

TERAPIA CON RADIOIODIO PER DTC: EFFETTI SU FUNZIONE OVARICA E FERTILITÀ FEMMINILE

INTRODUZIONE

Le neoplasie differenziate della tiroide (DTC) – che includono il carcinoma papillare e il carcinoma follicolare – vengono diagnosticate con sempre maggiore frequenza in ogni parte del mondo e colpiscono perlopiù il sesso femminile, in particolare le donne di età compresa tra 30 e 39 anni (1). La prognosi del DTC è eccellente, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni tra il 96% e il 100%. I pazienti a maggior rischio vengono tuttora trattati con intervento chirurgico seguito dalla somministrazione di radioiodio (RAI), mentre le recenti linee guida (2) raccomandano un atteggiamento meno aggressivo nei soggetti a basso rischio, i quali sarebbero inutilmente esposti agli effetti collaterali di un chiaro “overtreatment”. Ipotiroidismo, ipoparatiroidismo, lesione del nervo laringeo ricorrente, disgeusia, xerostomia: la morbilità correlata alla strategia terapeutica più aggressiva può ridurre la qualità di vita, talora in modo importante.

Negli ultimi anni stanno maturando evidenze crescenti anche riguardo alle possibili conseguenze del RAI su funzione ovarica e fertilità delle donne con DTC.

LO STUDIO IN ESAME

Un gruppo di studio olandese ha recentemente condotto una **revisione sistematica** dei dati della letteratura e ha eseguito una **metanalisi** sui livelli di ormone anti-Mulleriano (AMH) basali e 1 anno dopo terapia con RAI, confrontando infine la percentuale di gravidanze nelle pazienti con DTC trattate con RAI e in quelle non trattate con RAI (3). Nella revisione sono stati inclusi **22 studi**, dei quali: 4 focalizzati sugli effetti del RAI sulla funzionalità gonadica femminile (amenorrea, irregolarità del ciclo mestruale, livelli di estrogeni e progesterone, età della menopausa), 7 sui livelli di AMH post-RAI, 14 sul numero di gravidanze post-RAI.

RAI e funzione ovarica

L'età al primo trattamento con RAI era compresa tra 8 e 45 anni e le dosi cumulative di ^{131}I variavano da 81 a 1595 mCi. Sono state riscontrate:

- **irregolarità del ciclo mestruale** nel 12% delle pazienti entro il primo anno post-RAI (in uno studio, fino al 31%);
- **amenorrea** della durata di 4–10 mesi nell'8%;
- **transitoria oligo/anovulazione** in un singolo studio nel 15.6%;
- **menopausa** a un'età significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo (49.5 vs 51 anni). La dose mediana di ^{131}I era stata di 3700 MBq (range 1110-40.700 MBq).

RAI e riserva ovarica

La riserva ovarica, misurata attraverso le concentrazioni di AMH, è risultata ridotta nella maggior parte degli studi: **più elevata era la dose di RAI somministrata, maggiore era l'impatto su AMH**. Non tutti gli studi, tuttavia, hanno mostrato una relazione significativa tra concentrazioni di AMH e dose di RAI somministrata. Dosi di RAI < 30 mCi non si associavano a riduzione della riserva ovarica. In 4 studi, i livelli di AMH si riducevano significativamente 1 anno dopo terapia con RAI (differenza media 1.5 ng/mL, IC 0.82–2.17). Il livello più basso di concentrazione di AMH veniva registrato, in due studi, a 3 mesi dal trattamento RAI. Il tempo di misurazione post-RAI non era, comunque, predittivo dei livelli di AMH (OR 0.93, IC 0.80–1.08, p = 0.355). È interessante rilevare che:

- le pazienti di età < 35 anni hanno presentato minore riduzione dei livelli di AMH post-RAI;
- concentrazioni ridotte di AMH non sono risultate correlate a riduzione della fertilità.

RAI e gravidanza

La metanalisi ha dimostrato che le pazienti sottoposte a RAI hanno la **stessa possibilità di restare gravide** e di portare avanti una gravidanza rispetto alle loro coetanee non trattate con ^{131}I (OR 0.98, IC 0.72–1.33, p = 0.909). Inoltre, la terapia con RAI non è risultata significativamente associata a mortalità neonatale.



COMMENTO

L'articolo in esame soffre del *bias* legato al fatto che gli studi inclusi nella revisione e metanalisi sono per la maggior parte monocentrici con disegno retrospettivo. Inoltre, nei diversi studi le concentrazioni di AMH sono state misurate con metodiche differenti, cosa che rende certamente difficile il confronto. In alcuni di essi, peraltro, non sono state misurate le concentrazioni di AMH pre-RAI, ma solo a distanza di 1 anno da esso. Altra limitazione da segnalare è l'assenza di notizie riguardanti eventuali alterazioni dell'assetto ormonale presenti prima della somministrazione di ^{131}I e predisponenti all'infertilità, quali ad esempio la PCOS, da cui sono affette tra il 6% e il 15% delle donne in età fertile. Per stessa ammissione degli autori, saranno necessari ulteriori studi per trarre conclusioni definitive sugli argomenti trattati.

Tenuto conto di tali limitazioni, il lavoro ha dimostrato che:

- la terapia con RAI somministrata alle pazienti con DTC non è associata a riduzione a lungo termine del numero di gravidanze;
- le irregolarità mestruali e la riduzione delle concentrazioni di AMH sono transitorie (entro il 1° anno post-RAI) e pertanto **il trattamento con ^{131}I è ben tollerato e non produce danni significativi alla funzione gonadica.**

Cionondimeno, è raccomandato un *counseling* pre-trattamento, al fine di informare adeguatamente le pazienti affette da DTC che desiderino una gravidanza (in particolare, le donne di età > 35 anni).

Giova infine sottolineare l'impatto dell'ipotiroidismo post-chirurgico sulla riserva ovarica e sulla fertilità delle donne con DTC: fortunatamente, l'uso sempre più frequente del TSH ricombinante (rhTSH) ha ridotto la necessità di rendere queste pazienti ipotiroidee prima del trattamento con ^{131}I .

BIBLIOGRAFIA

1. Barr RD, et al. Incidence and incidence trends of the most frequent cancers in adolescents and young adult Americans, including "nonmalignant/noninvasive" tumors. *Cancer* [2016, 122: 1000–8](#).
2. Haugen BR, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
3. Piek MW, et al. The effect of radioactive iodine therapy on ovarian function and fertility in female thyroid cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* [2020, DOI: 10.1089/thy.2020.0356](#).