

TERAPIA CON RADIO-IODIO ED EMATOPOIESI CLONALE

La terapia con iodio radioattivo (RAI) dopo tiroidectomia totale è stata tradizionalmente utilizzata come trattamento adiuvante del carcinoma tiroideo ben differenziato. Più recentemente, i benefici di tale terapia sono stati messi in discussione nei pazienti con carcinoma tiroideo a basso e medio rischio, a causa del miglioramento marginale delle recidive e dei contenuti tassi di mortalità (1,2). Sulla base di queste evidenze, le più recenti linee guida internazionali raccomandano una somministrazione personalizzata della RAI, basata su un bilancio tra il rischio di mortalità specifica per malattia e i potenziali effetti collaterali.

Le **complicanze** più gravi della **RAI**, seppur rare, comprendono leucemia, mielo-soppressione e anemia aplastica (3,4), il cui rischio sembra aumentare parallelamente all'incremento della dose somministrata. In particolare, una recente analisi dei registri di sorveglianza suggerisce che la RAI sia associata a un aumentato rischio di leucemia mieloide acuta (LMA) e leucemia mieloide cronica (LMC), ma non di leucemie di origine linfocitaria o di mieloma multiplo (5).

Si definisce **ematopoiesi clonale** (CH) la presenza di mutazioni somatiche ricorrenti nei geni associati alla leucemia. La CH è relativamente frequente nelle persone sane anziane (fino al 10% degli ultra70enni), ed è associata a un aumentato rischio di neoplasie ematologiche e di morte cardio-vascolare (6). È stato dimostrato che soggetti sani con CH sviluppano tumori ematologici in maniera significativamente più frequente rispetto a controlli senza CH (0.5-1.0% vs < 0.1% per anno, rispettivamente), con un tasso di sopravvivenza globalmente ridotto (6). La CH è, pertanto, considerata uno stato clonale "precursore", che conferisce un aumentato rischio di sviluppare leucemia. La prevalenza della CH tra i pazienti neoplastici è del 25%; il 4.5% di essi presenta mutazioni presuntive del *driver* della leucemia (CH-potential driver, CH-PD).

Uno studio ha riportato come il tumore solido più comunemente associato alla CH sia il carcinoma tiroideo, con una prevalenza del 36% (7). Sulla base di tale evidenza, in un recente studio (8) è stata approfondita l'associazione tra CH e neoplasie tiroidee, partendo dall'ipotesi che l'elevata prevalenza di CH potesse essere il risultato dell'esposizione alla RAI. Sono stati pertanto valutati CH, CH-PD e sopravvivenza globale in **279 pazienti con carcinoma tiroideo avanzato**. Il test per CH e CH-PD è stato eseguito mediamente dopo 1349 giorni dalla RAI (range 19-12691 giorni). In questi pazienti la prevalenza di CH è risultata del 37% e quella di CH-PD del 5.2%. L'età è risultata il più potente predittore di CH e CH-PD, con un incremento percentuale annuo, rispettivamente, del 5% e 13%. La dose di RAI è risultata significativamente associata a CH e CH-PD; tale associazione si è confermata anche dopo aggiustamento per età, storia di radioterapia e chemioterapia. Per ogni aumento di 10 mCi della dose di RAI somministrata, vi era un aumento del 2% e del 4% delle probabilità di CH e CH-PD, rispettivamente. Inoltre, i pazienti con CH-PD precedentemente esposti a RAI, hanno mostrato una sopravvivenza significativamente peggiore, anche dopo stratificazione per età (IC 95% 1.23-11.5, P = 0.02).

In conclusione, la RAI è risultata associata a un'alta prevalenza di CH, che rappresenta un precursore di neoplasie ematologiche.

Commento

Pur tenendo in considerazione i limiti dello studio (assenza del dato relativo a CH prima della RAI, inclusione di tumori tiroidei in stadio molto avanzato, tempistiche non omogenee nella valutazione del CH rispetto alla RAI), i risultati di questo studio pongono l'attenzione su una complicanza non trascurabile della RAI e sottolineano l'importanza di identificare pazienti in cui i rischi della terapia con RAI per il carcinoma tiroideo potrebbero superare i benefici. Ulteriori conoscenze potrebbero derivare dal confronto dei dati clinici e delle cause di morte tra questi pazienti e altri soggetti con CH-PD non esposti a RAI.



Bibliografia

1. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* [2002, 26: 879–85](#).
2. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* [2006, 16: 1229–42](#).
3. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* [2003, 89: 1638–44](#).
4. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 504–15](#).
5. Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, et al. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Oncol* [2018, 36: 1831–9](#).
6. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* [2014, 371: 2488–98](#).
7. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell* [2017, 21: 374–82](#).
8. Boucai L, Falcone J, Ukena J, et al. Radioactive iodine-related clonal hematopoiesis in thyroid cancer is common and associated with decreased survival. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 4216–23](#).