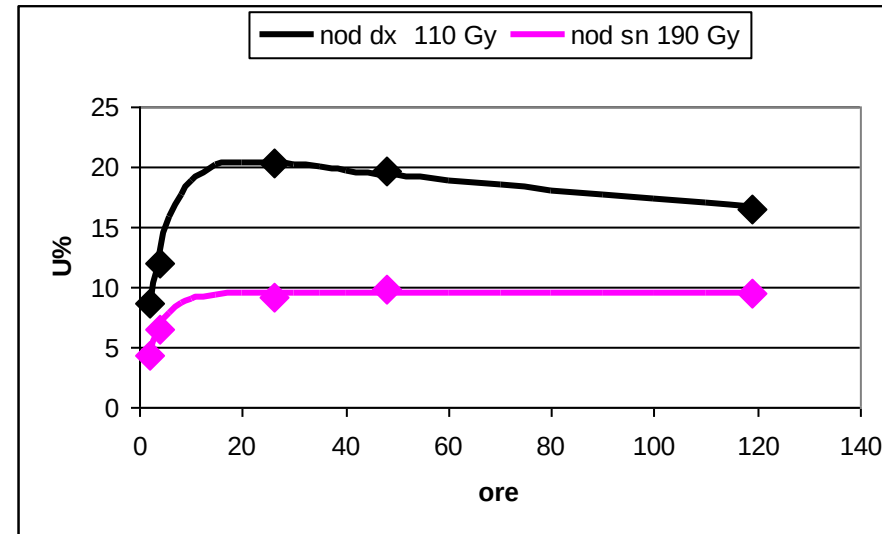
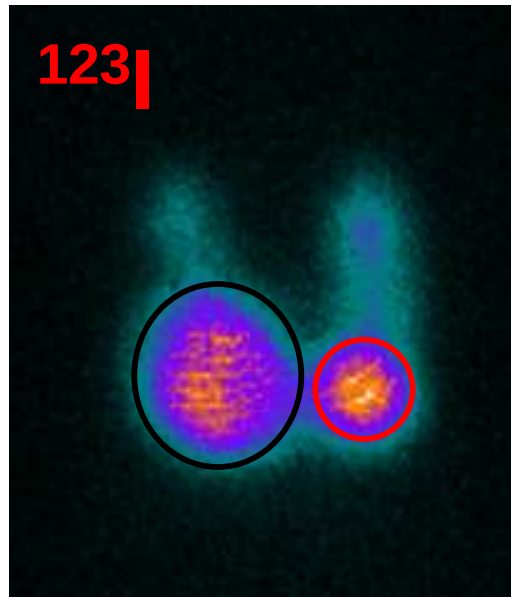
S
O
N
D
A



¹³¹I

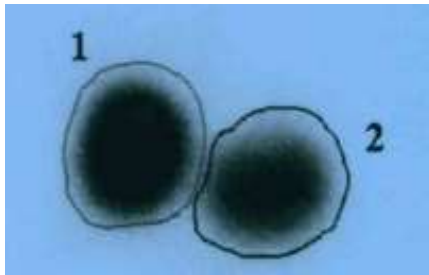
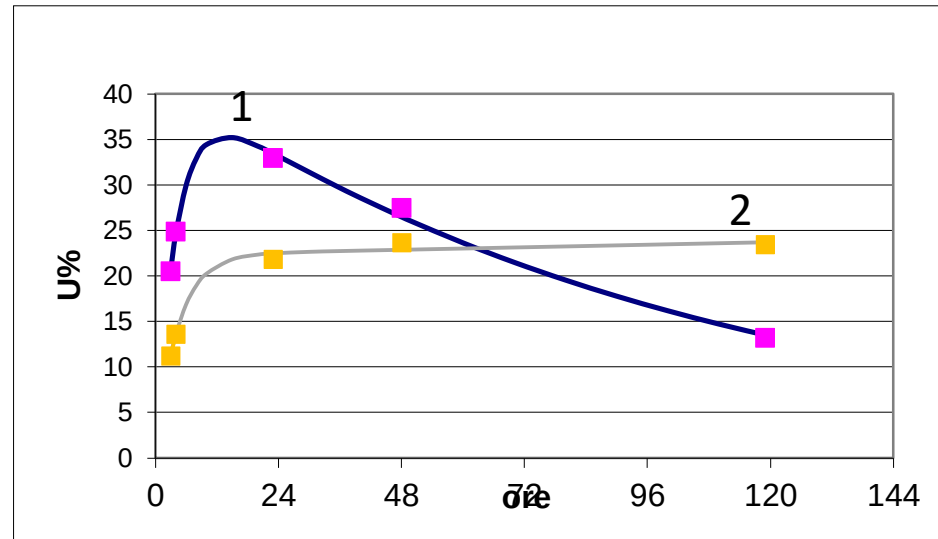


γ
C
A
M
E
R
A



¹²³I

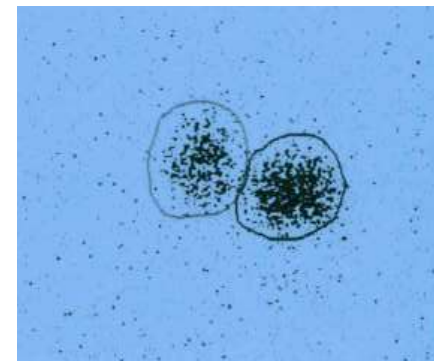
$T_{1/2} = 13,2 \text{ h}$
 $\gamma = 159 \text{ keV}$



4h



48 h



120 h

PRESSO MEDICINA NUCLEARE POLICLINICO

STUDIO DOSIMETRICO PRE-TERAPIA

SOLO CON GAMMACAMERA e ^{123}I

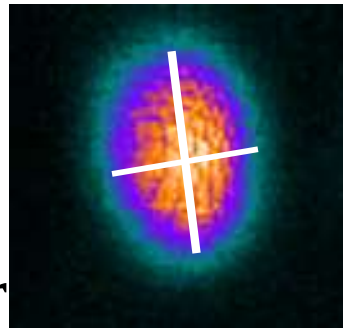
MASSA

Da **ecografia**, ma

- Operatore dipendente
- Problemi di collage con strutture di grandi dimensioni
- Valutazioni anatomiche, non necessariamente coincidenti con funzionali

Direttamente da **scintigrafia**:

- Tarare il sistema di visualizzazione sulle soglie per prendere le misure
- Considerare come elissoidi di rotazione $m = \pi/6 * a * b^2$ (a= asse maggiore, b asse minore di rotazione)



DOSE CLINICAMENTE EFFICACE

$$A(\text{MBq}) = 25.7 \frac{D(\text{Gy}) * m(\text{g})}{U_0\% * T_{1/2\text{eff}}(\text{d})}$$

OBIETTIVO PRIMARIO DELLA TERAPIA:

- RISOLVERE RAPIDAMENTE L'IPERTIROIDISMO

OBIETTIVO SECONDARIO

MORBO DI GRAVES - BASEDOW



IPOTIROIDISMO

LG D=80-120 Gy, fino a 200 Gy in
presenza di complicazioni oculistiche

Policlinico D=340 Gy perché con dosi minori
permanenza di ipertiroidismo

AUTONOMIE



EUTIROIDISMO A LUNGA PERMANENZA CERCANDO
DI EVITARE L'INSORGENZA DELL'IPOTIROIDISMO

LG italiane D= 200 Gy
LG europee D= 300-400 Gy

Policlinico D= 140 Gy noduli singoli
D= 170 Gy nodulo principale di
multinodularità

CASISTICA POLICLINICO

Oltre 1000 pz trattati
77% femmine

♂ : ♀ = 1:4

Graves 50%

autonomia multinodulare 32%

autonomia uninodulare 18%

Età mediana [range]

51 [16-88]



68 [30-89]



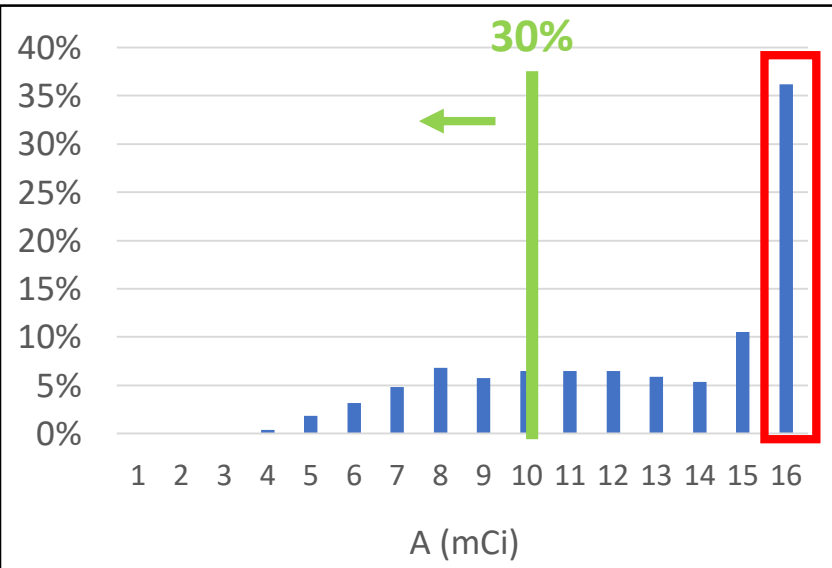
61 [27-86]



ATTIVITA' SOMMINISTRATE

GRAVES
(D = 340 Gy)

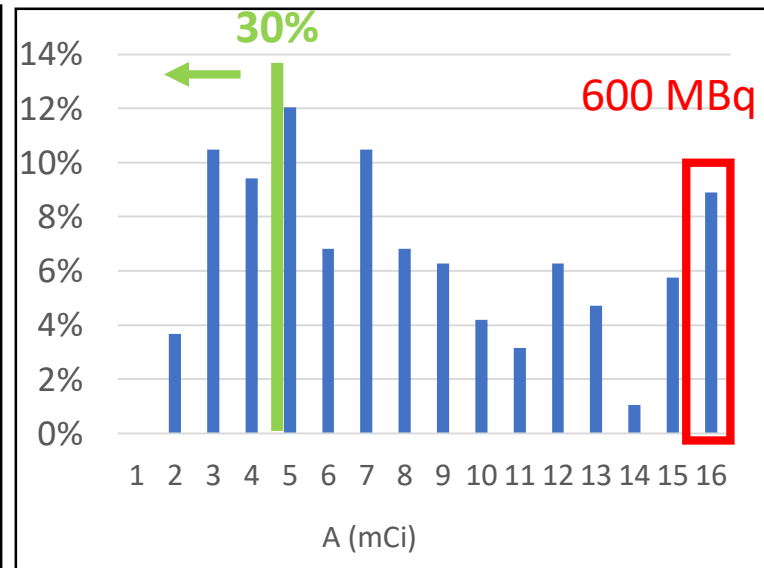
600 MBq



Media= 13,1 mCi
Min= 4,0 mCi

NODULO SINGOLO
(D = 140 Gy)

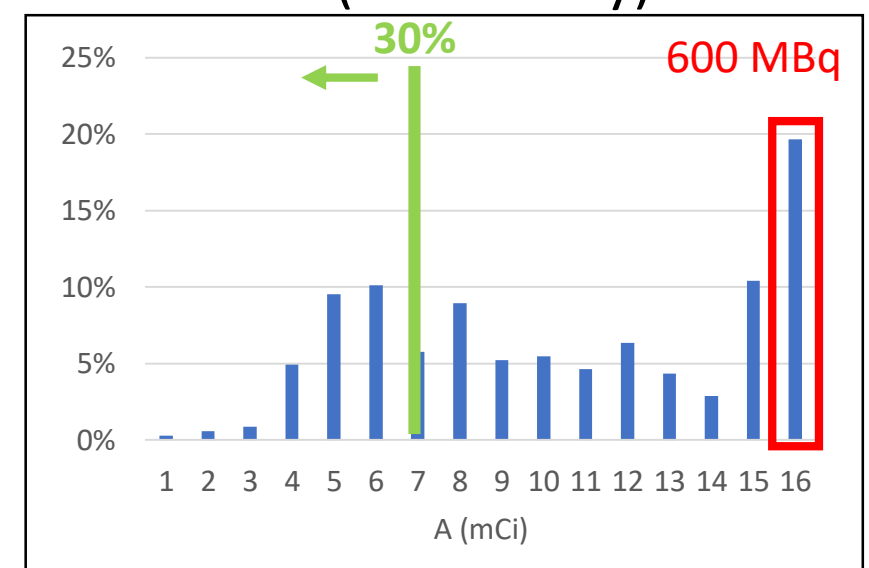
600 MBq



Media= 8,6 mCi
Min= 2,2 mCi

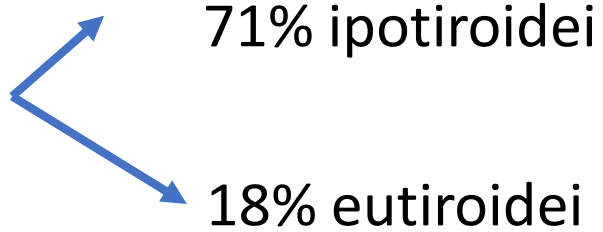
MULTINODULARE
(D = 170 Gy)

600 MBq

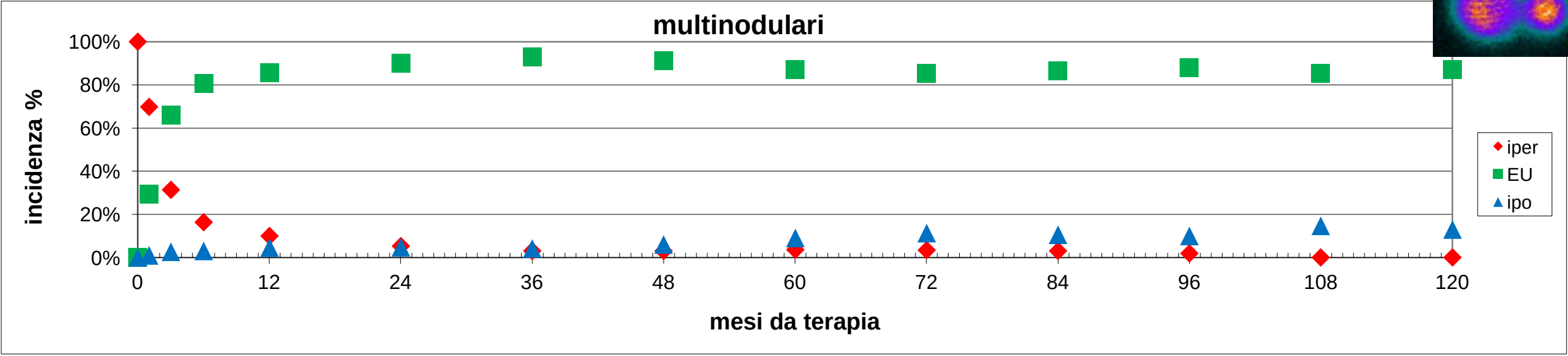
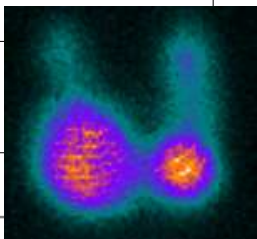
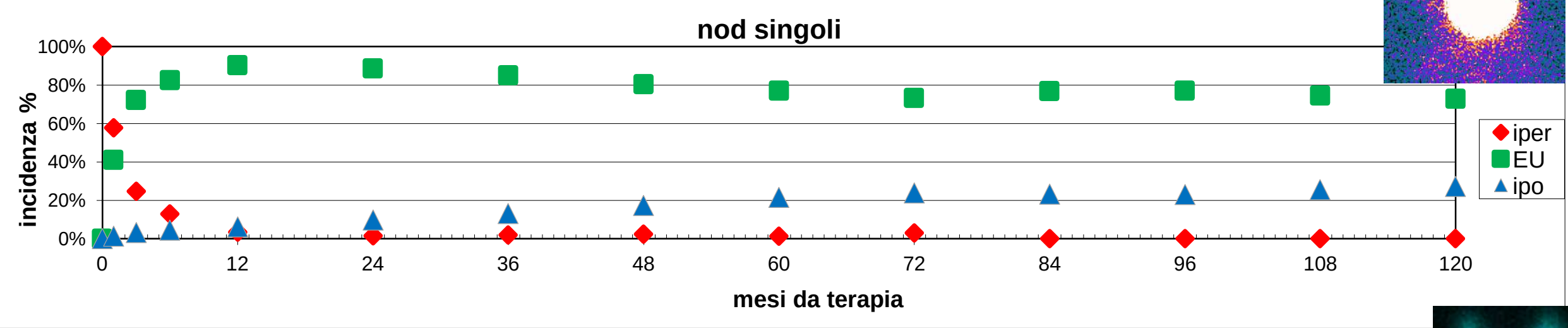
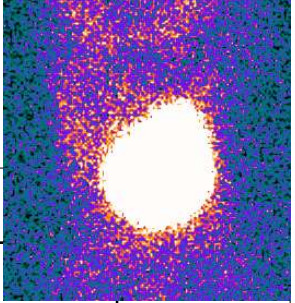


Media= 10,8 mCi
Min= 1,8 mCi

GRAVES A 1 ANNO:

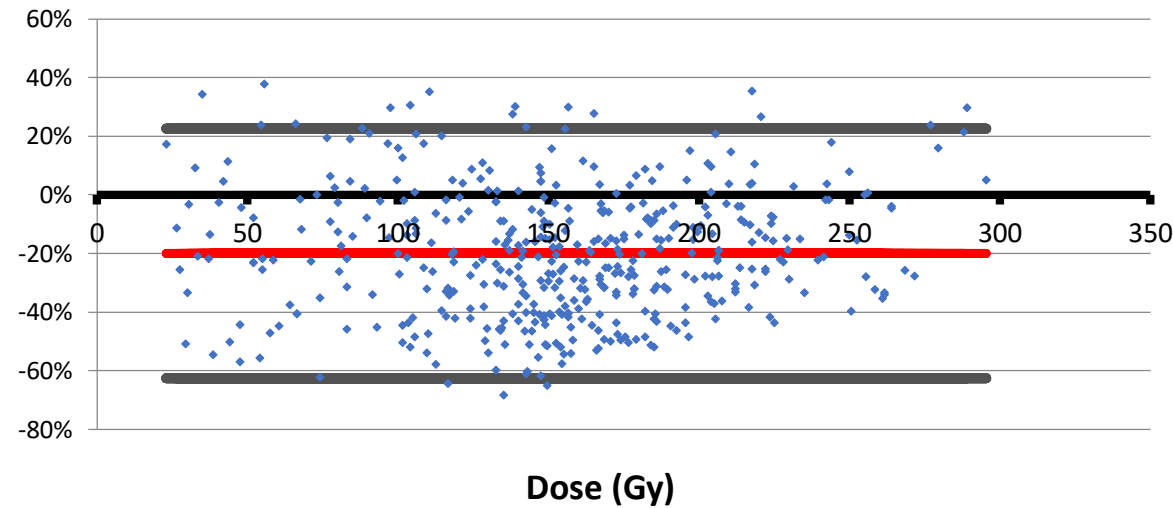
- 89% risolto ipertiroidismo
 - 11% ancora iper
- 
- ```
graph LR; A[89% risolto ipertiroidismo] --> B[71% ipotiroidei]; A --> C[18% eutiroidei];
```
- 71% ipotiroidei
- 18% eutiroidei

# AUTONOMIE



# VERIFICA POST – SOMMINISTRAZIONE TERAPEUTICA

GRAFICO BLAND-ALTMANN ACCORDO DOSE PIANIFICATA - DOSE REALMENTE EROGATA



DOSE EROGATA: 20% IN MENO DELLA DOSE PIANIFICATA



$$A(\text{MBq}) = 25.7 \frac{1.2 * D(\text{Gy}) * m(\text{g})}{U_0 \% * T_{1/2} \text{eff}(\text{d})}$$

Attività presentate nelle dia  
precedenti già corrette

## **BENEFICI USO RIDOTTA ATTIVITA'**

- **PAZIENTE:**

ad oltre il 30% dei pz è stata somministrata un'attiva inferiore alla metà dei 600 MBq



risparmio di dose ai vari organi e i più esposti sono parete dello stomaco e della vescica, reni

- **OPERATORE:**

usati, e quindi manipolati, 200 GBq di  $^{131}\text{I}$  in meno rispetto all'uso dell'attività standard di 600 MBq

- **AMBIENTE:**

iodio escreto con urine, minor attività somministrata implica minor attività riversata nelle fognature



— = +  
less is more



*Grazie!*