



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**EFFETTI DELLA TERAPIA CON RADIOIODIO SULLA
FERTILITÀ MASCHILE NEI PAZIENTI AFFETTI DA
CARCINOMA BEN DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE:
REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI**

**Effects of radioiodine therapy on male fertility in patients with well-
differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis**

Relatore:
Dr. Gianmaria Salvio

Tesi di Laurea di:
Mattia Carducci

Correlatore:
Dr. Alessandro Ciarloni

A.A. 2025-2026

INDICE

ABSTRACT	5
CAPITOLO 1: ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA TIROIDE	7
1.1 ANATOMIA	8
1.1.1 Forma, dimensioni e variabilità anatomica	9
1.1.2 Rapporti topografici	9
1.1.3 Guaina peritiroidea, capsula e mezzi di fissità	11
1.1.4 Vascolarizzazione arteriosa e drenaggio venoso.....	12
1.1.5 Drenaggio linfatico e innervazione	13
1.1.6 Anatomia microscopica.....	14
1.1.7 Significato clinico dell'anatomia tiroidea	15
1.2 FISIOLOGIA	16
1.2.1 Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.....	16
1.2.2 Iodio e fabbisogno iodico	18
1.2.3 Biosintesi degli ormoni tiroidei.....	19
1.2.4 Trasporto plasmatico e metabolismo periferico	20
1.2.5 Recettori e meccanismi d'azione.....	21
1.2.6 Effetti metabolici e termogenesi.....	22
1.2.7 Crescita, maturazione tissutale e sistema nervoso.....	23
1.2.8 Apparato cardiovascolare e respiratorio.....	23
1.2.9 Fisiologia integrata e condizioni di disfunzione.....	25
1.2.10 Rilevanza per la terapia radiometabolica	26
CAPITOLO 2:TUMORI DELLA TIROIDE	28
2.1 Epidemiologia	28
2.2 Classificazione	29
2.3 Clinica	31
2.4 Diagnosi	32
2.5 Trattamento	35
2.5.1 Terapia radiometabolica con iodio-131	35
2.5.2 Indicazioni cliniche del radioiodio	36
2.5.3 Attività somministrate, preparazione e sicurezza.....	37
2.5.4 Effetti indesiderati e follow-up dopo radioiodio	37
2.5.5 Trattamento delle forme non differenziate e avanzate	38
CAPITOLO 3: PARTE SPERIMENTALE	39
3.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO	39
3.2 PREMESSE	40
3.2.1 Radioiodio e funzione riproduttiva femminile	40
3.2.2 Evidenze radiobiologiche e modelli sperimentali	41
3.2.3 Spermatozoi, danno al DNA e osservazioni sperimentali.....	42
3.2.4 Razionale clinico dello studio sperimentale	42
3.3 MATERIALI E METODI	44

3.3.1 Strategia di ricerca.....	44
3.3.2 Criteri di selezione.....	44
3.3.3 Estrazione dei dati e valutazione della qualità	44
3.3.4 Analisi statistica	45
3.4 RISULTATI.....	46
3.4.1 Selezione degli studi.....	46
3.4.2 Valutazione rischio di bias	49
3.4.3 Effetti della terapia radiometabolica sui parametri ormonali.....	49
3.4.3.1 FSH	49
3.4.3.2 LH	50
3.4.3.3 Testosterone	51
3.4.3.4 Inibina B.....	52
3.4.4 Effetti della terapia radiometabolica sui parametri seminali.....	53
3.4.4.1 Concentrazione degli spermatozoi	53
3.4.4.2 Motilità degli spermatozoi	54
3.4.4.3 Morfologia degli spermatozoi	55
3.4.5 Analisi di sottogruppo per durata del follow-up	56
3.4.5.1 FSH	56
3.4.5.2 LH	57
3.4.5.3 Testosterone	58
3.4.5.4 Inibina B.....	59
3.4.5.5 Concentrazione degli spermatozoi	59
3.4.5.6 Motilità degli spermatozoi	60
3.4.5.7 Morfologia degli spermatozoi	61
3.4.6 Analisi di sottogruppo per dose di radioiodio	61
3.4.6.1 FSH	61
3.4.6.2 LH	62
3.4.6.3 Testosterone	63
3.4.6.4 Inibina B.....	63
3.4.6.5 Concentrazione degli spermatozoi	63
3.4.6.6 Motilità degli spermatozoi	64
3.4.6.7 Morfologia degli spermatozoi	65
3.5 DISCUSSIONE.....	66
3.6 CONCLUSIONE	69
4 BIBLIOGRAFIA	70

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il carcinoma differenziato della tiroide presenta generalmente una prognosi favorevole e interessa anche pazienti giovani, nei quali la qualità di vita e la futura fertilità assumono un ruolo centrale nel percorso terapeutico. La terapia radiometabolica con iodio-131 rappresenta un'opzione efficace in casi selezionati, grazie alla capacità delle cellule tiroidee residue o neoplastiche di captare iodio; tuttavia, l'esposizione radiante può coinvolgere anche tessuti non tiroidei, incluse le gonadi. Questa tesi analizza il possibile impatto del radioiodio sulla fertilità maschile nei pazienti con carcinoma tiroideo ben differenziato, integrando una revisione delle basi anatomiche, fisiologiche e oncologiche con una revisione sistematica e meta-analisi degli studi disponibili.

MATERIALI E METODI

La ricerca è stata condotta secondo le linee guida PRISMA, interrogando PubMed e Scopus fino a marzo 2026 e includendo studi prospettici e retrospettivi con confronto pre-post trattamento su parametri ormonali e seminali. Sono stati valutati FSH, LH, testosterone, inibina B, concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi, frammentazione del DNA e anomalie cromosomiche, con analisi di sensibilità e sottogruppi per durata del follow-up e dose di radioiodio.

RISULTATI

I risultati indicano un incremento significativo dell'FSH, più evidente nei pazienti trattati con dosi pari o superiori a 100 mCi, suggerendo una possibile vulnerabilità del compartimento seminifero. Non emergono invece evidenze solide di riduzione stabile del testosterone o di compromissione irreversibile dei principali parametri seminali, sebbene siano presenti segnali di possibile riduzione della concentrazione spermatica e dell'inibina B in alcuni sottogruppi.

CONCLUSIONI

Il radioiodio non appare associato a infertilità maschile permanente nella maggior parte dei pazienti, ma risulta presente un possibile danno testicolare dovuto al chiaro aumento dell'FSH; alla luce di ciò la terapia con radioiodio richiede counselling personalizzato, valutazione andrologica pre-trattamento e considerazione della crioconservazione nei soggetti giovani, con desiderio di paternità o candidati a dosi cumulative elevate.

CAPITOLO 1: ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA TIROIDE

La tiroide rappresenta una delle ghiandole endocrine centrali nell'omeostasi dell'organismo, perché collega un'organizzazione anatomica relativamente semplice a una funzione sistemica ampia e finemente regolata. La sua posizione superficiale nel collo, la ricca vascolarizzazione e la struttura follicolare consentono non solo la sintesi e l'accumulo degli ormoni tiroidei, ma anche la rapida modulazione della secrezione in risposta alle esigenze metaboliche dell'organismo. L'inquadramento anatomico e fisiologico della ghiandola è quindi indispensabile per comprendere la patologia nodulare e neoplastica, la diagnostica basata sull'ecografia e sulla citologia, e le terapie che sfruttano la captazione selettiva dello iodio da parte dei tireociti. [1]

Dal punto di vista clinico, la tiroide è un organo in cui anatomia e funzione sono strettamente integrate. La disposizione dei lobi, dell'istmo, dei rapporti con trachea, esofago, nervi laringei ricorrenti e paratiroidi ha un ruolo decisivo nella semeiotica, nell'imaging e nella chirurgia. Allo stesso tempo, la fisiologia tiroidea dipende da processi cellulari altamente specializzati: captazione dello ioduro, sintesi della tireoglobulina, organizzazione dello iodio, formazione di T3 e T4, secrezione ormonale e regolazione tramite l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. [2]

Gli ormoni tiroidei non agiscono su un singolo organo bersaglio, ma influenzano il metabolismo energetico, lo sviluppo neurologico, la crescita scheletrica, la funzione cardiovascolare, la termogenesi e numerosi processi cellulari. Questa caratteristica spiega perché condizioni di ipotiroidismo o ipertiroidismo determinino quadri clinici multisistemici e perché le alterazioni della funzione tiroidea possano incidere profondamente sulla qualità di vita del paziente. [3]

In uno studio dedicato ai tumori tiroidei e alla valutazione degli effetti della terapia radiometabolica sulla funzione riproduttiva, la prima sezione definisce le basi anatomiche e funzionali dell'organo. La captazione dello iodio, mediata dal trasportatore sodio-ioduro e regolata dal TSH, rappresenta il presupposto biologico della terapia con radioiodio; la relazione tra tiroide, metabolismo generale e asse endocrino impone inoltre una valutazione sistemica della ghiandola. [2]

1.1 ANATOMIA

La tiroide è una ghiandola endocrina impari e mediana, di origine endodermica, localizzata nella loggia viscerale del collo (figura 1). È posta anteriormente al condotto laringotracheale e tra le arterie carotidi comuni, a un livello che si estende indicativamente dalla quinta vertebra cervicale alla prima vertebra toracica. La sua collocazione superficiale rende l'organo accessibile alla palpazione, all'ecografia e agli approcci chirurgici cervicali. [1] L'organo è formato da due lobi laterali, destro e sinistro, uniti sulla linea mediana da una porzione più ristretta, l'istmo, che si dispone anteriormente ai primi anelli tracheali. La configurazione complessiva, spesso descritta come "a farfalla", deriva dalla presenza dei due lobi laterali che si espandono ai lati della trachea. In sezione trasversa la ghiandola assume l'aspetto di un semianello a concavità posteriore, adattato alla superficie anteriore del complesso laringotracheale. [1]

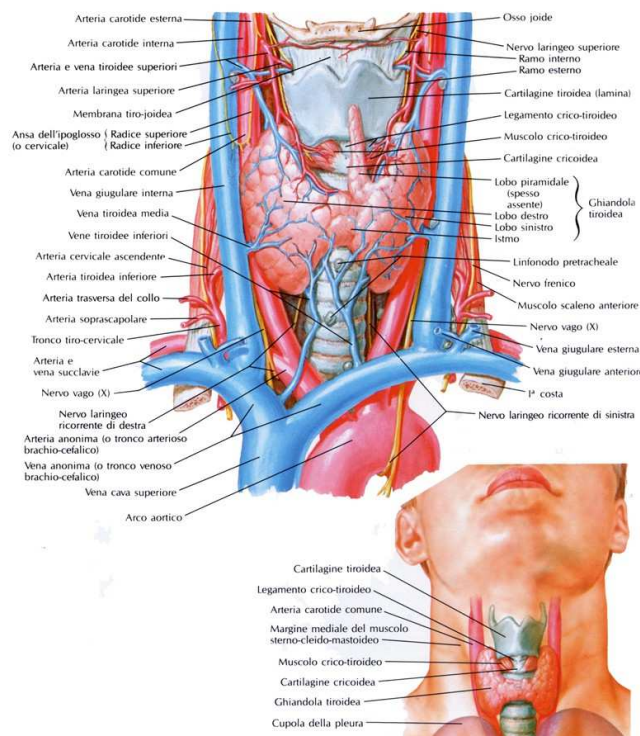


Figura 1. Anatomia vascolarizzazione e rapporti anteriori della tiroide

1.1.1 FORMA, DIMENSIONI E VARIABILITÀ ANATOMICA

La superficie tiroidea è generalmente liscia, la consistenza è molle e il colorito varia dal grigio-rossastro al rosso più intenso in relazione al grado di vascolarizzazione e allo stato funzionale. Ogni lobo ha forma approssimativamente piramidale, con base inferiore e apice superiore, che può raggiungere la linea obliqua della cartilagine tiroidea. Nell'adulto il peso medio è intorno a 20-25 g, ma dimensioni e volume variano in rapporto a età, sesso, apporto iodico, gravidanza, stato funzionale e condizioni patologiche. [1]

La valutazione delle dimensioni tiroidee ha un significato clinico rilevante. L'aumento di volume, definito gozzo, può essere diffuso o nodulare e può associarsi a ipofunzione, normofunzione o iperfunzione. L'ecografia rappresenta la metodica di riferimento per misurare i lobi, calcolare il volume ghiandolare e caratterizzare eventuali noduli; le metodiche scintigrafiche, invece, consentono di valutare la capacità di captare traccianti iodati o pertecnetato, fornendo informazioni funzionali complementari. [2]

Una variante anatomica frequente è il lobo piramidale, prolungamento conico che si origina più spesso dal margine superiore dell'istmo, talvolta in prossimità del lobo sinistro, e può estendersi verso l'osso ioide. Questo reperto rappresenta un residuo del dotto tireoglosso, struttura embrionale che collega l'abbozzo tiroideo al forame cieco della lingua durante lo sviluppo. La sua presenza assume rilievo in chirurgia e nella terapia radiometabolica, poiché eventuale tessuto tiroideo residuo può mantenere capacità di captazione iodica. [1]

Dal margine posterolaterale dei lobi può essere evidente il tubercolo o lobo di Zuckerkandl, una protrusione parenchimale che si pone in rapporto con la paratiroide superiore e con il nervo laringeo ricorrente. La conoscenza di questa regione è essenziale per ridurre il rischio di lesioni nervose durante tiroidectomia, soprattutto nei casi di gozzi voluminosi, tiroiditi fibrosanti o neoplasie che alterano i normali piani anatomici. [1]

1.1.2 RAPPORTI TOPOGRAFICI

Anteriormente e anterolateralmente, la tiroide è coperta dai muscoli sottoioidei, in particolare sternotiroideo, sternoioideo e tiroioideo, compresi nei piani fasciali cervicali. Più superficialmente si trovano la fascia cervicale superficiale, il muscolo

sternocleidomastoideo, il tessuto sottocutaneo e i tegumenti. Questi rapporti condizionano l'accesso chirurgico classico alla ghiandola e gli approcci mini-invasivi o robotici descritti nella chirurgia tiroidea moderna. [1]

La faccia mediale dei lobi si adatta alla superficie anterolaterale della trachea e della laringe (figura 1); posteriormente, soprattutto a sinistra, si trova l'esofago. Poiché trachea ed esofago non sono perfettamente mediani, il lobo sinistro tende ad avere un rapporto più ampio con la parete esofagea anteriore. Nell'interstizio tracheo-esofageo decorre il nervo laringeo ricorrente, insieme a rami dell'arteria tiroidea inferiore, elemento di primaria importanza nella chirurgia tiroidea. [1]

La faccia posteriore dei lobi è in rapporto con il fascio vascolonervoso del collo, in particolare con l'arteria carotide comune, che può imprimere una piccola doccia sulla superficie ghiandolare. Lungo questa regione sono accolte, in genere all'interno della guaina che avvolge la tiroide, le ghiandole paratiroidee (figura 2). Il loro riconoscimento e la conservazione della vascolarizzazione paratiroidea costituiscono un obiettivo fondamentale durante gli interventi sulla tiroide. [1]

L'istmo si colloca anteriormente alla trachea e ne segue i movimenti durante la deglutizione, insieme al resto della ghiandola. Il rapporto con la trachea spiega perché un aumento importante del volume tiroideo possa determinare sintomi compressivi, come dispnea, tosse, senso di costrizione cervicale o deviazione tracheale, mentre l'estensione retrosternale può coinvolgere anche le strutture del mediastino superiore. [1]

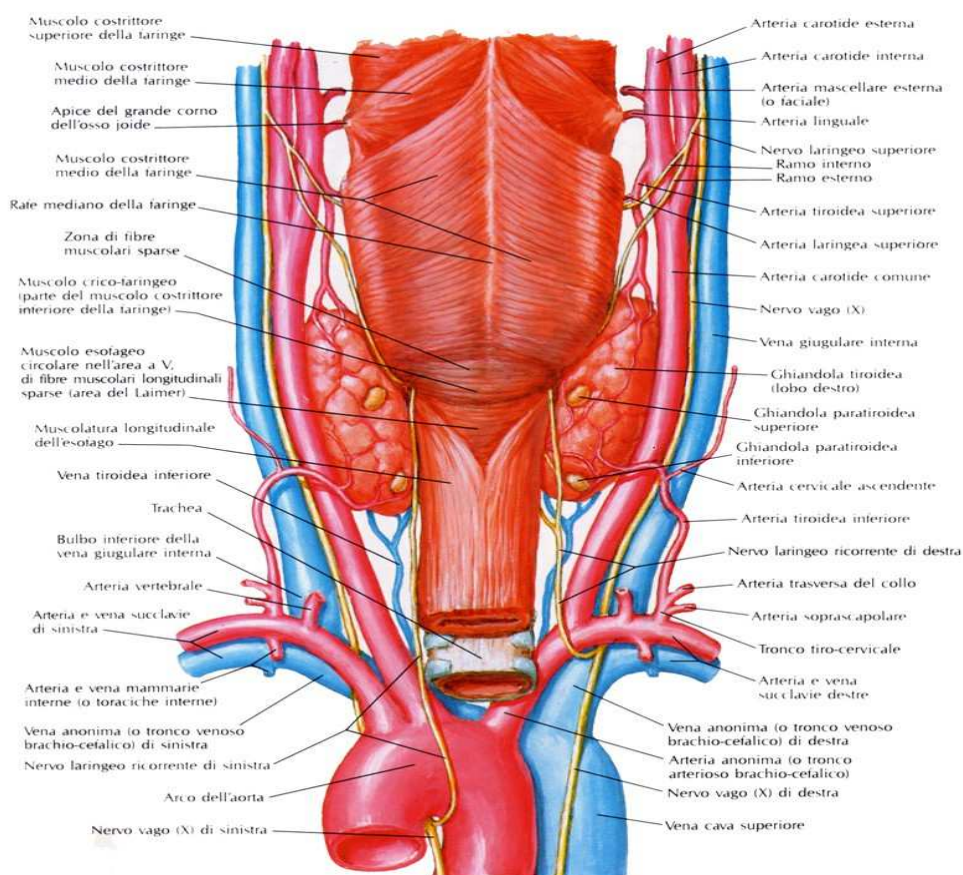


Figura 2. Vascolarizzazione e rapporti posteriori della tiroide

1.1.3 GUAINA PERITIROIDEA, CAPSULA E MEZZI DI FISSITÀ

La tiroide è rivestita da una capsula fibrosa propria e contenuta in una guaina peritiroidea, distinta dai piani fasciali superficiali. Tra capsula e guaina decorrono vasi destinati al parenchima, in uno spazio chirurgicamente delicato. All'esterno della guaina è presente tessuto connettivale lasso, che costituisce un piano di clivaggio utile per raggiungere la ghiandola durante l'intervento. [1]

Dalla porzione posteriore della guaina originano fasci fibrosi che fissano la tiroide agli organi vicini. Tra questi si descrivono il legamento sospensore mediano, che connette la regione istmica alla cartilagine cricoidea, e i legamenti tiroidei laterali, che si inseriscono

su cricoide e primi anelli tracheali. Questi mezzi di fissità spiegano la mobilità della ghiandola con la deglutizione e la sua stretta relazione con l'asse laringotracheale. [1]

Il legamento laterale interno, o legamento di Berry, è particolarmente importante perché si trova in prossimità del nervo laringeo ricorrente. Nella chirurgia tiroidea, la dissezione del polo posteriore e della regione di Berry richiede attenzione anatomica, poiché una lesione del nervo può determinare disfonia, alterazioni della motilità cordale e, nei casi bilaterali, compromissione respiratoria. [1]

1.1.4 VASCOLARIZZAZIONE ARTERIOSA E DRENAGGIO VENOSO

La tiroide è uno degli organi più vascolarizzati dell'organismo. L'apporto arterioso deriva principalmente dalle arterie tiroidee superiori, rami della carotide esterna, e dalle arterie tiroidee inferiori, rami del tronco tireocervicale della succlavia. Questi vasi formano un ricco sistema di anastomosi superficiali e profonde, che consente un apporto ematico adeguato alle elevate richieste funzionali del parenchima endocrino. [1]

L'arteria tiroidea superiore raggiunge il polo superiore del lobo e si divide in rami ghiandolari anteriori e posteriori, destinati prevalentemente ai due terzi superiori della ghiandola. I rami anteriori partecipano alle anastomosi sopraistmiche, mentre i rami posteriori si connettono con l'arteria tiroidea inferiore. La vicinanza del polo superiore al nervo laringeo superiore, soprattutto al ramo esterno, è un punto critico durante la legatura dei vasi superiori. [1]

L'arteria tiroidea inferiore raggiunge la porzione posteriore e inferiore del lobo, fornendo rami per la base tiroidea e per le paratiroidi. Il suo decorso è variabile e spesso strettamente associato al nervo laringeo ricorrente; per questo motivo, durante tiroidectomia, la conoscenza delle varianti vascolari è indispensabile per preservare funzione vocale e vascolarizzazione paratiroidea. [1]

In una quota di soggetti può essere presente l'arteria tiroidea ima, vaso impari che risale davanti alla trachea e raggiunge l'istmo. Pur essendo incostante, essa assume rilievo pratico negli accessi chirurgici mediani e nelle tracheotomie, poiché la sua lesione può determinare sanguinamento significativo. [1]

Il drenaggio venoso origina dalle reti perifollicolari e dal plesso venoso presente nello spazio peritiroideo. Le vene tiroidee superiori e medie drenano nella giugulare interna,

mentre le vene tiroidee inferiori formano un plesso pretracheale che si dirige verso le vene brachiocefaliche. Questa organizzazione venosa contribuisce alla mobilità della ghiandola e spiega la possibile congestione vascolare in condizioni di iperfunzione. [1]

Struttura	Origine / destinazione	Rilievo anatomico-clinico
Arterie tiroidee superiori	Carotide esterna	Polo superiore e porzioni superiori dei lobi; anastomosi sopraistmiche.
Arterie tiroidee inferiori	Tronco tireocervicale	Porzioni inferiori e posteriori dei lobi; rami per paratiroidi.
Arteria tiroidea ima	tronco brachiocefalico o arco aortico	Vaso incostante diretto all'istmo; rilevanza chirurgica.
Vene tiroidee superiori e medie	Giugulare interna	Drenaggio dei poli superiori e delle regioni laterali.
Vene tiroidee inferiori	Vene brachiocefaliche	Plesso pretracheale e drenaggio della porzione inferiore.

Tabella 1. riassunto vascolarizzazione della tiroide

1.1.5 DRENAGGIO LINFATICO E INNERVAZIONE

I vasi linfatici tiroidei originano dalle reti perifollicolari, attraversano i setti connettivali e raggiungono la capsula formando plessi superficiali. Il drenaggio si dirige verso i linfonodi prelaringei, pretracheali e paratracheali, mentre lateralmente segue i vasi tiroidei superiori verso i linfonodi cervicali profondi. Questa disposizione è fondamentale nella stadiazione e nella chirurgia dei carcinomi tiroidei, che possono diffondere per via linfatica soprattutto nel compartimento centrale del collo. [1]

L'innervazione della tiroide comprende fibre simpatiche provenienti dai gangli cervicali superiore, medio e inferiore e fibre associate al nervo laringeo ricorrente, ramo del vago. La funzione secretoria della ghiandola è controllata principalmente dall'asse endocrino TRH-TSH, mentre l'innervazione autonoma contribuisce soprattutto alla regolazione vasomotoria e ai rapporti neurovascolari locali. [1]

Il nervo laringeo ricorrente decorre posteriormente alla tiroide, nel solco tracheoesofageo, e innerva la maggior parte dei muscoli intrinseci della laringe. La sua posizione variabile rispetto all'arteria tiroidea inferiore e al tubercolo di Zuckerkandl lo rende una

struttura chiave nella dissezione chirurgica. Il ramo esterno del nervo laringeo superiore, invece, è a rischio durante il controllo dei vasi del polo superiore e la sua lesione può alterare la tensione delle corde vocali. [1]

1.1.6 ANATOMIA MICROSCOPICA

La tiroide è una ghiandola endocrina a struttura follicolare. La capsula fibrosa invia setti connettivali che suddividono il parenchima in lobuli irregolari e scarsamente delimitati. L'unità funzionale è il follicolo tiroideo, una vescicola delimitata da epitelio monostratificato e contenente colloide, cioè materiale ricco di tireoglobulina iodabile e utilizzabile come deposito extracellulare degli ormoni tiroidei. [1]

Il follicolo è formato da tireociti, o cellule follicolari, disposti intorno al lume (figura 3). La morfologia dei tireociti varia con lo stato funzionale: nelle fasi di minore attività l'epitelio appare appiattito e il lume è ricco di colloide; in condizioni di stimolazione da TSH, le cellule diventano cubiche o cilindriche, aumentano l'attività endocitica e la colloide presenta margini frastagliati per riassorbimento. [1]

La disposizione follicolare conferisce alla tiroide una caratteristica unica tra le ghiandole endocrine: gli ormoni non sono semplicemente accumulati in granuli intracellulari, ma vengono sintetizzati e immagazzinati in forma di precursori all'interno della colloide. Questa organizzazione consente alla ghiandola di disporre di una riserva ormonale relativamente ampia, mobilizzabile in risposta allo stimolo tireotropo. [3]

Nel parenchima si trovano anche le cellule parafollicolari, o cellule C, localizzate nello stroma interfollicolare o intercalate alla base dell'epitelio follicolare senza raggiungere il lume. Queste cellule derivano dalle creste neurali, appartengono al sistema endocrino diffuso e secernono calcitonina in risposta all'aumento della calcemia. [1]

La calcitonina è un ormone peptidico che agisce prevalentemente sull'osso, inibendo il riassorbimento della matrice minerale da parte degli osteoclasti e contribuendo alla riduzione della calcemia. Sebbene nell'adulto il controllo principale del calcio dipenda da paratormone e vitamina D, le cellule C assumono grande importanza clinica perché costituiscono l'origine del carcinoma midollare della tiroide. [1]

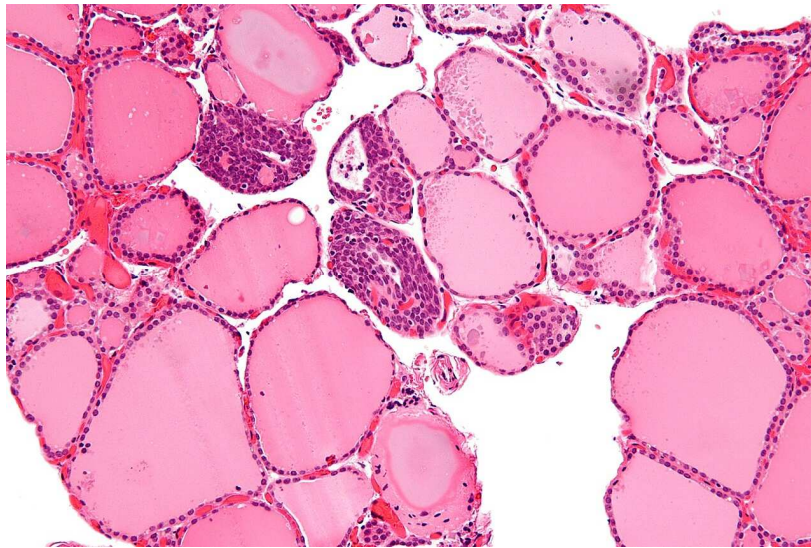


Figura 3. Anatomia microscopica della tiroide

1.1.7 SIGNIFICATO CLINICO DELL'ANATOMIA TIROIDEA

L'anatomia tiroidea è strettamente collegata alla pratica clinica. La posizione superficiale permette l'esame obiettivo del collo, la palpazione di noduli e gozzi, l'ecografia ad alta risoluzione e l'esecuzione di agoaspirato ecoguidato. Tuttavia, gli stretti rapporti con trachea, esofago, nervi laringei e paratiroidi rendono la patologia tiroidea e la chirurgia dell'organo potenzialmente associate a complicanze specifiche. [1]

La ricca vascolarizzazione spiega la necessità di un'attenta emostasi in corso di tiroidectomia e la possibile ipervascolarizzazione nelle condizioni di iperfunzione. Il drenaggio linfatico verso i compartimenti centrali e laterali del collo, invece, fornisce la base anatomica per la valutazione ecografica dei linfonodi e per le dissezioni linfonodali nei tumori differenziati e midollari. [1]

La presenza di tessuto tiroideo ectopico o residui embrionali, come il lobo piramidale, ha significato diagnostico e terapeutico. Dopo tiroidectomia, piccoli residui ghiandolari possono captare radioiodio e contribuire alla produzione di tireoglobulina; pertanto, la completa conoscenza delle varianti anatomiche aiuta a interpretare scintigrafia, dosaggio della tireoglobulina e risposta alla terapia radiometabolica. [2]

1.2 FISILOGIA

La funzione principale della tiroide è la sintesi e la secrezione degli ormoni iodati T4, o tiroxina, e T3, o triiodotironina. La T4 rappresenta la quota quantitativamente più abbondante prodotta dalla ghiandola, mentre la T3 è la forma biologicamente più attiva e deriva in larga parte dalla conversione periferica della T4. L'attività tiroidea richiede un apporto adeguato di iodio, l'integrità delle cellule follicolari e il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. [3]

L'elemento centrale della fisiologia tiroidea è la capacità dei tireociti di concentrare ioduro dal sangue, incorporarlo nei residui tirosinici della tireoglobulina e rilasciare ormoni attivi dopo proteolisi del precursore iodato. Tale processo rende la tiroide un modello di integrazione tra trasporto ionico, sintesi proteica, reazioni enzimatiche extracellulari e secrezione endocrina. [2]

1.2.1 ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-TIROIDE

L'attività della tiroide è regolata dall'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. I neuroni ipotalamici secernono TRH, che stimola le cellule tireotrope dell'adenoipofisi a produrre e rilasciare TSH. Il TSH raggiunge la tiroide attraverso il circolo e si lega al recettore espresso sulla membrana basolaterale dei tireociti, attivando vie intracellulari che aumentano sintesi, secrezione e crescita del parenchima. [3]

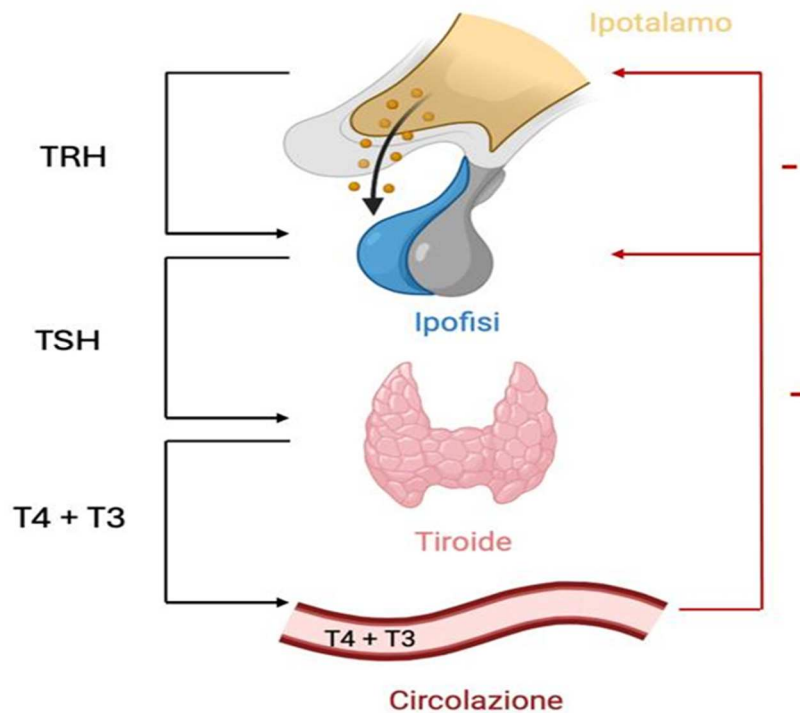


Figura 4. Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Il recettore del TSH è accoppiato a proteine G e attiva prevalentemente l'adenilato ciclasi, con aumento di cAMP. Può inoltre stimolare la fosfolipasi C, con incremento di IP3 e calcio intracellulare. Attraverso questi segnali, il TSH stimola captazione dello ioduro, sintesi della tireoglobulina, espressione della perossidasi tiroidea, endocitosi della colloide, proteolisi e secrezione di T3 e T4. [3]

Il TSH esercita anche un effetto trofico sulla ghiandola, aumentando vascolarizzazione, ipertrofia e iperplasia dei tireociti. Questo spiega la comparsa di gozzo in condizioni di stimolazione cronica, come nella carenza iodica o in alcune forme di autoimmunità tiroidea. La regolazione della secrezione tireotropica dipende dal bilanciamento tra stimolo da TRH e feedback negativo esercitato dagli ormoni tiroidei, soprattutto dalla T3 a livello ipofisario. [3]

Il feedback negativo mantiene la concentrazione degli ormoni tiroidei entro limiti fisiologici. Quando T3 e T4 aumentano, la secrezione di TRH e TSH diminuisce; quando

gli ormoni tiroidei si riducono, viene meno l'inibizione centrale e il TSH aumenta. La misura del TSH sierico è quindi uno dei principali indicatori funzionali dell'asse, particolarmente sensibile nelle disfunzioni tiroidee primitive. [2]

La secrezione di TSH è ulteriormente modulata da fattori neuroendocrini, tra cui somatostatina e dopamina, che esercitano un'azione inibitoria. Questa integrazione consente alla funzione tiroidea di adattarsi a condizioni metaboliche, nutrizionali e sistemiche diverse, come digiuno, malattie acute, stress e variazioni dell'apporto iodico. [3]

1.2.2 IODIO E FABBISOGNO IODICO

Lo iodio è un micronutriente essenziale per la biosintesi degli ormoni tiroidei, poiché T3 e T4 sono molecole iodate. Nell'adulto il fabbisogno minimo giornaliero è di circa 150 microgrammi, con aumento durante gravidanza e allattamento. Lo iodio introdotto con la dieta viene assorbito rapidamente a livello gastrointestinale e si aggiunge alla quota recuperata dal catabolismo degli ormoni tiroidei. [3]

La carenza iodica determina ridotta sintesi ormonale, aumento compensatorio del TSH e stimolazione trofica della ghiandola, con possibile sviluppo di gozzo. Nei feti e nei bambini, la carenza di ormoni tiroidei ha conseguenze particolarmente gravi sullo sviluppo neurologico e sulla crescita, poiché gli ormoni tiroidei sono indispensabili per la maturazione del sistema nervoso centrale e dello scheletro. [2]

Anche l'eccesso di iodio può influenzare la biosintesi ormonale. Dosi elevate di iodio, soprattutto se somministrate per breve periodo, possono inibire la sintesi di ormoni tiroidei attraverso l'effetto Wolff-Chaikoff, che comprende riduzione dell'espressione e dell'attività del trasportatore sodio-ioduro e modulazione delle reazioni catalizzate dalla perossidasi tiroidea. [3]

La capacità della tiroide di concentrare ioduro è alla base sia della fisiologia ghiandolare sia di numerose applicazioni cliniche. Le indagini scintigrafiche sfruttano la captazione di isotopi radioattivi, mentre la terapia radiometabolica con iodio-131 si basa sulla stessa proprietà biologica dei tireociti e delle cellule tumorali differenziate che conservano il trasportatore sodio-ioduro. [2]

1.2.3 BIOSINTESI DEGLI ORMONI TIROIDEI

La biosintesi degli ormoni tiroidei è un processo complesso che avviene sia all'interno della cellula follicolare sia nel lume del follicolo. I passaggi principali comprendono il trasporto attivo dello ioduro nella cellula, il trasferimento verso il lume follicolare, l'ossidazione dello ioduro, l'organizzazione sui residui tirosinici della tireoglobulina, l'accoppiamento delle iodotirosine e la successiva endocitosi e proteolisi della tireoglobulina iodurata (figura 5). [3]

Il primo passaggio è la captazione dello ioduro dal sangue attraverso il trasportatore sodio-ioduro, o NIS, situato sulla membrana basolaterale del tireocita. Il gradiente di sodio necessario a questo trasporto è mantenuto dalla pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasi}$. Il TSH aumenta l'espressione e l'attività del NIS, mentre concentrazioni elevate di ioduro possono ridurne l'espressione come meccanismo di autoregolazione. [2]

Dopo l'ingresso nel citoplasma, lo ioduro attraversa la membrana apicale per raggiungere la colloide. Tra i trasportatori apicali è rilevante la pendrina, proteina sodio-indipendente appartenente alla famiglia dei trasportatori del solfato. Mutazioni della pendrina sono associate alla sindrome di Pendred, caratterizzata da gozzo, ipotiroidismo e sordità neurosensoriale. [3]

Nel lume follicolare, lo ioduro viene ossidato a iodio molecolare dalla perossidasi tiroidea, o TPO, in presenza di perossido di idrogeno. La produzione di H_2O_2 dipende da ossidasi NADPH-dipendenti, tra cui DUOX1 e DUOX2, localizzate nella membrana apicale e regolate dal TSH. Questa fase è essenziale perché solo lo iodio ossidato può essere incorporato nella tireoglobulina. [3]

L'organizzazione consiste nell'incorporazione dello iodio nei residui tirosinici della tireoglobulina, con formazione di monoiodotirosina, o MIT, e diiodotirosina, o DIT. La stessa TPO catalizza poi le reazioni di accoppiamento: due residui di DIT formano T4, mentre l'unione di MIT e DIT forma T3. La maggior parte del prodotto ormonale tiroideo è T4, mentre T3 rappresenta una quota minore ma biologicamente più potente. [3]

Quando la tiroide è stimolata dal TSH, la tireoglobulina iodurata viene endocitata dalla cellula follicolare sotto forma di gocce di colloide. Queste si fondono con lisosomi, formando fagolisosomi nei quali proteasi acide e peptidasi liberano T3, T4, MIT, DIT e

aminoacidi. T3 e T4 vengono trasportati attraverso la membrana basale e rilasciati nel sangue, mentre MIT e DIT sono deiodate e lo iodio viene riciclato. [1]

Il riciclo intratiroideo dello iodio è un meccanismo di efficienza metabolica. Le iodotirosine non secrete vengono deiodate da enzimi specifici e lo ioduro liberato può essere riutilizzato per nuove reazioni di organizzazione. In condizioni di carenza iodica o di iperattività tiroidea, la ghiandola tende ad aumentare la produzione relativa di T3, più efficace dal punto di vista biologico, rispetto alla T4. [2]

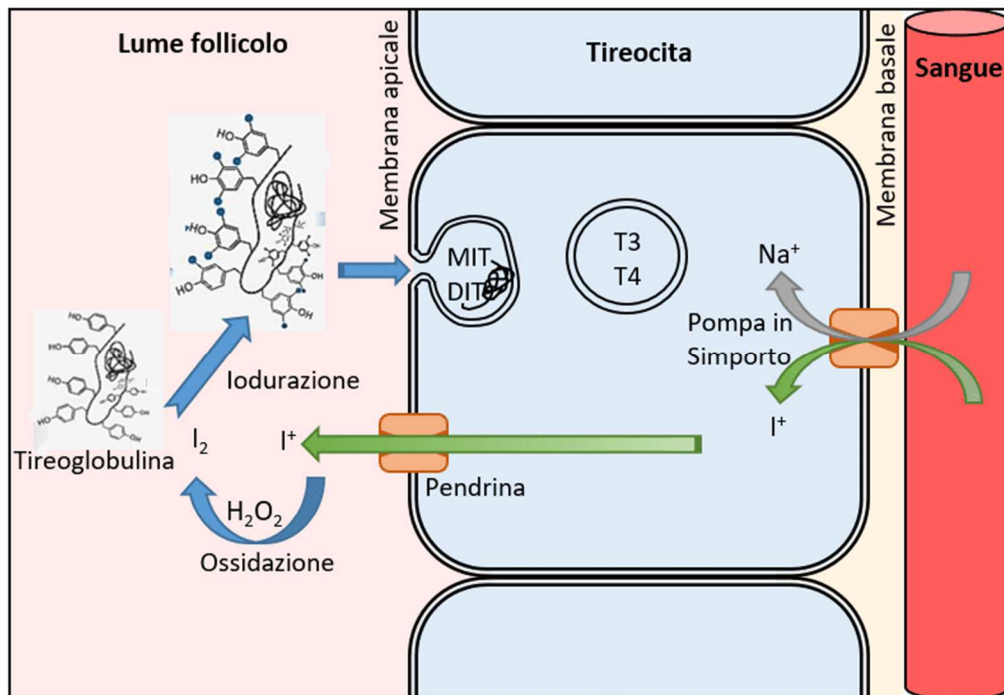


Figura 5. Rappresentazione schematica di un tireocita e degli step della sintesi degli ormoni tiroidei

1.2.4 TRASPORTO PLASMATICO E METABOLISMO PERIFERICO

Dopo la secrezione, T3 e T4 circolano nel sangue in gran parte legati a proteine plasmatiche. La più importante è la thyroxine-binding globulin, o TBG, sintetizzata dal fegato; contribuiscono anche transtiretina e albumina. La quota libera è piccola ma biologicamente attiva, in equilibrio dinamico con la frazione legata. [2]

Il legame alle proteine plasmatiche svolge una funzione di deposito e stabilizzazione. Quando la concentrazione di ormone libero diminuisce, una quota di ormone legato si dissocia dalle proteine; quando la quota libera aumenta, l'eccesso viene nuovamente

legato. Questo meccanismo mantiene relativamente stabile la disponibilità tissutale degli ormoni tiroidei. [1]

La T4 rappresenta il principale prodotto secretorio della tiroide, ma la T3 è il ligando più attivo per i recettori nucleari. Una parte significativa della T4 viene convertita in T3 nei tessuti periferici tramite deiodinasi. Le deiodinasi regolano quindi la disponibilità locale di ormone attivo e permettono ai tessuti di modulare la risposta agli ormoni tiroidei in base alle esigenze metaboliche. [3]

Le deiodinasi possono anche inattivare gli ormoni tiroidei. La conversione della T4 in reverse T3, o rT3, produce una molecola inattiva, mentre ulteriori deiodinazioni contribuiscono al catabolismo delle iodotironine. Questo sistema consente di separare la secrezione tiroidea dalla disponibilità intracellulare dell'ormone attivo. [3]

La tiroglobulina può essere presente in piccola quota nel sangue anche in condizioni fisiologiche, ma aumenta in diverse patologie tiroidee. Nei carcinomi differenziati, dopo tiroidectomia e terapia ablativa, il dosaggio della tiroglobulina diventa un importante marker di persistenza o recidiva di tessuto tiroideo neoplastico o residuo. [2]

1.2.5 RECETTORI E MECCANISMI D'AZIONE

Gli ormoni tiroidei sono liposolubili e attraversano le membrane cellulari tramite trasportatori specifici. L'azione classica è mediata da recettori nucleari per gli ormoni tiroidei, indicati come TR, che appartengono alla superfamiglia dei recettori nucleari. Il recettore presenta maggiore affinità per T3 rispetto a T4, motivo per cui la conversione periferica della T4 in T3 è essenziale per l'effetto biologico. [3]

Il complesso T3-recettore si lega a specifiche sequenze del DNA, denominate thyroid hormone response elements, o TRE, modulando la trascrizione di geni bersaglio. A seconda del tessuto e del contesto cellulare, l'azione può tradursi in aumento o riduzione della sintesi di proteine coinvolte in metabolismo, trasporto ionico, crescita, differenziazione e funzione contrattile. [3]

Esistono diversi tipi e isoforme di recettori tiroidei, tra cui TR alfa e TR beta, con distribuzione tissutale variabile. Questa diversità contribuisce a spiegare la specificità degli effetti degli ormoni tiroidei nei diversi organi, per esempio a livello cardiaco, neurologico, epatico e scheletrico. [3]

Accanto agli effetti genomici, sono descritti anche effetti non genomici degli ormoni tiroidei, mediati da interazioni con proteine di membrana o citosoliche e dall'attivazione di vie intracellulari come PI3K, PKA e chinasi serina-treonina. Questi meccanismi possono modificare rapidamente la funzione di trasportatori di membrana e processi cellulari, senza richiedere necessariamente nuova sintesi proteica. [3]

1.2.6 EFFETTI METABOLICI E TERMOGENESI

Gli ormoni tiroidei aumentano il metabolismo basale e il consumo di ossigeno in molti tessuti. Stimolano sia la sintesi sia la degradazione di proteine, lipidi e carboidrati, determinando un incremento del turnover metabolico complessivo. L'aumento del dispendio energetico comporta maggiore consumo di ATP e di ossigeno e contribuisce alla produzione di calore. [3]

Uno degli effetti più rilevanti è la stimolazione della Na⁺/K⁺-ATPasi, che consuma ATP per mantenere i gradienti ionici cellulari. L'aumento dell'attività di questa pompa contribuisce al consumo di ossigeno e alla termogenesi. Gli ormoni tiroidei favoriscono anche l'espressione di proteine disaccoppianti mitocondriali, che dissipano il gradiente protonico sotto forma di calore. [3]

Sul metabolismo glucidico, gli ormoni tiroidei aumentano assorbimento intestinale del glucosio, glicolisi e gluconeogenesi. Sul metabolismo lipidico, stimolano la lipolisi e favoriscono l'utilizzo degli acidi grassi, mentre sul metabolismo proteico aumentano il turnover e, in eccesso, possono favorire catabolismo muscolare. Questi effetti spiegano il dimagrimento, l'intolleranza al caldo e la debolezza muscolare osservabili nell'ipertiroidismo. [3]

In condizioni di ipotiroidismo, la riduzione del metabolismo basale determina aumento di peso, intolleranza al freddo, rallentamento psicomotorio e riduzione della produzione di calore. In condizioni di ipertiroidismo, al contrario, l'aumento del metabolismo si associa a calo ponderale, cute calda e sudata, iperfagia, diarrea e aumento della richiesta cardiovascolare e respiratoria. [3]

1.2.7 CRESCITA, MATURAZIONE TISSUTALE E SISTEMA NERVOSO

Gli ormoni tiroidei sono indispensabili per la crescita e la maturazione dei tessuti, soprattutto durante la vita fetale e l'infanzia. Agiscono in sinergia con ormone della

crescita e fattori di crescita insulino-simili, favorendo ossificazione, accrescimento lineare delle ossa e maturazione delle epifisi. Sono inoltre coinvolti nello sviluppo di denti, unghie e capelli. [3]

Nel sistema nervoso centrale, un adeguato apporto di iodio e di ormoni tiroidei è necessario per sinaptogenesi, mielinizzazione e sviluppo delle cortecce cerebrale e cerebellare. La carenza ormonale in epoca prenatale o nei primi anni di vita può provocare danni neurologici irreversibili, con ritardo mentale e alterazioni della crescita. [3]

Le conseguenze dell'ipotiroidismo congenito o grave carenza iodica sono particolarmente importanti in medicina preventiva. Lo screening neonatale e la profilassi iodica sono strumenti essenziali per prevenire deficit cognitivi e alterazioni dello sviluppo. Nell'adulto, invece, l'ipotiroidismo si manifesta soprattutto con rallentamento mentale, difficoltà di concentrazione, letargia e, nei casi più gravi, alterazioni motorie e sensoriali. [3]

A livello dei tessuti sottocutanei, gli ormoni tiroidei influenzano il metabolismo dei mucopolisaccaridi. Nelle forme di ipotiroidismo severo, l'accumulo di sostanze idrofile nel derma può determinare mixedema, con cute ispessita, tumefazione e rigidità. Questo reperto esprime la natura sistemica dell'azione tiroidea e la sua capacità di modulare il metabolismo della matrice extracellulare. [1]

1.2.8 APPARATO CARDIOVASCOLARE E RESPIRATORIO

Il cuore è uno dei principali organi bersaglio degli ormoni tiroidei. T3 aumenta l'espressione dei recettori beta-adrenergici, della catena pesante della miosina, della SERCA e della Na⁺/K⁺-ATPasi, favorendo un effetto inotropo e cronotropo positivo. Di conseguenza, aumentano frequenza cardiaca, forza di contrazione e gittata cardiaca. [3]

Gli ormoni tiroidei sono inoltre sinergici con le catecolamine, motivo per cui l'ipertiroidismo può associarsi a tachicardia, palpitazioni, aumento della pressione differenziale e, nei soggetti predisposti, aritmie. La vasodilatazione periferica e muscolare riduce le resistenze vascolari sistemiche, mentre l'aumento della gittata cardiaca sostiene il maggiore fabbisogno metabolico dei tessuti. [3]

Sul versante respiratorio, l'aumento del metabolismo determina maggiore produzione di anidride carbonica e maggiore consumo di ossigeno. In risposta, aumentano ritmo

respiratorio e ventilazione alveolare. Nell'ipertiroidismo severo può comparire dispnea, sia per la maggiore richiesta ventilatoria sia per eventuale compressione meccanica dovuta a gozzo voluminoso. [3]

Nell'ipotiroidismo, al contrario, la riduzione della frequenza cardiaca, della gittata e della ventilazione contribuisce a un quadro di rallentamento funzionale generalizzato. Nei casi avanzati possono comparire bradicardia, ridotta tolleranza allo sforzo, ipoventilazione e versamento pericardico, manifestazioni coerenti con la riduzione globale del metabolismo. [3]

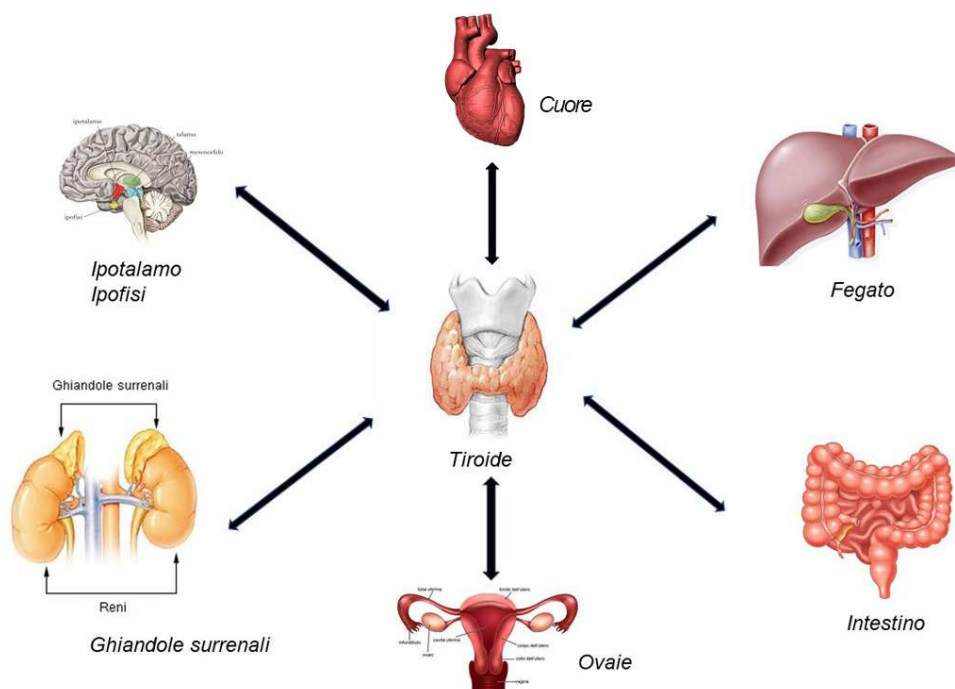


Figura 6. *Principali organi bersaglio degli ormoni tiroidei*

1.2.9 FISILOGIA INTEGRATA E CONDIZIONI DI DISFUNZIONE

L'ipertiroidismo è caratterizzato da aumento della concentrazione circolante di ormoni tiroidei. Una causa frequente è la malattia di Basedow-Graves, nella quale autoanticorpi diretti contro il recettore del TSH mimano l'azione del TSH, inducendo aumento di T3 e T4, iperplasia e ipertrofia ghiandolare. Il feedback negativo riduce il TSH ipofisario, che risulta tipicamente soppresso. [3]

Il quadro clinico dell'ipertiroidismo riflette l'eccesso di azione ormonale: aumento della produzione di calore, sudorazione, intolleranza al caldo, calo ponderale nonostante iperfagia, incremento della motilità intestinale, tachicardia, tremori, nervosismo, insonnia e instabilità emotiva. Nella malattia di Graves possono essere presenti gozzo diffuso ed esoftalmo, legato a fenomeni immunitari e infiammatori nei tessuti orbitari. [3]

Ipertiroidismo

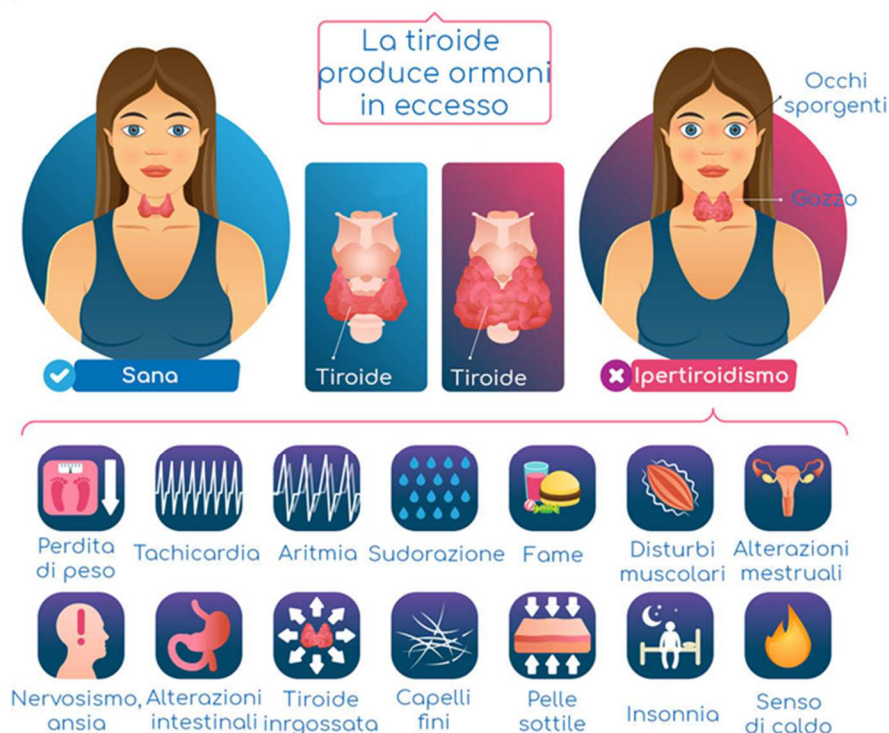


Figura 7. Sintomi e segni tipici di ipertiroidismo

L'ipotiroidismo primario deriva da ipofunzione della ghiandola tiroide, con riduzione di T3 e T4 e conseguente aumento compensatorio del TSH. Le cause includono carenza iodica, distruzione autoimmune del parenchima, esiti chirurgici o radiometabolici e difetti di biosintesi. L'ipotiroidismo secondario, invece, deriva da insufficiente stimolazione ipofisaria e si associa a TSH basso o inappropriatamente normale. [3]

La tiroidite di Hashimoto rappresenta una causa comune di ipotiroidismo primario nei paesi con adeguato apporto iodico. In questa condizione, autoanticorpi diretti contro tireoglobulina e perossidasi tiroidea contribuiscono alla distruzione del parenchima follicolare. Il danno cellulare può determinare liberazione di tireoglobulina nel sangue e progressiva riduzione della capacità secretoria. [3]

Le alterazioni funzionali della tiroide dimostrano come la ghiandola non possa essere considerata isolatamente. Essa partecipa a circuiti di regolazione centrale, dipende dall'apporto nutrizionale di iodio, interagisce con il sistema immunitario e produce effetti diffusi su metabolismo, apparato cardiovascolare, apparato respiratorio, sistema nervoso e crescita. [2]

1.2.10 RILEVANZA PER LA TERAPIA RADIOMETABOLICA

La fisiologia della captazione iodica costituisce il presupposto della terapia radiometabolica con iodio-131. Le cellule follicolari normali e molte cellule dei carcinomi tiroidei differenziati conservano, in misura variabile, l'espressione del NIS e la capacità di concentrare iodio. Dopo tiroidectomia, il radioiodio può essere utilizzato per ablare residui tiroidei, trattare malattia microscopica o localizzazioni metastatiche iodocaptanti. [2]

Il TSH aumenta l'espressione e l'attività del NIS e, quindi, la captazione dello iodio. Per questo motivo, prima della terapia radiometabolica, la stimolazione con TSH endogeno o ricombinante può migliorare l'accumulo di radioiodio nelle cellule bersaglio. Tale principio deriva direttamente dalla fisiologia tiroidea e collega il controllo endocrino dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide alle strategie terapeutiche oncologiche. [2]

La comprensione della fisiologia tiroidea è utile anche per interpretare gli effetti extratiroidei del radioiodio. Alcuni tessuti, come ghiandole salivari, mucosa gastrica e mammella, possono esprimere NIS e concentrare iodio in misura minore rispetto alla tiroide, pur non essendo in grado di organificarlo e immagazzinarlo come il follicolo tiroideo. Questa osservazione contribuisce a spiegare alcuni effetti collaterali della terapia con iodio radioattivo. [2]

Questi elementi sono rilevanti per interpretare l'impatto della terapia radiometabolica sulla funzione riproduttiva. La base biologica del trattamento risiede nella specificità tiroidea della captazione iodica. [2]

CAPITOLO 2: TUMORI DELLA TIROIDE

I tumori della tiroide costituiscono il gruppo più frequente di neoplasie endocrine e comprendono entità molto diverse per origine cellulare, comportamento biologico e risposta al trattamento. La maggior parte dei casi deriva dall'epitelio follicolare e appartiene ai carcinomi differenziati, nei quali rientrano soprattutto il carcinoma papillare e il carcinoma follicolare; più rari sono il carcinoma midollare, di origine parafollicolare, e il carcinoma anaplastico, caratterizzato da marcata aggressività clinica. [4]

Dal punto di vista clinico, il carcinoma tiroideo rappresenta un modello oncologico peculiare: la frequenza della diagnosi è aumentata in modo rilevante negli ultimi decenni, mentre la mortalità è rimasta relativamente bassa e molto meno variabile. Questo andamento rende necessario distinguere le forme a basso rischio, spesso indolenti, dalle forme aggressive che richiedono un trattamento tempestivo e multidisciplinare. [5]

La gestione moderna del paziente con tumore tiroideo si fonda sulla stratificazione del rischio, che integra dati clinici, ecografici, citologici, istologici, biochimici e, in casi selezionati, molecolari. Tale impostazione permette di evitare trattamenti eccessivi nei pazienti a prognosi favorevole e, al contrario, di riconoscere precocemente le neoplasie che necessitano di chirurgia più estesa, terapia radiometabolica, radioterapia esterna o terapie sistemiche. [6]

In questo contesto, il trattamento con iodio-131 assume un ruolo centrale perché sfrutta una proprietà fisiologica della cellula follicolare tiroidea: la captazione dello ioduro. La terapia radiometabolica non è indicata in tutti i tumori tiroidei, ma resta un presidio rilevante nel carcinoma differenziato quando il beneficio atteso giustifica l'esposizione alla radioattività e il tessuto neoplastico conserva sufficiente capacità di captare radioiodio. [7]

2.1 EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza del carcinoma tiroideo è aumentata in molti Paesi, soprattutto per l'incremento delle diagnosi di carcinoma papillare di piccole dimensioni. Una parte significativa di questo fenomeno è attribuita all'uso diffuso dell'ecografia del collo, della diagnostica per immagini eseguita per altri motivi e dell'agoaspirato su noduli sempre più

piccoli. Il dato epidemiologico deve quindi essere interpretato alla luce del concetto di sovradiagnosi, cioè identificazione di lesioni che, in assenza di accertamenti, probabilmente non avrebbero determinato conseguenze cliniche durante la vita del paziente. [5]

La malattia presenta una netta predominanza nel sesso femminile, soprattutto nelle forme differenziate e nelle fasce di età giovane-adulta. Tuttavia, il sesso maschile, l'età avanzata, le dimensioni tumorali maggiori, l'estensione extratiroidea, la presenza di metastasi a distanza e alcuni istotipi aggressivi si associano a prognosi meno favorevole. Questi elementi epidemiologici hanno una ricaduta pratica perché contribuiscono alla valutazione iniziale del rischio. [5]

La mortalità per carcinoma tiroideo è bassa rispetto all'incidenza, ma non è trascurabile nelle forme scarsamente differenziate, anaplastiche o metastatiche. La discrepanza tra aumento delle diagnosi e stabilità relativa della mortalità suggerisce che molte nuove diagnosi riguardino tumori a basso rischio, mentre una quota più limitata di pazienti continua a presentare malattia clinicamente rilevante. [5]

I principali fattori di rischio riconosciuti comprendono l'esposizione a radiazioni ionizzanti, soprattutto in età pediatrica, la familiarità, alcune sindromi genetiche e, per specifiche forme tumorali, alterazioni molecolari ereditarie. Nel carcinoma midollare, la presenza di mutazioni germinali del proto-oncogene RET identifica forme ereditarie associate alle sindromi MEN2 e impone un approccio diagnostico e familiare dedicato. [8]

La lettura epidemiologica dei tumori tiroidei ha quindi una funzione clinica concreta: non serve soltanto a descrivere la frequenza della malattia, ma orienta la scelta tra sorveglianza, chirurgia, terapia adiuvante e follow-up. Nei pazienti a basso rischio, l'obiettivo è limitare il sovratrattamento; nei pazienti con fattori prognostici sfavorevoli, l'obiettivo è intensificare precocemente la gestione terapeutica. [6]

2.2 CLASSIFICAZIONE

La classificazione WHO 2022 ha aggiornato in modo significativo l'inquadramento delle neoplasie tiroidee, valorizzando non solo la morfologia istologica, ma anche l'origine cellulare, il grado di differenziazione e il comportamento biologico. La classificazione

distingue tumori derivati dalle cellule follicolari, tumori derivati dalle cellule C parafollicolari, neoplasie ad alto grado e forme rare, offrendo una cornice utile per collegare diagnosi istologica, prognosi e trattamento. [4]

Tra le neoplasie di origine follicolare, il carcinoma papillare rappresenta l'istotipo più frequente. È caratterizzato da specifiche alterazioni nucleari e da una tendenza alla diffusione linfatica cervicale. Pur avendo in molti casi prognosi eccellente, comprende varianti istologiche con comportamento più aggressivo; per questo motivo la semplice diagnosi di carcinoma papillare non è sufficiente, ma deve essere integrata con dimensioni, invasività, stato linfonodale e varianti morfologiche. [4]

Il carcinoma follicolare si distingue dal carcinoma papillare per criteri morfologici e modalità di diffusione. La diagnosi si basa sull'evidenza di invasione capsulare e/o vascolare, motivo per cui l'agoaspirato non è sempre in grado di distinguere con certezza un adenoma follicolare da un carcinoma follicolare. La diffusione ematogena, soprattutto a polmone e osso, assume maggiore importanza rispetto alla diffusione linfonodale. [4]

Il carcinoma oncocitario, precedentemente spesso ricondotto al carcinoma a cellule di Hürthle, viene considerato un'entità distinta. Questa separazione ha rilevanza pratica perché tali tumori possono mostrare comportamento clinico differente, maggiore tendenza alla multifocalità o alla recidiva e, in alcuni casi, minore avidità per lo iodio radioattivo rispetto ad altri carcinomi differenziati. [4]

Il carcinoma poco differenziato rappresenta una categoria intermedia tra carcinoma differenziato e carcinoma anaplastico. La perdita parziale dei caratteri di differenziazione si associa a prognosi peggiore, maggiore rischio di metastasi e minore probabilità di risposta alla terapia radiometabolica. Il riconoscimento di questa categoria è quindi essenziale per impostare correttamente chirurgia, terapia adiuvante e sorveglianza. [4]

Il carcinoma midollare origina dalle cellule C parafollicolari e si caratterizza per la produzione di calcitonina. Non derivando dall'epitelio follicolare, non capta iodio in modo clinicamente utile e non è candidato alla terapia con iodio-131. La classificazione di questa neoplasia è strettamente legata alla distinzione tra forme sporadiche e forme ereditarie, nelle quali il test genetico per RET ha implicazioni per il paziente e per i familiari. [8]

Il carcinoma anaplastico è una neoplasia indifferenziata ad altissima aggressività. Si manifesta spesso con massa cervicale rapidamente evolutiva, infiltrazione locale e metastasi precoci. La sua classificazione separata è fondamentale perché l'approccio clinico è radicalmente diverso da quello dei carcinomi differenziati: la priorità è la gestione rapida delle vie aeree, la conferma istologica, la stadiazione urgente e l'avvio di una strategia multimodale. [9]

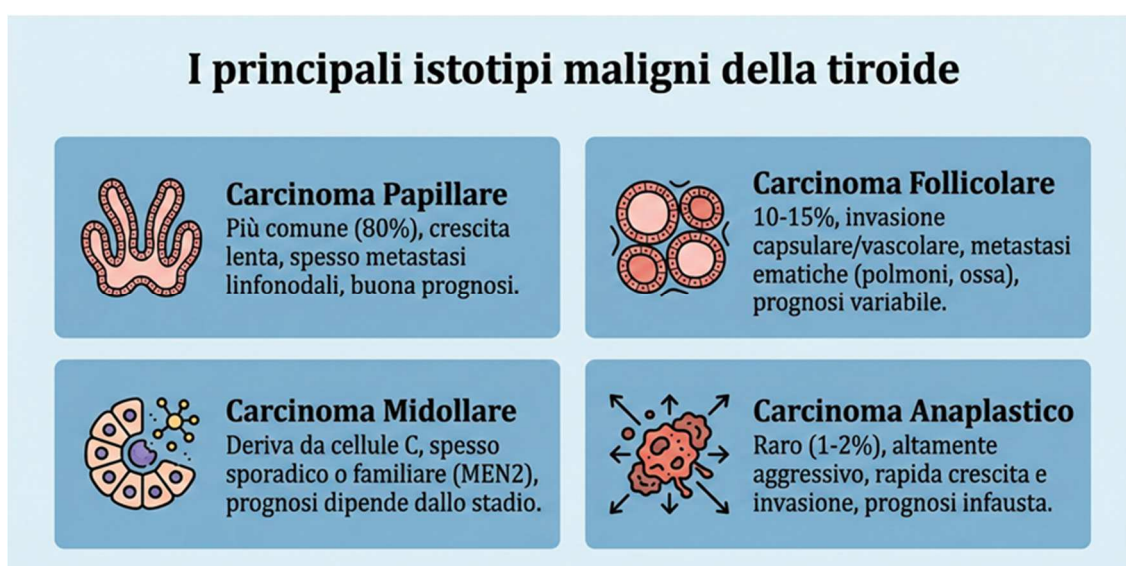


Figura 8. Principali tumori della tiroide

2.3 CLINICA

La maggior parte dei carcinomi tiroidei differenziati si presenta come nodulo tiroideo asintomatico, palpabile o rilevato incidentalmente durante un'ecografia o un esame radiologico del collo. La clinica iniziale può essere povera, e proprio per questo la valutazione del nodulo richiede un approccio sistematico che integri anamnesi, fattori di rischio, esame obiettivo e caratteristiche ecografiche. [10]

I segni clinici di sospetto comprendono crescita rapida del nodulo, consistenza dura, fissità ai piani profondi, linfadenopatie laterocervicali, disfonia, disfagia, dispnea o dolore cervicale persistente. La presenza di sintomi compressivi o alterazioni della voce

deve orientare verso una valutazione più urgente, poiché può indicare invasione locale o interessamento del nervo laringeo ricorrente. [10]

Nel carcinoma papillare, la presenza di metastasi linfonodali cervicali è relativamente frequente e può essere osservata anche in tumori primitivi di piccole dimensioni. Ciò non implica necessariamente una prognosi infausta, ma modifica la stadiazione, il rischio di recidiva locoregionale e la pianificazione del trattamento chirurgico e del follow-up. [6]

Il carcinoma follicolare può presentarsi come nodulo solitario e, rispetto al carcinoma papillare, tende più spesso alla diffusione ematogena. Le metastasi a distanza possono interessare polmone e scheletro; in alcuni casi, la diagnosi può emergere in seguito alla valutazione di una lesione metastatica piuttosto che per sintomi primitivi cervicali evidenti. [4]

Il carcinoma midollare può manifestarsi come nodulo tiroideo associato a valori elevati di calcitonina e antigene carcinoembrionario. In alcune forme avanzate possono comparire sintomi legati alla secrezione di peptidi bioattivi, come diarrea o flushing; nelle forme ereditarie, la storia familiare e la presenza di altre manifestazioni endocrine indirizzano verso le sindromi MEN2. [8]

Il carcinoma anaplastico ha una presentazione clinica spesso drammatica, con massa cervicale rapidamente progressiva, dolore, disfagia, dispnea, raucedine e possibile stridore. La rapidità di crescita e l'invasione delle strutture circostanti rendono questa neoplasia un'urgenza oncologica, nella quale la valutazione delle vie aeree deve precedere ogni programma terapeutico complesso. [9]

La clinica dei tumori tiroidei, nel suo insieme, è quindi estremamente variabile: da microcarcinomi scoperti incidentalmente a forme localmente avanzate o metastatiche. Questa eterogeneità giustifica un percorso diagnostico-terapeutico personalizzato, nel quale il dato clinico non viene considerato isolatamente, ma integrato con ecografia, citologia, istologia e marcatori biochimici. [6]

2.4 DIAGNOSI

La diagnosi dei tumori tiroidei inizia dalla valutazione del nodulo. Il dosaggio del TSH è raccomandato nella fase iniziale perché un TSH ridotto suggerisce la possibilità di un nodulo autonomamente funzionante, per il quale può essere indicata una scintigrafia. Nei

noduli non iperfunzionanti, la stratificazione del rischio si basa soprattutto sull'ecografia e sull'eventuale agoaspirato. [10]

L'ecografia tiroidea è l'esame di riferimento per definire dimensioni, composizione, ecogenicità, margini, microcalcificazioni, forma, estensione extratiroidea e stato dei linfonodi cervicali. I sistemi di classificazione ecografica permettono di stimare il rischio di malignità e di stabilire quali noduli debbano essere sottoposti ad agoaspirato, riducendo procedure inutili nei noduli a basso rischio. [10]

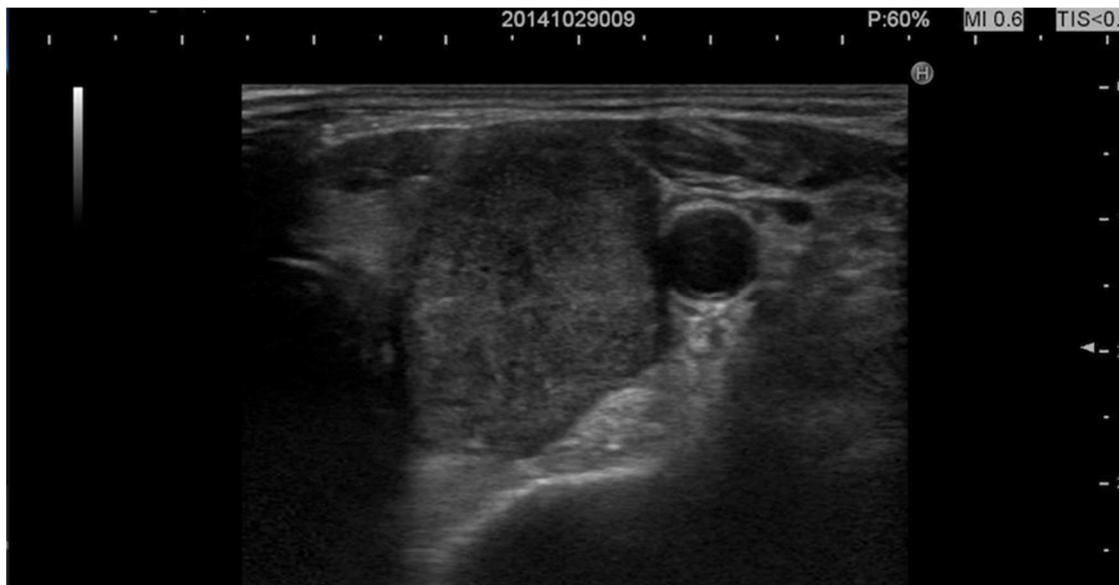


Figura 9. *Nodulo tiroideo maligno (carcinoma papillare)*

L'agoaspirato con ago sottile rappresenta il principale strumento diagnostico per distinguere noduli benigni e sospetti. Il risultato citologico deve essere interpretato insieme al quadro ecografico e clinico: una citologia benigna in un nodulo a basso rischio può consentire follow-up, mentre una citologia sospetta o maligna indirizza verso chirurgia o ulteriori accertamenti. [10]

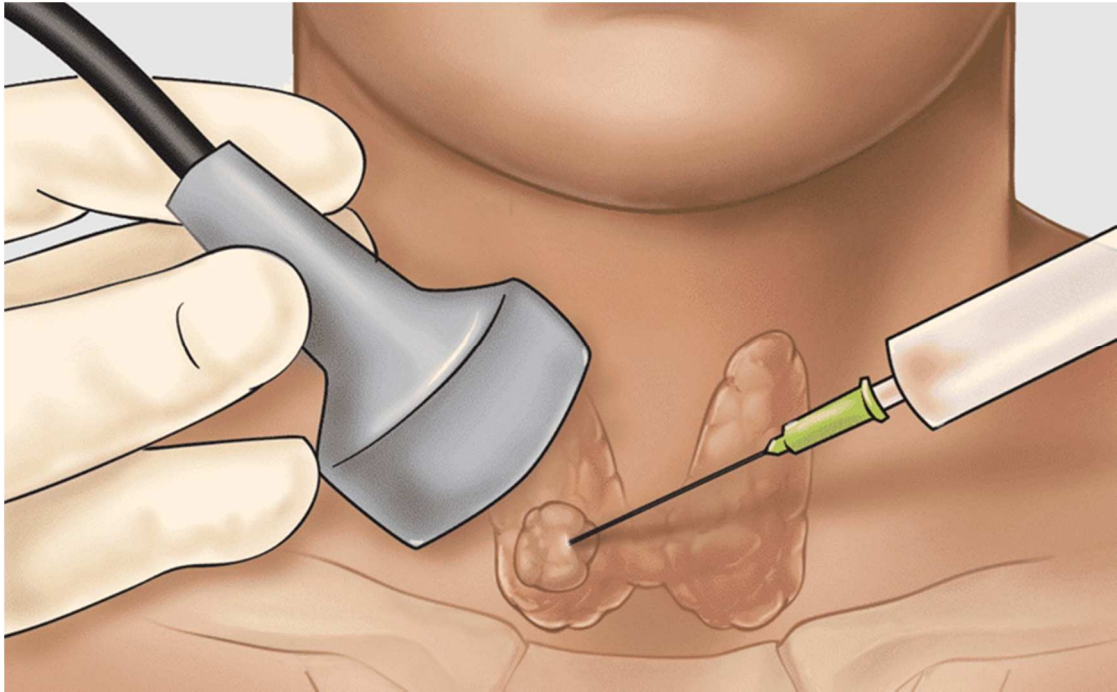


Figura 10. Agoaspirato sotto guida ecografica

Nei carcinomi differenziati, la diagnosi definitiva e la classificazione istologica dipendono dall'esame anatomico-patologico del pezzo chirurgico. L'istologia documenta parametri fondamentali come dimensioni, multifocalità, invasione capsulare o vascolare, estensione extratiroidea, margini chirurgici e metastasi linfonodali; tali elementi condizionano la stratificazione del rischio post-operatorio. [6]

La tireoglobulina è un marcatore utile nel follow-up dei carcinomi differenziati dopo tiroidectomia totale e, quando indicato, dopo terapia radiometabolica. La sua interpretazione richiede il dosaggio contestuale degli anticorpi anti-tireoglobulina, poiché questi possono interferire con la misurazione e rendere più complessa la valutazione della persistenza o recidiva di malattia. [6]

Nel carcinoma midollare, calcitonina e antigene carcinoembrionario hanno un ruolo centrale sia nella diagnosi sia nel follow-up. La diagnosi di carcinoma midollare impone inoltre la valutazione genetica del gene RET, poiché l'identificazione di una forma ereditaria modifica la gestione del paziente e consente lo screening dei familiari a rischio. [8]

La diagnostica molecolare è particolarmente rilevante nei noduli citologicamente indeterminati e nelle forme avanzate. Nei carcinomi differenziati può contribuire alla valutazione del rischio e alla scelta terapeutica; nel carcinoma anaplastico, la ricerca rapida di alterazioni potenzialmente trattabili è parte integrante della gestione perché può aprire la strada a terapie mirate. [9]

Dopo il trattamento iniziale, il follow-up dei carcinomi differenziati si basa su ecografia cervicale, tireoglobulina, anticorpi anti-tireoglobulina e, in casi selezionati, imaging funzionale. La valutazione dinamica della risposta permette di distinguere risposta eccellente, risposta indeterminata, risposta biochimica incompleta e risposta strutturale incompleta, modulando l'intensità della sorveglianza. [6]

2.5 TRATTAMENTO

Il trattamento dei tumori tiroidei dipende dall'istotipo, dall'estensione della malattia, dal rischio di recidiva e dalle condizioni generali del paziente. Nei carcinomi differenziati, le opzioni principali comprendono chirurgia, terapia con levotiroxina, terapia radiometabolica con iodio-131 nei casi selezionati e follow-up basato sulla risposta al trattamento. [6]

La chirurgia rappresenta il cardine terapeutico iniziale della maggior parte dei tumori tiroidei. L'estensione dell'intervento varia dalla lobectomia alla tiroidectomia totale in base a dimensioni, multifocalità, estensione extratiroidea, interessamento linfonodale e rischio complessivo. La dissezione linfonodale terapeutica è indicata quando vi sono metastasi clinicamente evidenti, mentre quella profilattica deve essere valutata con maggiore selettività. [6]

La levotiroxina ha un duplice ruolo: sostituisce la funzione tiroidea dopo tiroidectomia e consente, in specifici pazienti, la soppressione del TSH. Il grado di soppressione deve essere adattato al rischio oncologico e alla risposta alla terapia, evitando un eccesso di trattamento nei pazienti a basso rischio per ridurre complicanze cardiovascolari e ossee. [6]

2.5.1 TERAPIA RADIOMETABOLICA CON IODIO-131

La terapia radiometabolica con iodio-131 si basa sulla capacità delle cellule tiroidee follicolari e di molti carcinomi differenziati di captare ioduro attraverso il trasportatore

NIS. Dopo l'ingresso nella cellula, lo iodio-131 emette particelle beta, responsabili dell'effetto citotossico locale, e radiazioni gamma, utili per l'imaging post-terapeutico. [7]

Il razionale terapeutico presuppone che la neoplasia conservi una sufficiente differenziazione tiroidea. I carcinomi papillari e follicolari ben differenziati possono mantenere avidità per il radioiodio, mentre il carcinoma midollare e il carcinoma anaplastico non sono candidabili a questo trattamento perché hanno origine biologica o grado di differenziazione incompatibili con una captazione clinicamente utile. [7]

La stimolazione del TSH aumenta la captazione del radioiodio da parte del tessuto tiroideo residuo o neoplastico. Questa stimolazione può essere ottenuta attraverso sospensione temporanea della levotiroxina, con conseguente ipotiroidismo, oppure mediante somministrazione di TSH ricombinante, scelta che può ridurre i sintomi da ipotiroidismo e facilitare la gestione di specifiche categorie di pazienti. [7]

2.5.2 INDICAZIONI CLINICHE DEL RADIOIODIO

Le indicazioni al radioiodio post-chirurgico devono essere distinte in ablazione del residuo tiroideo normale, terapia adiuvante su possibile malattia microscopica e trattamento di malattia nota persistente o metastatica. Questa distinzione è importante perché cambia il beneficio atteso, l'attività somministrata e il rapporto tra efficacia e tossicità. [7]

Nei pazienti a basso rischio, soprattutto con tumori intratiroidei piccoli, completamente resecati e senza caratteristiche istologiche aggressive, il radioiodio non deve essere considerato automatico. L'approccio attuale tende a selezionare i pazienti nei quali il beneficio è realistico, evitando esposizione non necessaria a radioattività e riducendo il rischio di effetti indesiderati. [7]

Nei pazienti a rischio intermedio, la decisione deve essere individualizzata. La presenza di estensione extratiroidea microscopica, metastasi linfonodali significative, istologia aggressiva, invasione vascolare o tireoglobulina post-operatoria non rassicurante può orientare verso la terapia, ma la scelta deve essere integrata con qualità della chirurgia, imaging e preferenze del paziente. [7]

Nei pazienti ad alto rischio, con malattia macroscopica residua, metastasi a distanza, estensione extratiroidea importante o alto rischio di mortalità specifica, la terapia radiometabolica mantiene un ruolo rilevante. In questi casi l'obiettivo non è soltanto ablativo, ma terapeutico, con intento di trattare malattia residua o metastatica. [7]

2.5.3 ATTIVITÀ SOMMINISTRATE, PREPARAZIONE E SICUREZZA

Le attività di iodio-131 variano in base all'obiettivo clinico. Nei pazienti selezionati a basso rischio possono essere utilizzate attività relativamente basse per l'ablazione del residuo, mentre attività più elevate sono riservate a terapia adiuvante o trattamento di malattia persistente/metastatica. La scelta deve tenere conto di rischio, volume di tessuto residuo, captazione, età, funzione renale e trattamenti precedenti. [7]

La preparazione può includere una dieta a basso contenuto di iodio per ridurre la competizione con lo iodio stabile e migliorare l'efficienza della captazione. È inoltre necessario valutare farmaci o mezzi di contrasto iodati recenti, perché un carico iodico può ridurre l'efficacia del trattamento radiometabolico. [7]

La somministrazione di iodio-131 richiede norme di radioprotezione per limitare l'esposizione di familiari, operatori sanitari e popolazione. Le raccomandazioni riguardano idratazione, igiene personale, distanza da conviventi e bambini, eventuale isolamento temporaneo e rispetto della normativa locale in base all'attività somministrata. [7]

2.5.4 EFFETTI INDESIDERATI E FOLLOW-UP DOPO RADIOIODIO

Gli effetti indesiderati acuti della terapia con iodio-131 comprendono nausea, dolore o tensione cervicale quando è presente residuo tiroideo, alterazioni transitorie del gusto, sialoadenite e xerostomia. Questi eventi dipendono anche dalla captazione del radioiodio in tessuti non tiroidei, in particolare ghiandole salivari e mucosa gastrica. [7]

Tra gli effetti tardivi si considerano xerostomia persistente, disturbi lacrimali, alterazioni dentarie secondarie a iposalivazione, possibile riduzione della riserva midollare e, con attività cumulative elevate, piccolo incremento del rischio di seconde neoplasie. Resta ancora da indagare gli effetti sulla fertilità: mentre sembrano rilevanti gli effetti dannosi sulla fertilità femminile, gli effetti su quella maschile necessitano di ulteriori studi e approfondimenti. Tali aspetti sono particolarmente importanti nei pazienti giovani e nei

pazienti a basso rischio, nei quali il beneficio oncologico deve essere chiaramente superiore al rischio atteso. [7]

Il follow-up dopo radioiodio integra scintigrafia post-terapeutica, tireoglobulina, anticorpi anti-tireoglobulina ed ecografia cervicale. La scintigrafia post-terapeutica può documentare captazione nel letto tiroideo, nei linfonodi o in sedi metastatiche e contribuisce a completare la stadiazione funzionale dopo il trattamento. [7]

La risposta al trattamento deve essere rivalutata nel tempo. Una risposta eccellente consente di ridurre l'intensità del follow-up e la soppressione del TSH, mentre una risposta biochimica o strutturale incompleta richiede sorveglianza più stretta e valutazione di ulteriori opzioni terapeutiche. [6]

2.5.5 TRATTAMENTO DELLE FORME NON DIFFERENZIATE E AVANZATE

Il carcinoma midollare richiede un approccio distinto. La tiroidectomia totale con dissezione linfonodale appropriata rappresenta il trattamento iniziale nelle forme resecabili; calcitonina e antigene carcinoembrionario guidano il follow-up. Nelle forme ereditarie, il test RET consente di identificare i familiari a rischio e di programmare interventi preventivi o diagnosi precoce. [8]

Il carcinoma anaplastico richiede gestione immediata in centri esperti e approccio multidisciplinare. Le priorità sono protezione delle vie aeree, conferma istologica, stadiazione rapida e valutazione di resecabilità. Chirurgia, radioterapia esterna, chemioterapia e terapie mirate possono essere combinate in base a estensione locale, metastasi, performance status e profilo molecolare. [9]

Nei carcinomi differenziati avanzati refrattari al radioiodio, ulteriori somministrazioni empiriche di iodio-131 non sono appropriate in assenza di captazione o beneficio clinico. In questi casi il trattamento deve orientarsi verso sorveglianza attiva nei pazienti indolenti, terapie locoregionali, radioterapia esterna o farmaci sistemici mirati nei pazienti progressivi. [6]

CAPITOLO 3: PARTE SPERIMENTALE

3.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo studio affronta un punto clinico ancora non completamente definito: il possibile impatto della terapia radiometabolica con iodio-131 sulla funzione riproduttiva maschile nei pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato. La terapia con iodio-131 conserva un ruolo rilevante nel trattamento selezionato del carcinoma tiroideo differenziato, ma il suo impiego deve essere valutato in rapporto al beneficio oncologico atteso e ai possibili effetti a lungo termine. [11]

Lo iodio-131 è un radioisotopo capace di concentrarsi nel tessuto tiroideo residuo e nelle cellule neoplastiche differenziate che mantengono l'espressione del trasportatore sodio-ioduro. L'effetto terapeutico deriva soprattutto dall'emissione beta, responsabile del danno locale al DNA e della morte cellulare, mentre l'emissione gamma consente l'imaging post-terapeutico. Tuttavia, una quota di radioattività può determinare esposizione di altri distretti corporei, in particolare organi emuntori, ghiandole salivari, midollo osseo e, in misura variabile, gonadi. [11]

L'impiego clinico del radioiodio si è progressivamente spostato da un uso estensivo a una strategia selettiva, fondata su rischio iniziale, estensione di malattia, caratteristiche istologiche, tireoglobulina post-operatoria, imaging e probabilità di beneficio. Questa impostazione è particolarmente rilevante nei pazienti giovani, nei quali la prognosi oncologica è spesso favorevole e la valutazione degli effetti tardivi, inclusa la salute riproduttiva, diventa parte della gestione clinica. [11]

3.2 PREMESSE

3.2.1 RADIOIODIO E FUNZIONE RIPRODUTTIVA FEMMINILE

La letteratura più consistente riguarda la funzione riproduttiva femminile. Una revisione sistematica con meta-analisi ha valutato l'effetto del radioiodio sulla riserva ovarica, utilizzando soprattutto ormone anti-Mülleriano e FSH come indicatori indiretti della funzione follicolare. L'analisi ha evidenziato, pur con eterogeneità tra gli studi, una riduzione dell'AMH e un incremento dell'FSH dopo trattamento con iodio-131, compatibili con un possibile impatto sulla riserva ovarica. [12]

In una paziente giovane trattata per carcinoma tiroideo differenziato, anche una riduzione temporanea o parziale della riserva ovarica può assumere significato clinico nel contesto del desiderio riproduttivo, dell'età, della dose cumulativa di radioiodio e dell'intervallo tra terapia e programmazione della gravidanza. [12]

La valutazione degli esiti di gravidanza richiede però un livello interpretativo diverso rispetto agli indici di riserva ovarica. In un ampio studio di popolazione condotto su donne sottoposte a tiroidectomia per carcinoma tiroideo, la terapia con radioiodio non è risultata associata a un aumento complessivo di aborto, parto pretermine o malformazioni congenite quando il concepimento avveniva dopo un intervallo adeguato. Il dato più rilevante emerso dallo studio riguarda invece il concepimento troppo precoce, nei primi mesi successivi alla terapia, associato a un rischio maggiore di eventi sfavorevoli. [13]

Questi dati distinguono due livelli di valutazione: la possibile riduzione della riserva gonadica e la sicurezza ostetrica delle gravidanze ottenute dopo trattamento. Il radioiodio può modificare alcuni marcatori riproduttivi senza determinare necessariamente un aumento generalizzato delle complicanze gravidiche, soprattutto quando il concepimento viene programmato dopo un intervallo adeguato. [13]

Uno studio clinico dedicato alla fertilità femminile ha inoltre suggerito che l'esposizione a iodio-131 possa associarsi a segni di ridotta funzione riproduttiva nel tempo, come maggiore frequenza di menopausa precoce e valori inferiori di AMH in una quota di pazienti trattate. Questi dati rafforzano l'idea che il trattamento radiometabolico possa incidere sia sulla durata della vita riproduttiva femminile sia sugli esiti ostetrici. [14]

Nel complesso, i dati disponibili indicano che il radioiodio non è automaticamente incompatibile con una futura gravidanza, ma può produrre modificazioni misurabili della riserva ovarica. La pianificazione riproduttiva deve quindi considerare età, rischio oncologico, dose cumulativa e timing del concepimento in un counselling clinico personalizzato. [14]

3.2.2 EVIDENZE RADIOBIOLOGICHE E MODELLI SPERIMENTALI

La plausibilità biologica del danno gonadico da radiazioni ionizzanti deriva dalla sensibilità delle cellule germinali e dei tessuti in attiva proliferazione. La spermatogenesi, per organizzazione ciclica e continua replicazione cellulare, è un processo altamente radiosensibile. Le radiazioni possono indurre danno diretto al DNA, stress ossidativo, apoptosi, alterazioni della nicchia testicolare e riduzione temporanea o persistente della produzione di spermatozoi. [15]

La radiosensibilità del testicolo non è uniforme: gli spermatogoni sono generalmente più vulnerabili rispetto agli stadi germinali più maturi, mentre le cellule somatiche di supporto possono contribuire al danno attraverso alterazioni del microambiente seminifero. La conseguenza clinica potenziale è una riduzione della conta spermatica, talvolta transitoria, con tempi di recupero variabili in base alla dose, al frazionamento, alla dose assorbita dal testicolo e alle caratteristiche individuali del paziente. [15]

I modelli animali contribuiscono a comprendere i meccanismi di danno riproduttivo indotto dalle radiazioni. In un modello murino di irradiazione toracica, quindi non direttamente testicolare, sono stati osservati effetti a distanza sulla spermatogenesi, con riduzione della qualità spermatica, aumento delle anomalie morfologiche, incremento dell'apoptosi, alterazioni della barriera emato-testicolare e danno istologico del tessuto testicolare. [16]

Questi risultati documentano che l'esposizione radiante può produrre effetti riproduttivi anche tramite meccanismi indiretti, sistemici. Infiammazione, stress ossidativo e modificazioni del microambiente testicolare ampliano il concetto di tossicità gonadica oltre la sola irradiazione diretta del testicolo. [16]

3.2.3 SPERMATOZOI, DANNO AL DNA E OSSERVAZIONI SPERIMENTALI

Un ulteriore elemento riguarda l'effetto delle radiazioni sui gameti maschili maturi. Una revisione sulle basse dosi di radiazioni ionizzanti ha evidenziato dati eterogenei e talvolta discordanti, distinguendo due modalità di interferenza: effetto indiretto sulla spermatogenesi ed effetto diretto sugli spermatozoi già maturi. [17]

Gli spermatozoi maturi possiedono caratteristiche biologiche particolari: hanno citoplasma ridotto, cromatina fortemente condensata e capacità limitate di riparazione del DNA. Per questo motivo, il danno alla cromatina o l'aumento della frammentazione del DNA spermatico possono rappresentare indicatori sensibili di stress biologico, anche quando i parametri seminali convenzionali non risultano marcatamente alterati. [17]

Nell'ambito specifico del radioiodio, un'osservazione clinica su un paziente con carcinoma tiroideo differenziato ha documentato alterazioni temporanee dei parametri seminali e della frammentazione del DNA spermatico dopo trattamento con iodio-131, con successivo recupero nel follow-up. Si tratta di una evidenza limitata, non sufficiente a definire da sola il rischio clinico nella popolazione maschile, ma utile a sostenere la plausibilità di un effetto biologico transitorio sulla qualità spermatica. [18]

La documentazione di modificazioni della cromatina spermatica dopo iodio-131 supporta l'utilità di valutare la funzione riproduttiva maschile non solo con dosaggi ormonali, ma anche con parametri seminali e indicatori di integrità genomica. [18]

3.2.4 RAZIONALE CLINICO DELLO STUDIO SPERIMENTALE

Le evidenze disponibili delineano uno scenario non conclusivo. Nel sesso femminile, il rapporto tra radioiodio e funzione riproduttiva è supportato da dati più numerosi, soprattutto su AMH, FSH, riserva ovarica e timing della gravidanza. Nel sesso maschile, il razionale biologico è solido per la radiosensibilità della spermatogenesi, ma i dati clinici restano meno omogenei e non consentono conclusioni definitive applicabili a tutti i pazienti trattati per carcinoma tiroideo differenziato. [12]

La valutazione della fertilità maschile dopo terapia radiometabolica è una conseguenza diretta dell'evoluzione della gestione oncologica del carcinoma tiroideo differenziato. Molti pazienti sono giovani, hanno prognosi favorevole e sopravvivono a lungo dopo il

trattamento; per questo è necessario misurare anche effetti potenziali su funzioni non strettamente oncologiche, inclusa la salute riproduttiva. [11]

Lo studio vuole considerare proprio questo: non assume che il radioiodio determini infertilità maschile; verifica invece, mediante dati clinici, se il trattamento si associ a modificazioni della funzione gonadica o dei parametri riproduttivi nei soggetti con carcinoma tiroideo differenziato basandosi sulle evidenze disponibili e orientate alla verifica sperimentale. [15]

La letteratura mostra che il radioiodio può esercitare effetti biologici su tessuti non tiroidei, che la funzione riproduttiva femminile può subire modificazioni misurabili e che la spermatogenesi è radiosensibile. Rimane da definire con maggiore precisione il significato clinico di questi elementi nella popolazione maschile trattata per carcinoma tiroideo differenziato. [17]

3.3 MATERIALI E METODI

Questo studio è stato condotto seguendo le linee guida della dichiarazione The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [19]. Il protocollo di ricerca completo è disponibile sul registro PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) con il codice di registrazione CRD420261345538.

3.3.1 STRATEGIA DI RICERCA

È stata condotta una ricerca sistematica attraverso i database Scopus e PubMed (fino a marzo 2026). I termini “radiiodine” e “radiometabolic” sono stati combinati con "sperm", “male fertility”, "testosterone", "testis" e "semen".

3.3.2 CRITERI DI SELEZIONE

Gli studi idonei sono stati selezionati seguendo il modello PICO: popolazione (P: uomini affetti da carcinoma differenziato della tiroide), intervento (I: somministrazione di radioiodio), confronto (C: stessi pazienti prima–dopo il trattamento), esito (O: livelli ormonali e parametri spermatici). Sono stati inclusi studi di coorte retrospettivi e prospettici. Non sono state applicate restrizioni linguistiche.

3.3.3 ESTRAZIONE DEI DATI E VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

Sono stati raccolti i seguenti dati: primo autore, anno, paese, disegno dello studio, caratteristiche dei pazienti, dose di radioiodio (I-131), trattamenti associati, tipo di controlli, durata del follow-up, età, peso, indice di massa corporea (BMI), FSH, LH, testosterone, inibina B, concentrazione degli spermatozoi, motilità degli spermatozoi, morfologia, frammentazione DNA, anomalie cromosomiche. La qualità delle prove (QoE) è stata valutata utilizzando la scala MINORS per gli studi non controllati. La scala MINORS (*Methodological Index for Non-Randomized Studies*) è uno strumento validato per valutare la qualità metodologica degli studi non randomizzati. Ogni item riceve un punteggio da 0 a 2: 0 se non riportato, 1 se riportato in modo inadeguato, 2 se adeguatamente descritto. Negli studi non comparativi vengono analizzati 8 item, per un punteggio massimo di 16 punti; punteggi più elevati indicano una maggiore solidità metodologica e un minore rischio di bias. [20]

3.3.4 ANALISI STATISTICA

L'analisi è stata eseguita utilizzando i software RevMan v. 5.4.1 (Cochrane Collaboration, Oxford, Regno Unito) e Comprehensive Meta-Analysis v. 3.7 (Biostat Inc., Englewood, USA). Sono stati calcolati la differenza media (MD) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% per confrontare le misure di esito dopo il trattamento. È stata applicata la statistica I^2 per verificare l'eterogeneità, con $I^2 > 50\%$ e $p < 0,1$ che indicano un'elevata eterogeneità tra gli studi. In caso di eterogeneità significativa, è stata eseguita una meta-analisi utilizzando un modello “random effects”. In caso contrario, è stato utilizzato un modello “fixed effects”. Se era disponibile più di una misurazione longitudinale, è stato selezionato il follow-up più lungo di ogni studio (come raccomandato nel Cochrane Handbook for Systematic Reviews for Interventions). Per indagare la fonte di eterogeneità, è stata condotta un'analisi di sensibilità (omettendo ogni singolo studio per esplorarne l'effetto sulla meta-analisi complessiva) e un'analisi di sottogruppo è stata condotta differenziando i soggetti trattati con dose di radioiodio inferiore o maggiore di 100 mCi e quelli con periodo di osservazione inferiore o maggiore di 12 mesi. La significatività statistica è stata fissata a 0,05.

3.4 RISULTATI

3.4.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

Utilizzando la strategia di ricerca sopra menzionata, sono stati trovati 149 abstract. Dopo la rimozione di 49 duplicati, sono stati esaminati 100 articoli. Di questi, 86 sono stati identificati per titolo o abstract come articoli su diverso topic, articoli di revisione, case report, studi su animali o in vitro, linee guida. Dei restanti 14 articoli valutati per l'idoneità, 6 sono stati inclusi nella presente meta-analisi (Figura 11). Le caratteristiche principali degli studi inclusi sono mostrate nella Tabella 2.

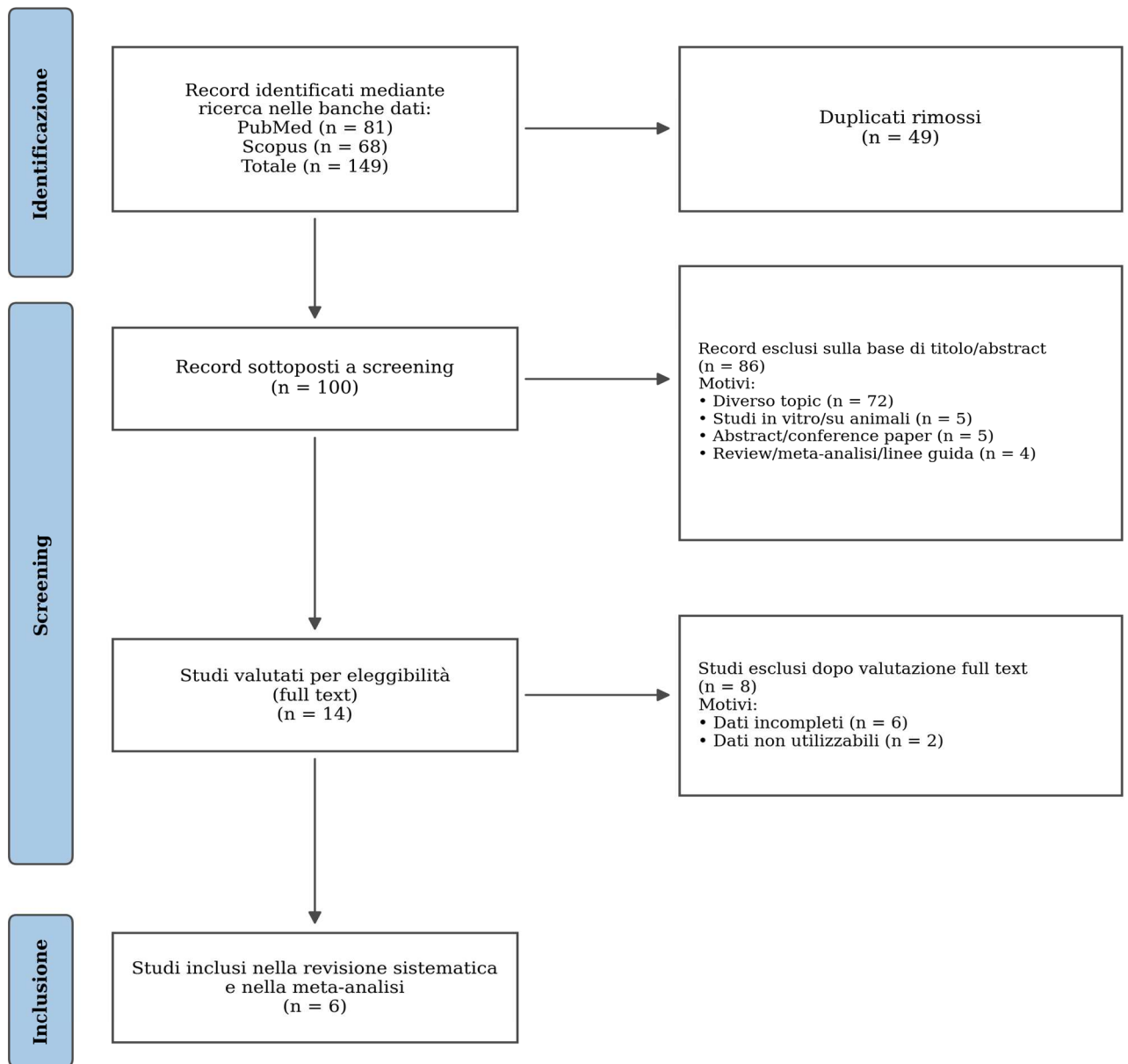


Figura 11. Diagramma di flusso PRISMA.

Studio	Anno	Disegno dello studio	Dimensione del campione	Età dei pazienti	Dose di radioiodio (I-131)	Follow-up	FSH	LH	Testo	Inibina B	Concentr.	Mot.	Morf.	Frammentazione DNA	Anomalie cromosomiche
Soltani et al. [21]	2023	Coorte prospettica	18 uomini con DTC: 8 low-dose e 10 high-dose	Low-dose: 37,62 ± 10,43; high-dose: 34,00 ± 9,39 anni	30 mCi (n=8); ≥150 mCi (n=10)	3 e 12 mesi	X	X	X		X	X	X		
Canale et al. [22]	2015	Studio prospettico longitudinale monocentrico	20 uomini con DTC: 10 trattamento singolo e 10 trattamenti multipli	30,8 ± 5,4 anni	1.100 MBq (singolo; n=10); cumulativa media 12.790 MBq, range 4.810–32.190 MBq (multipli; n=10)	6 e 12 mesi	X	X			X	X			
Bourcigaux et al. [23]	2018	Studio prospettico longitudinale multicentrico	40 uomini con DTC stadio I; 36 valutati a 3 mesi e 34 a 13 mesi	34,0 ± 8,89 anni	3,7 GBq, attività singola fissa	3 e 13 mesi	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hyer et al. [24]	2002	Analisi retrospettiva + sottostudio prospettico	FSH: 7 uomini con dose ablativa singola; testosterone: 14 uomini (7 con 3 GBq, 6 con 5,5 GBq, 1 con 9,2 GBq)	NR	3 GBq (n=7); 5,5 GBq cumulativi (n=6); 9,2 GBq cumulativi (n=1)	12 mesi	X		X						
Wichers et al. [25]	2000	Studio prospettico longitudinale	25 uomini con DTC; valutati al follow-up: n=11 a 3 mesi, n=18 a 6 mesi, n=22 a 12 mesi, n=18 a 18 mesi	49 anni	9,8 ± 0,89 GBq (SEM), range 5,5–25,9 GBq	3, 6, 12 e 18 mesi	X	X	X	X					
Pacini et al. [26]	1994	Studio osservazionale (analisi trasversale e longitudinale)	103 uomini trattati con DTC; 19 controlli non trattati prima di 1311	NR	Dose cumulativa post-trattamento: mediana 167 mCi, range 30–1.335 mCi	93,7 mesi	X		X						

Tabella 2. Caratteristiche degli studi inclusi

3.4.2 VALUTAZIONE RISCHIO DI BIAS SECONDO CRITERI MINORS

I risultati della valutazione della qualità delle evidenze sono riportati in tabella 3. Il punteggio più elevato è stato attribuito a Soltani et al.[21], che raggiunge 13/16. Gli altri studi ottengono punteggi compresi tra 9/16 e 11/16

Studio	Obiettivo chiaramente dichiarato	Inclusione di pazienti consecutivi	Raccolta prospettica dei dati	Endpoint appropriati all'obiettivo dello studio	Valutazione imparziale/non distorta dell'endpoint	Follow-up adeguato all'endpoint principale	Perdite al follow-up inferiori al 5%	Calcolo prospettico della numerosità campionaria	Risultato totale
Soltani et al.	2	2	2	2	1	2	2	0	13/16
Canale et al.	2	1	2	2	1	2	1	0	11/16
Bourcigaux et al.	2	1	2	2	1	2	1	0	11/16
Hyer et al.	2	1	1	2	1	2	1	0	10/16
Wichers et al.	2	1	2	2	1	2	1	0	11/16
Pacini et al.	2	1	0	2	1	2	1	0	9/16

Tabella 3. Valutazione del rischio di bias

3.4.3 EFFETTI DELLA TERAPIA RADIOMETABOLICA SUI PARAMETRI ORMONALI

3.4.3.1 FSH

Gli studi di Bourcigaux et al. [23], Canale et al. [22], Hyer et al. [24], Pacini et al. [26], Soltani et al. [21], Wichers et al. [25] hanno valutato l'effetto della terapia radiometabolica sui livelli sierici di FSH. Il trattamento è risultato associato a un

incremento statisticamente significativo dei livelli di FSH (MD 2,88 UI/mL; IC 95% 0,52–5,25; $p=0,02$), con eterogeneità molto elevata ($I^2=92\%$) (Figura 12).

Il funnel plot e il test di Egger non suggeriscono evidenza statistica di publication bias (Egger $p=0,189$) (figura 13).

L'analisi di sensibilità mostra che, escludendo lo studio di Pacini et al. [26], l'effetto complessivo si riduce e perde la significatività statistica (MD 1,39 UI/mL; IC 95% $-0,18-2,96$; $p=0,08$), con una riduzione dell'eterogeneità da $I^2=92\%$ a $I^2=80\%$.

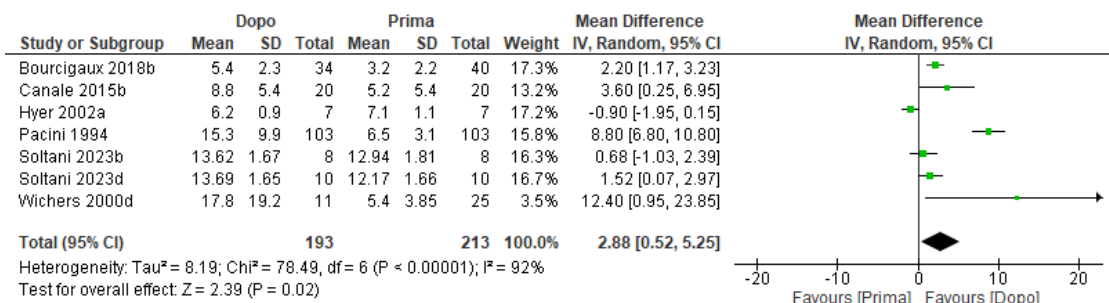


Figura 12. Forest plot dell'effetto della terapia radiometabolica sui livelli di FSH

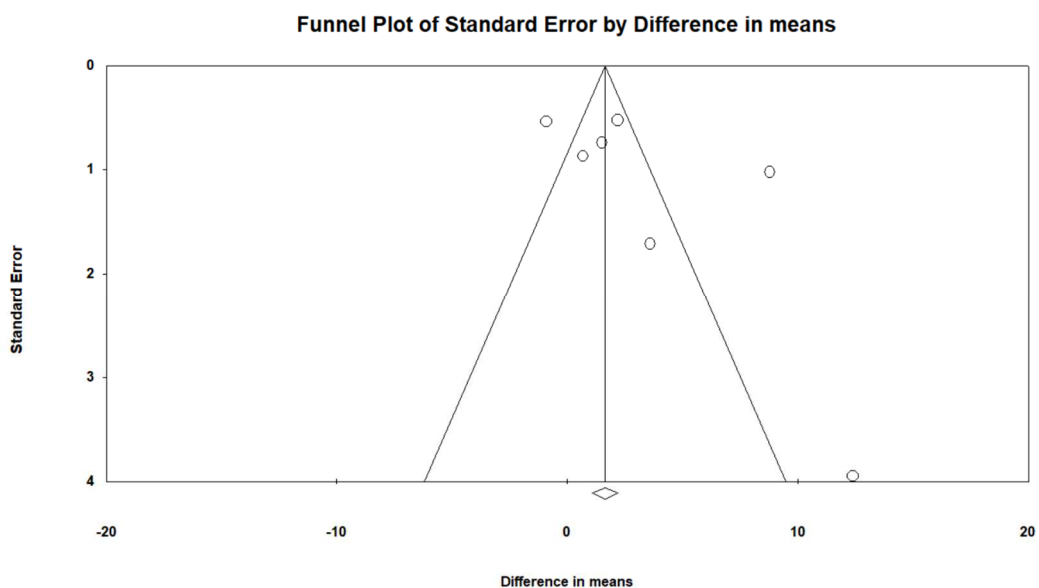


Figura 13. Funnel plot per FSH al follow-up maggiore.

3.4.3.2 LH

Gli studi di Bourcigaux et al. [23], Canale et al. [22], Soltani et al. [21] e Wichers et al. [25] hanno valutato i livelli sierici di LH, per un totale 103 osservazioni pre-trattamento

e di 90 osservazioni post-trattamento. L'effetto complessivo non è risultato statisticamente significativo (MD 0,38; IC 95% -0,11-0,87; p=0,13), con eterogeneità assente ($I^2=0\%$) (figura 14).

Il funnel plot e il test di Egger non indicano evidenza di publication bias (Egger p=0,473) (figura 15). Non è riportata un'analisi di sensibilità specifica per LH in quanto l'eterogeneità è assente.

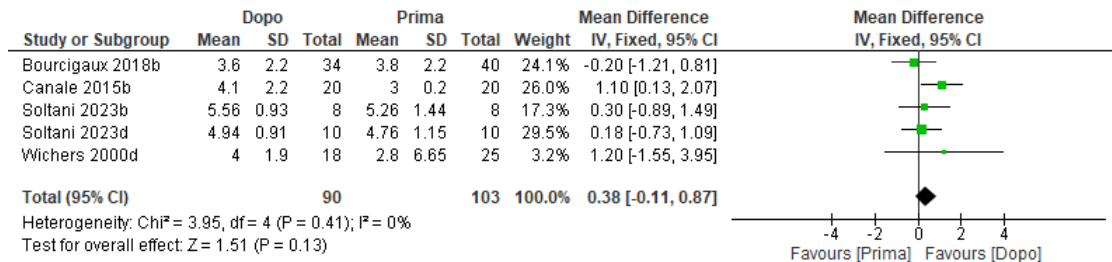


Figura 14. Forest plot dell'effetto della terapia radiometabolica sui livelli di LH

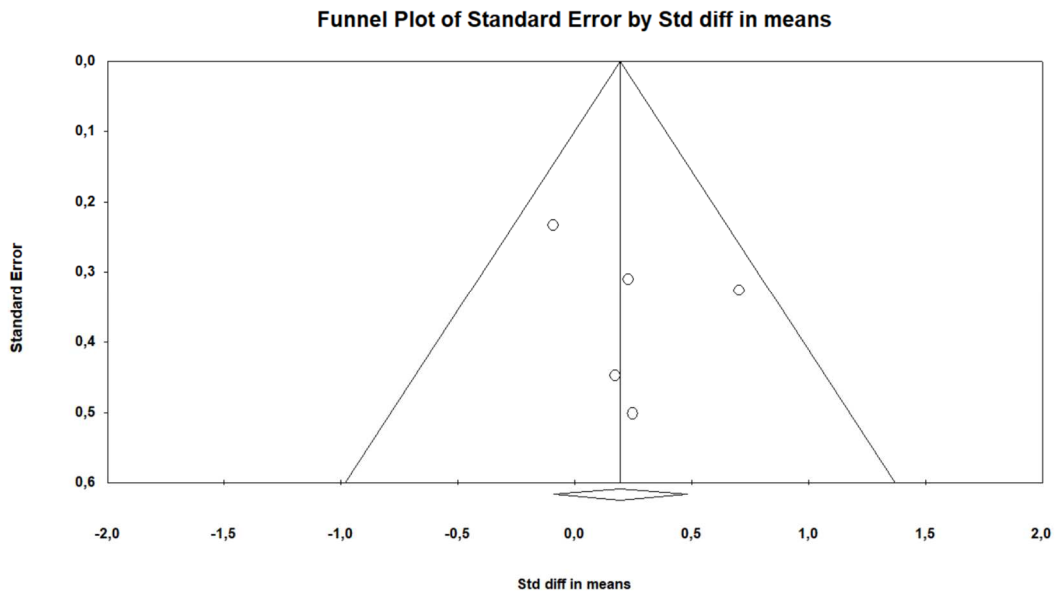


Figura 15. Funnel plot per LH.

3.4.3.3 TESTOSTERONE

Gli studi di Bourcigaux et al. [23], Hyer et al. [24], Soltani et al. [21], e Wichers et al. [25] hanno valutato il testosterone totale, includendo 84 osservazioni post-trattamento e 97 osservazioni pre-trattamento. L'effetto non è risultato statisticamente significativo

(MD 12,67; IC 95% -60,93-86,26; p=0,74), con eterogeneità elevata ($I^2=80\%$) (figura 16).

Il test di Egger non suggerisce publication bias ($p=0,469$) (figura 17). L'analisi di sensibilità, condotta escludendo lo studio di Wichers et al. [25], riduce sensibilmente l'eterogeneità ($I^2=44\%$) e restituisce un effetto ancora non significativo (MD -26,96; IC 95% -72,03-18,10; $p=0,24$).

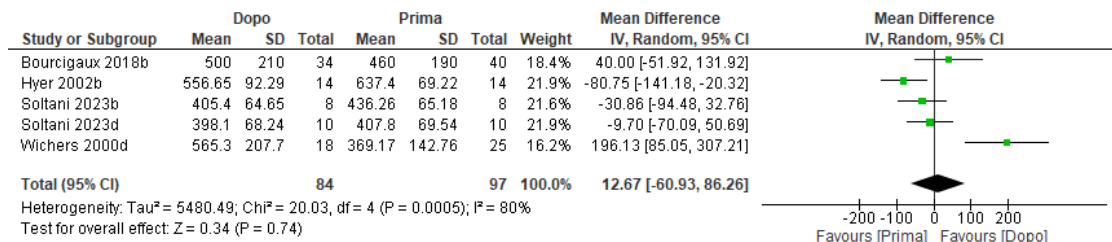


Figura 16. Forest plot dell'effetto della terapia radiometabolica sui livelli di testosterone.

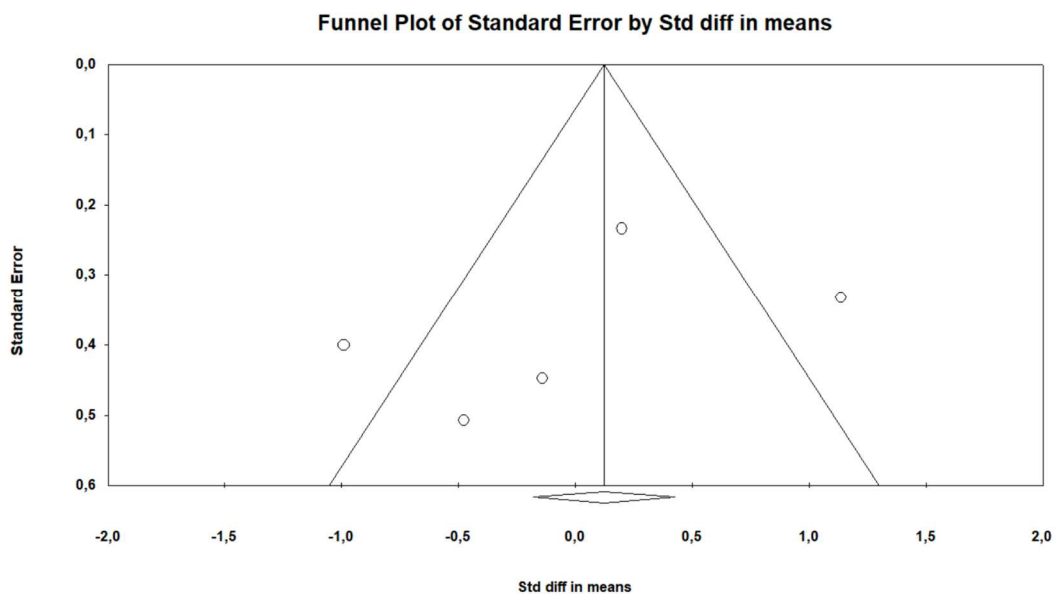


Figura 17. Funnel plot per testosterone.

3.4.3.4 INIBINA B

Gli studi di Bourcigaux et al. [23] e Wichers et al. [25] hanno valutato l'inibina B, per un totale di 52 osservazioni post-trattamento e 65 osservazioni pre-trattamento. L'effetto complessivo mostra una tendenza alla riduzione dei livelli di inibina B dopo trattamento

(MD -25,74; IC 95% -56,44-4,95; p=0,10), senza raggiungere la significatività statistica e con eterogeneità nulla ($I^2=0\%$) (figura 18).

Il publication bias non è valutabile per l'esiguo numero di studi disponibili.

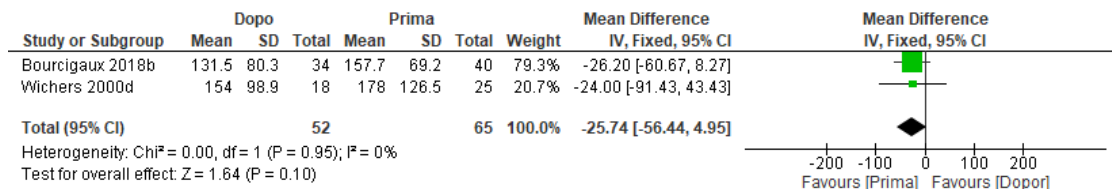


Figura 18. Forest plot dell'effetto della terapia radiometabolica sui livelli di inibina B

3.4.4 EFFETTI DELLA TERAPIA RADIOMETABOLICA SUI PARAMETRI SEMINALI

3.4.4.1 CONCENTRAZIONE DEGLI SPERMATOZOI

Gli studi di Bourcigaux et al [23]., Canale et al.[22], Soltani et al. [21] hanno valutato la concentrazione degli spermatozoi, includendo 72 osservazioni post-trattamento e 78 osservazioni pre-trattamento. L'effetto complessivo indica una riduzione media della concentrazione spermatozoaria dopo terapia radiometabolica (MD -19,80; IC 95% -41,77-2,16; p=0,077), senza raggiungere la soglia convenzionale di significatività statistica. L'eterogeneità è elevata ($I^2=78\%$) (figura 19), suggerendo una variabilità importante tra gli studi.

Il funnel plot e il test di Egger non indicano evidenza di publication bias (Egger p=0,215) (figura 20). L'analisi di sensibilità, escludendo lo studio di Bourcigaux et al. [23] attenua ulteriormente il segnale e conferma la non significatività (MD -10,36; IC 95% -27,63-6,92; p=0,24), con eterogeneità ancora moderata-elevata ($I^2=64\%$).

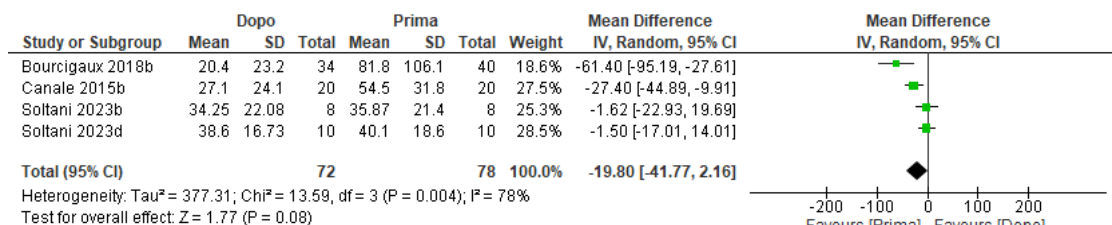


Figura 19. Forest plot dell'effetto della terapia radiometabolica sulla concentrazione degli spermatozoi

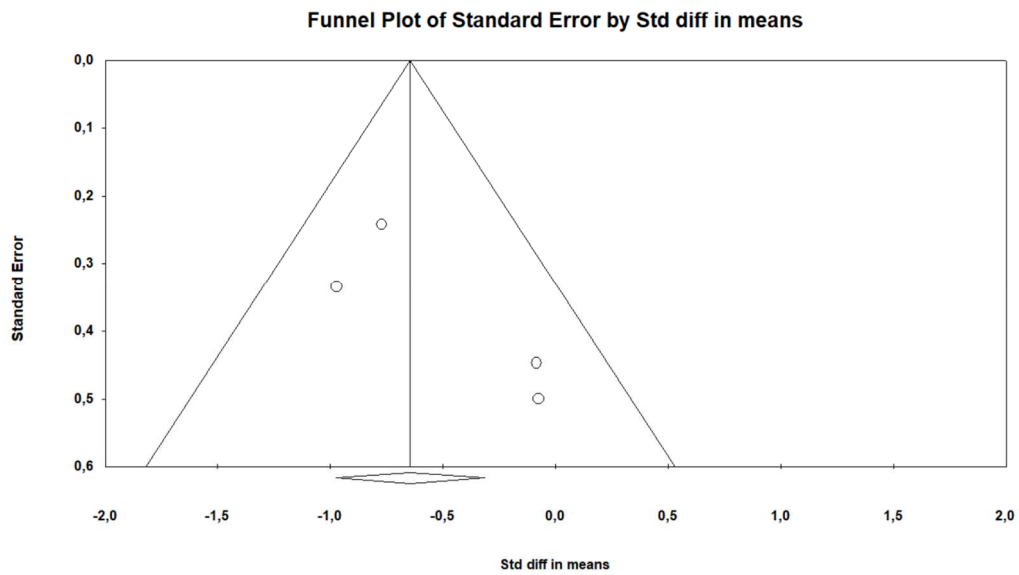


Figura 20. Funnel plot per concentrazione degli spermatozoi

3.4.4.2 MOTILITÀ DEGLI SPERMATOZOI

Gli studi di Bourcigaux et al.[23], Canale et al. [22], Soltani et al. [21] al. hanno valutato la motilità spermatozoaria, includendo 72 osservazioni post-trattamento e 78 osservazioni pre-trattamento. L'effetto complessivo non è risultato significativo (MD -1,14; IC 95% -5,33-3,05; $p=0,59$), con eterogeneità assente ($I^2=0\%$) (figura 21).

Il test di Egger non suggerisce publication bias ($p=0,525$) (figura 22).

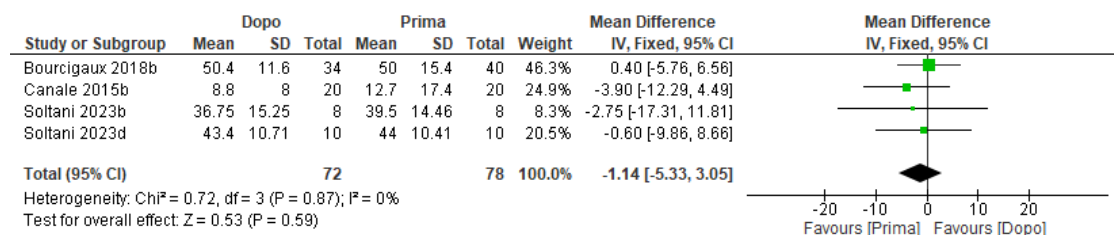


Figura 21. Forest plot dell'effetto della terapia radiometabolica sulla motilità degli spermatozoi

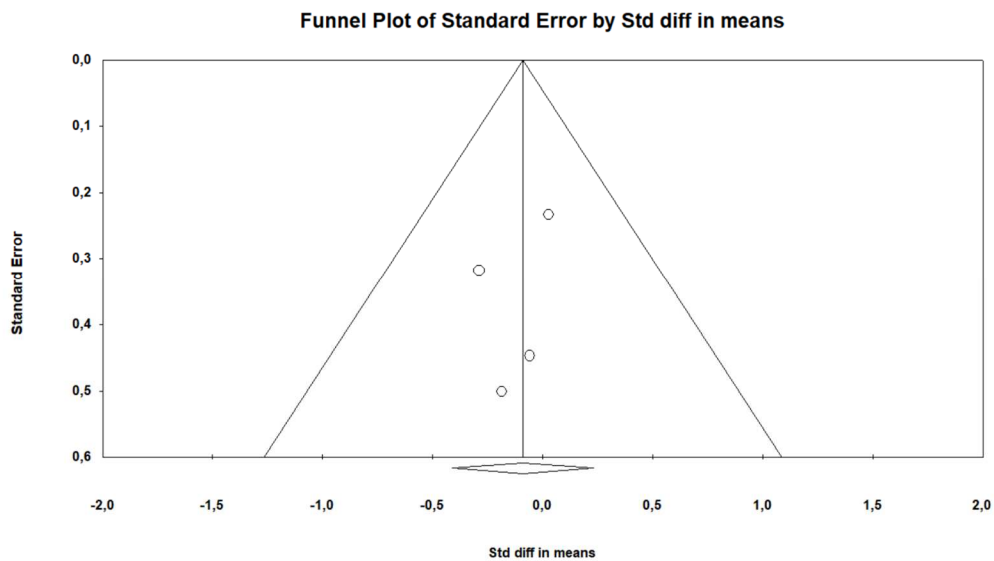


Figura 22. Funnel plot per motilità degli spermatozoi

3.4.4.3 MORFOLOGIA DEGLI SPERMATOZOI

Gli studi di Bourcigaux et al. [23], Soltani et al. [21]. hanno valutato la morfologia degli spermatozoi, includendo 52 osservazioni post-trattamento e 58 osservazioni pre-trattamento. L'effetto complessivo non è risultato statisticamente significativo (MD $-0,85$; IC 95% $-4,25-2,54$; $p=0,62$) (figura 23), con eterogeneità assente ($I^2=0\%$).

Il test di Egger non suggerisce publication bias ($p=0,583$) (figura 24).

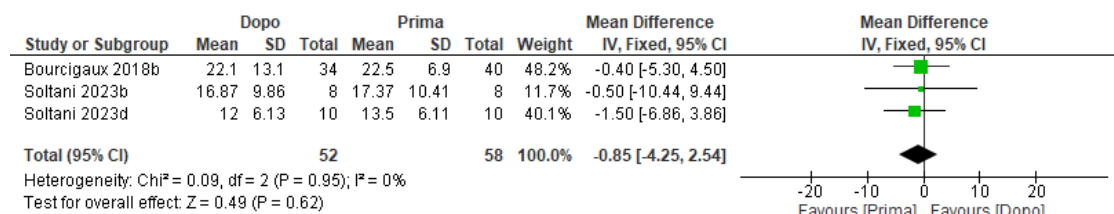


Figura 23. Forest plot dell'effetto della terapia radiometabolica sulla morfologia degli spermatozoi

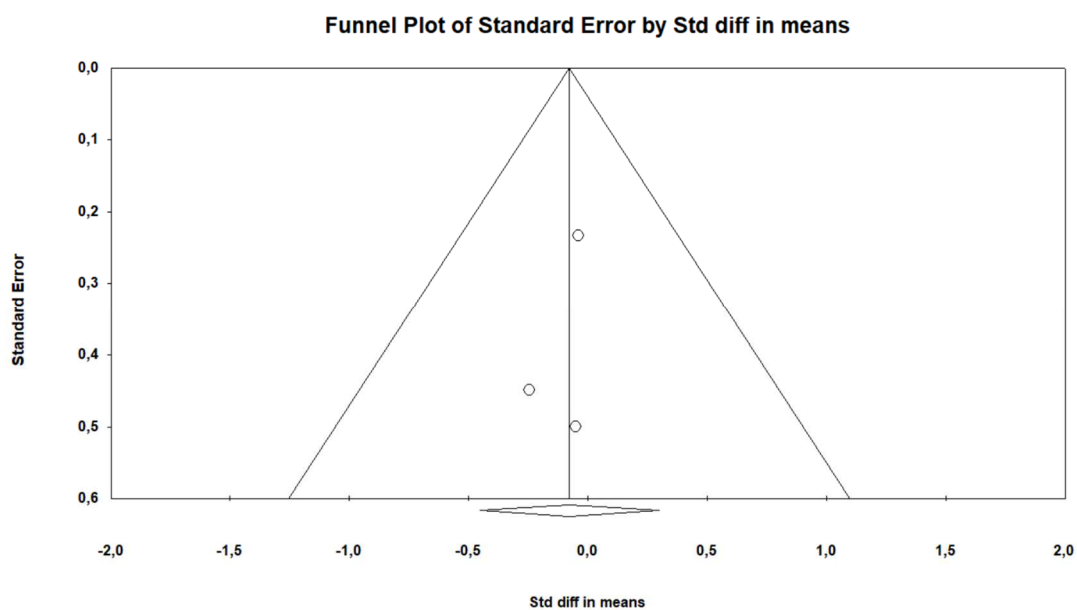


Figura 24. Funnel plot per morfologia degli spermatozoi

3.4.5 ANALISI DI SOTTOGRUPPO PER DURATA DEL FOLLOW-UP

3.4.5.1 FSH

Per FSH (figura 25), l'aumento è statisticamente significativo sia nel sottogruppo con follow-up <12 mesi sia in quello con follow-up \geq 12 mesi. Nel gruppo <12 mesi, l'effetto complessivo è MD 5,08 UI/mL (IC 95% 2,01–8,16; $p=0,001$), con eterogeneità elevata ($I^2=91\%$). Nel gruppo \geq 12 mesi, l'effetto è MD 2,97 UI/mL (IC 95% 0,85–5,09; $p=0,006$), con eterogeneità ugualmente elevata ($I^2=92\%$). Il test per differenza tra sottogruppi non è significativo ($p=0,27$), indicando che, pur essendo l'incremento numericamente maggiore nei follow-up più brevi, non vi è evidenza statistica di una differenza temporale certa tra i due gruppi.

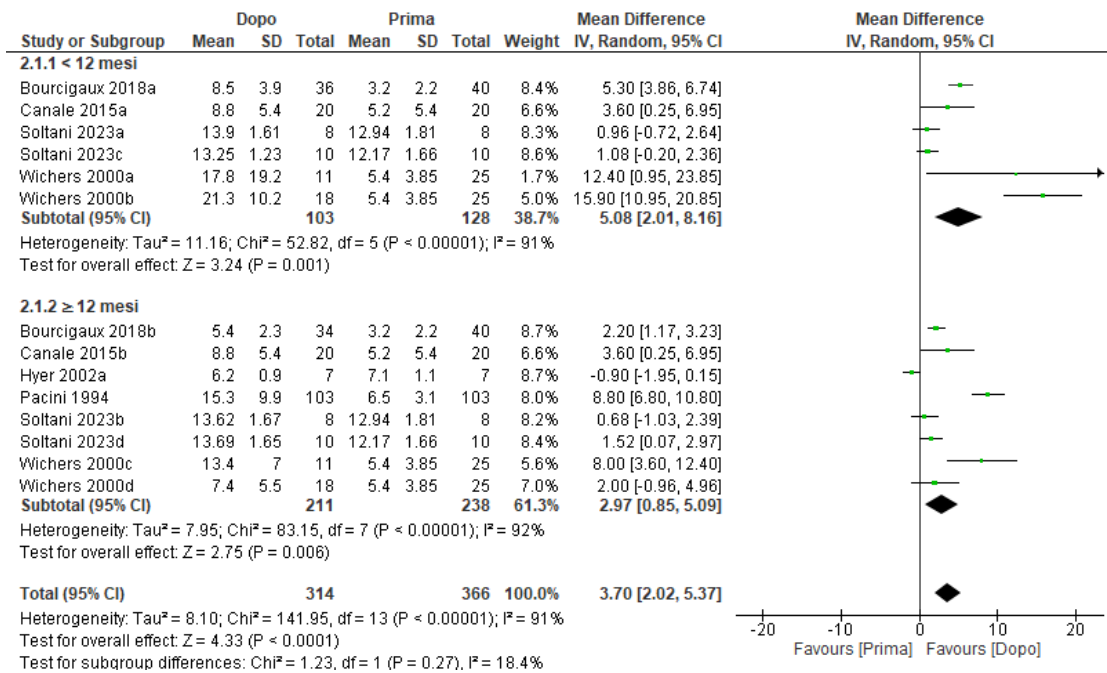


Figura 25. Analisi di sottogruppo per FSH in base alla durata del follow-up.

3.4.5.2 LH

Per LH (figura 26), il sottogruppo <12 mesi mostra un incremento statisticamente significativo (MD 0,92; IC 95% 0,51–1,34; p<0,0001), con eterogeneità moderata-bassa (I²=34%). Nel sottogruppo ≥12 mesi, invece, l'effetto non raggiunge la significatività (MD 0,44; IC 95% -0,05–0,92; p=0,08), con eterogeneità bassa (I²=15%). Il totale dei sottogruppi mostra un effetto complessivo positivo (MD 0,72; IC 95% 0,40–1,03; p<0,00001), ma il test per differenza tra sottogruppi non è significativo (p=0,14).

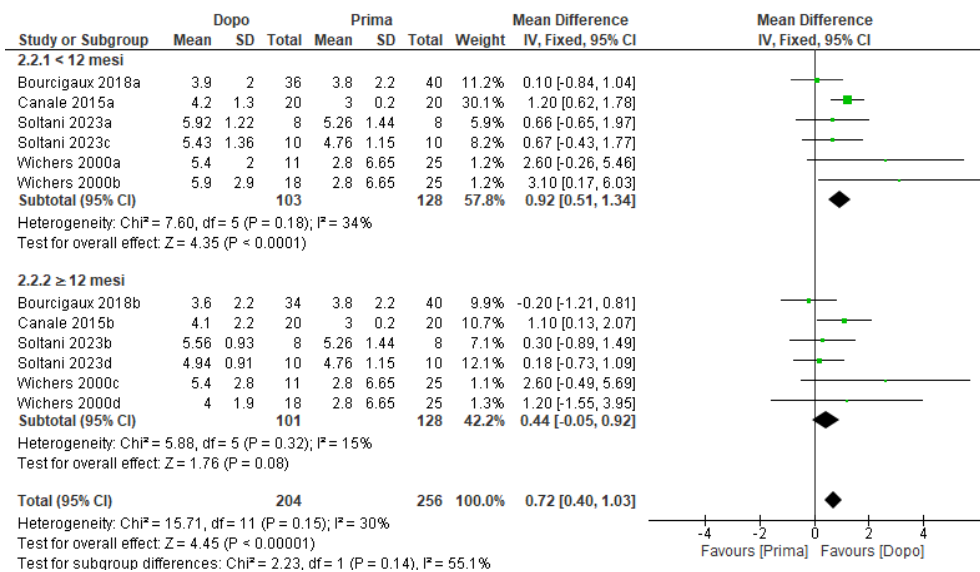


Figura 26. Analisi di sottogruppo per LH in base alla durata del follow-up.

3.4.5.3 TESTOSTERONE

Nel sottogruppo <12 mesi (figura 27), il testosterone non mostra variazioni significative (MD 24,68; IC 95% -9,62–58,98; p=0,16), con eterogeneità assente (I²=0%). Nel sottogruppo ≥12 mesi emerge invece un incremento statisticamente significativo (MD 67,90; IC 95% 2,21–133,59; p=0,04), associato a eterogeneità elevata (I²=73%). L'effetto totale dei sottogruppi è significativo (MD 47,98; IC 95% 10,68–85,28; p=0,01), ma il test per differenza tra sottogruppi non è significativo (p=0,25).

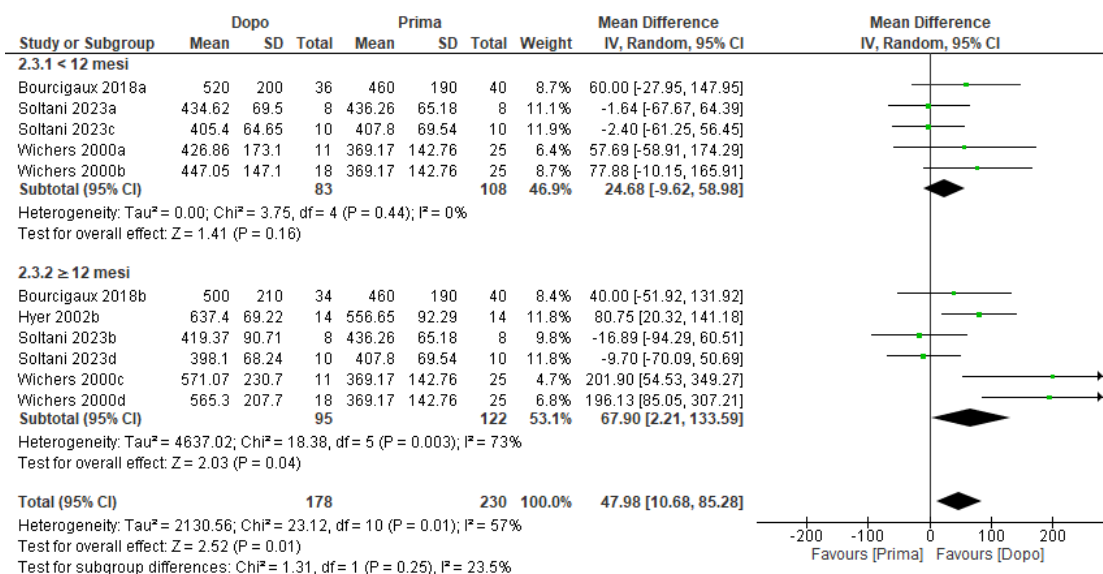


Figura 27. Analisi di sottogruppo per testosterone in base alla durata del follow-up.

3.4.5.4 INIBINA B

L'inibina B (figura 28) presenta un andamento coerente con un possibile peggioramento tardivo. Nel sottogruppo <12 mesi, l'effetto non è significativo (MD -13,14; IC 95% -91,66-65,39; p=0,74), con eterogeneità elevata (I²=83%). Nel sottogruppo ≥12 mesi, invece, si osserva una riduzione significativa (MD -41,24; IC 95% -78,89-3,59; p=0,03), con eterogeneità più contenuta (I²=34%). Il test per differenza tra sottogruppi non è significativo (p=0,53).

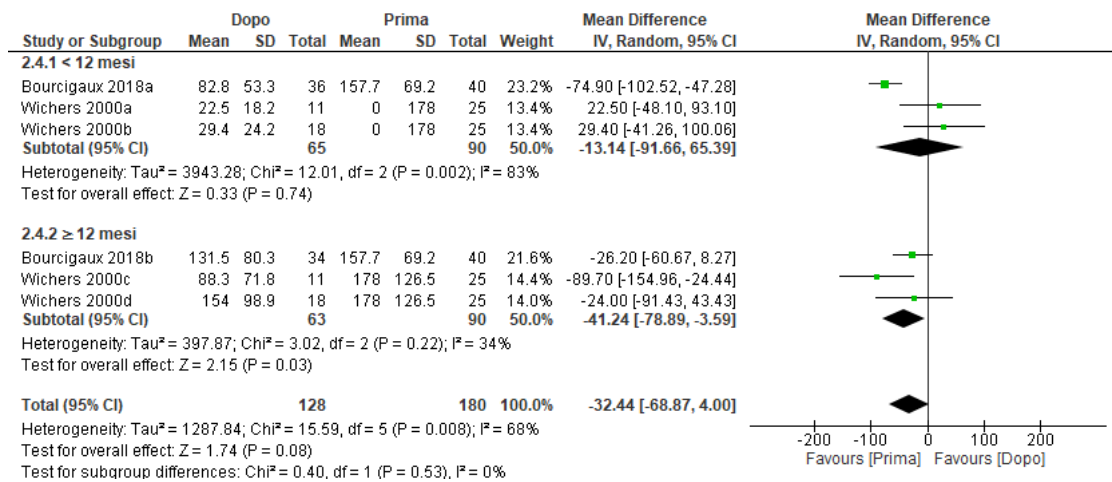


Figura 28. Analisi di sottogruppo per inibina B in base alla durata del follow-up.

3.4.5.5 CONCENTRAZIONE DEGLI SPERMATOZOI

La concentrazione degli spermatozoi (figura 29) mostra una riduzione significativa nel sottogruppo <12 mesi (MD -20,98; IC 95% -40,75-1,21; p=0,04), con eterogeneità elevata (I²=71%). Nel sottogruppo ≥12 mesi la riduzione non è significativa (MD -12,74; IC 95% -28,05-2,57; p=0,10), con eterogeneità moderata (I²=54%). Il totale dei sottogruppi è significativo (MD -16,33; IC 95% -27,85-4,81; p=0,005), mentre il test per differenza tra sottogruppi non è significativo (p=0,52).

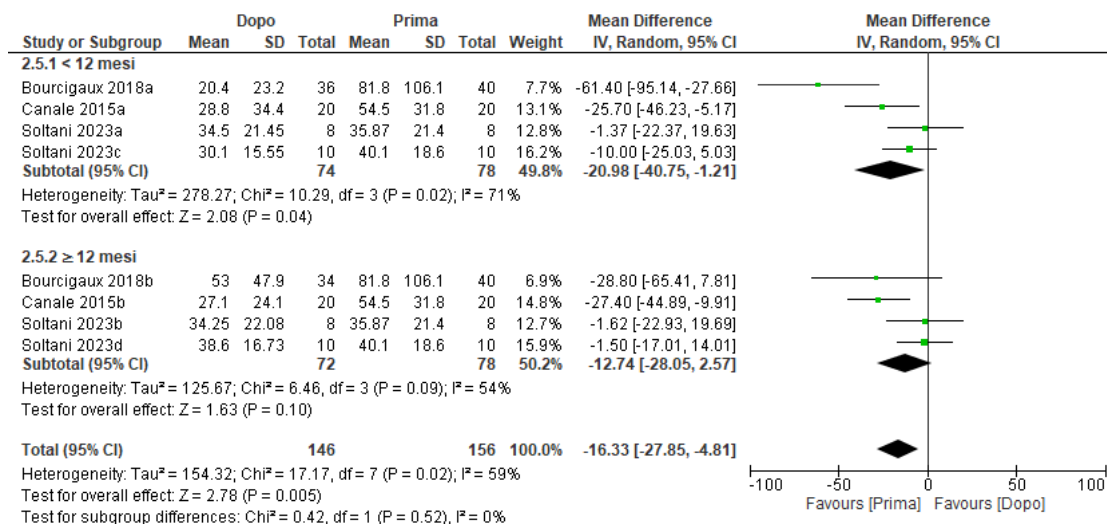


Figura 29. Analisi di sottogruppo per concentrazione degli spermatozoi in base alla durata del follow-up.

3.4.5.6 MOTILITÀ DEGLI SPERMATOZOI

La motilità degli spermatozoi (figura 30) non mostra variazioni significative in nessuno dei due sottogruppi temporali. Nel gruppo <12 mesi l'effetto è MD -1,75 (IC 95% -5,97-2,47; p=0,42), con eterogeneità nulla (I²=0%); nel gruppo ≥12 mesi è MD -1,14 (IC 95% -5,33-3,05; p=0,59), ancora con eterogeneità nulla. Il totale dei sottogruppi è non significativo (MD -1,44; IC 95% -4,41-1,53; p=0,34), e non emerge differenza tra sottogruppi (p=0,84).

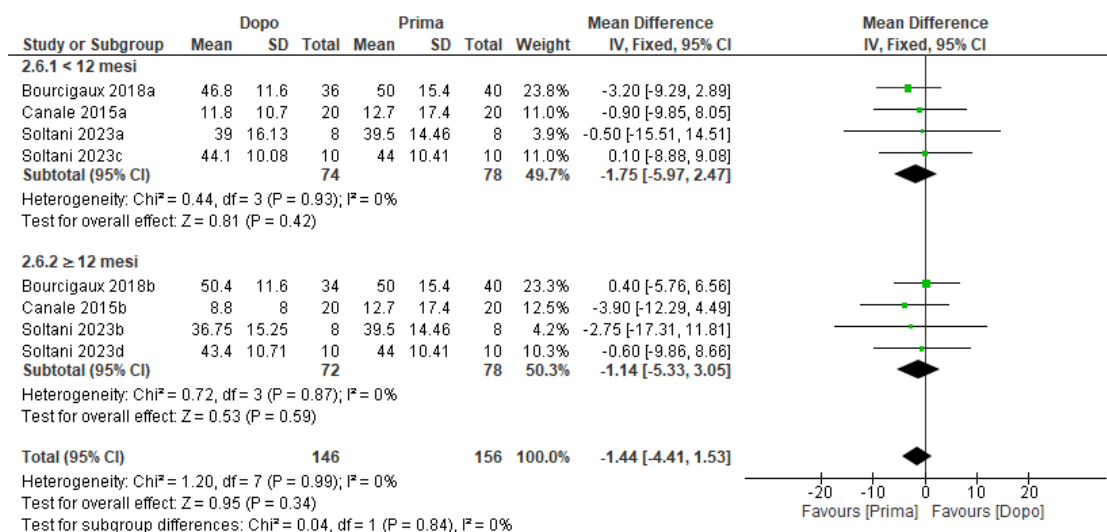


Figura 30. Analisi di sottogruppo per motilità degli spermatozoi in base alla durata del follow-up.

3.4.5.7 MORFOLOGIA DEGLI SPERMATOZOI

Per la morfologia degli spermatozoi (figura 31), il sottogruppo <12 mesi non mostra una variazione significativa (MD -1,99; IC 95% -6,77-2,79; p=0,41), con eterogeneità nulla. Analogamente, il sottogruppo ≥12 mesi mostra un effetto non significativo (MD -0,22; IC 95% -5,06-4,62; p=0,93). Anche il totale è non significativo (MD -1,12; IC 95% -4,52-2,28; p=0,52), senza differenze tra sottogruppi (p=0,61).

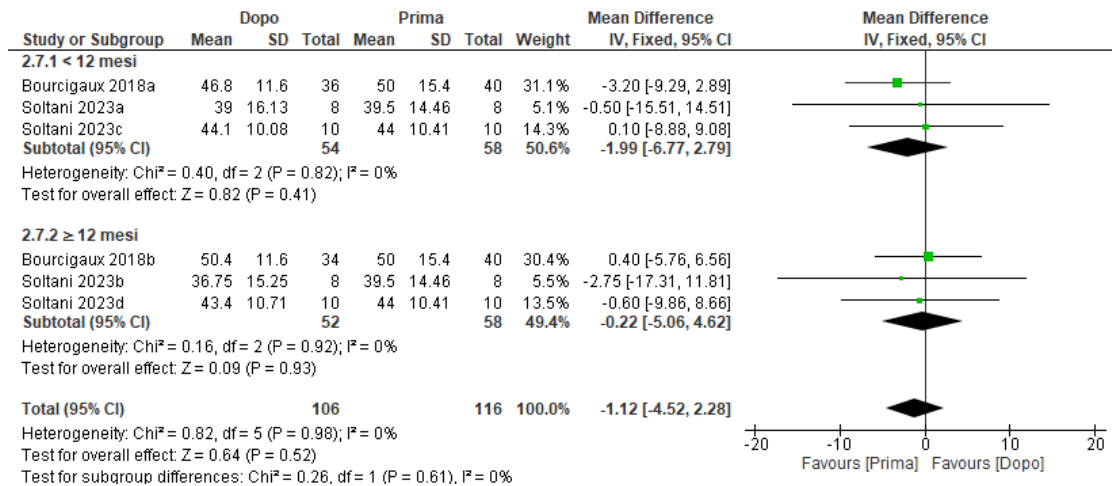


Figura 31. Analisi di sottogruppo per morfologia degli spermatozoi in base alla durata del follow-up.

3.4.6 ANALISI DI SOTTOGRUPPO PER DOSE DI RADIOIODIO

3.4.6.1 FSH

Per FSH (figura 32), il sottogruppo trattato con dosi <100 mCi non mostra variazioni significative (MD 0,09 UI/mL; IC 95% -1,17-1,36; p=0,88), con eterogeneità moderata (I²=56%). Al contrario, nel sottogruppo ≥100 mCi si osserva un aumento marcato e statisticamente significativo (MD 5,21 UI/mL; IC 95% 2,97-7,45; p<0,00001), con eterogeneità elevata (I²=91%). Il test per differenza tra sottogruppi è altamente significativo (p<0,0001), indicando un chiaro gradiente dose-risposta.

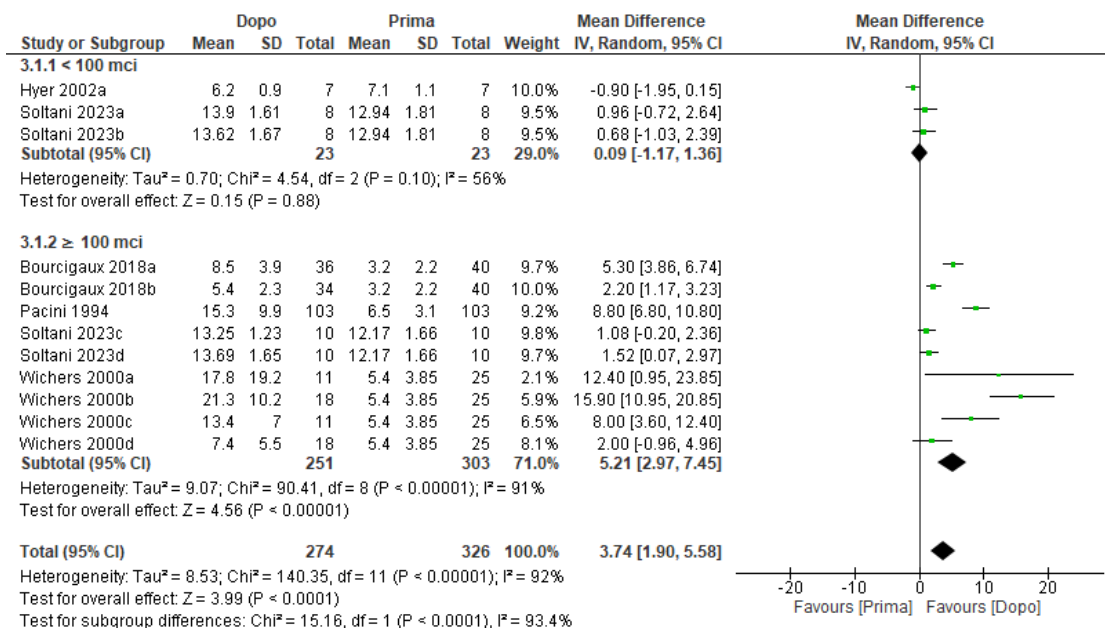


Figura 32. Analisi di sottogruppo per FSH in base alla dose di radioiodio.

3.4.6.2 LH

Per LH (figura 33), il sottogruppo <100 mCi non mostra un effetto significativo (MD 0,46; IC 95% -0,42-1,34; p=0,30), con eterogeneità nulla. Nel sottogruppo ≥100 mCi l'effetto rimane non significativo o borderline (MD 0,39; IC 95% -0,08-0,85; p=0,10), con eterogeneità moderata-bassa (I²=30%). Il totale è al limite della significatività (MD 0,40; IC 95% -0,01-0,82; p=0,05), ma il test per differenza tra sottogruppi non è significativo (p=0,88).

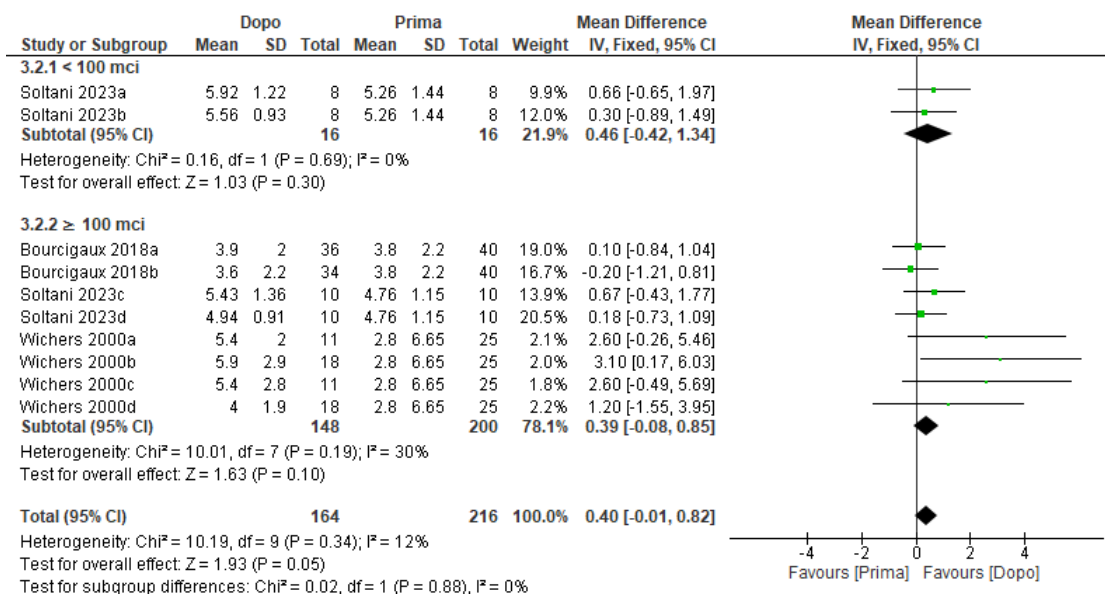


Figura 33. Analisi di sottogruppo per LH in base alla dose di radioiodio.

3.4.6.3 TESTOSTERONE

Nel sottogruppo <100 mCi (figura 34), il testosterone non mostra variazioni significative (MD -8,06; IC 95% -58,29-42,18; p=0,75), con eterogeneità nulla. Nel sottogruppo ≥100 mCi si osserva invece un incremento significativo (MD 62,54; IC 95% 12,61-112,47; p=0,01), con eterogeneità elevata (I²=61%). Il totale è significativo (MD 44,12; IC 95% 3,62-84,62; p=0,03), mentre il test per differenza tra sottogruppi è al limite della significatività (p=0,05).

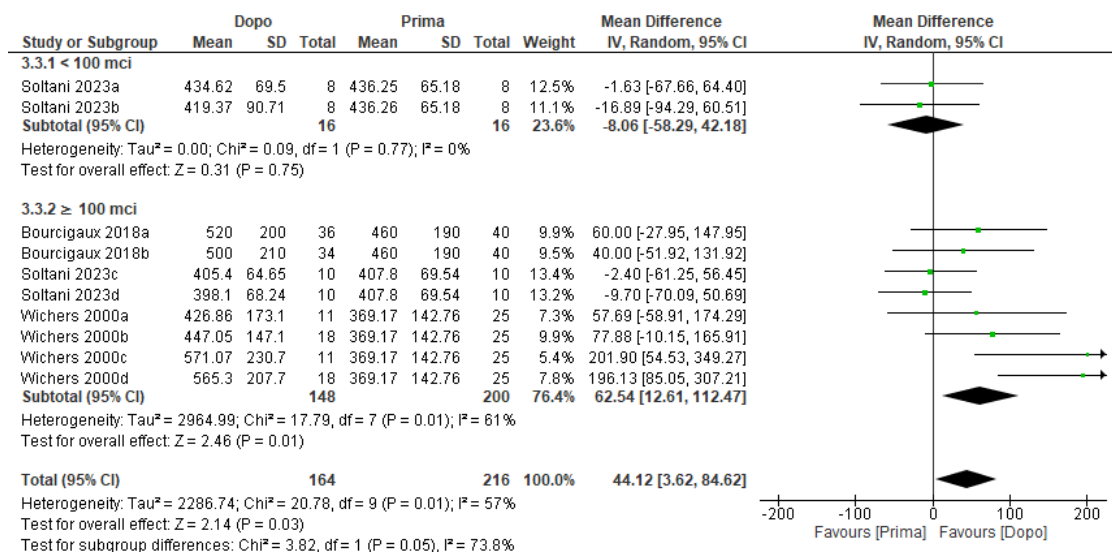


Figura 34. Analisi di sottogruppo per testosterone in base alla dose di radioiodio.

3.4.6.4 INIBINA B

Non è disponibile un'analisi di sottogruppo per dose relativa all'inibina B.

3.4.6.5 CONCENTRAZIONE DEGLI SPERMATOZOI

Per la concentrazione degli spermatozoi, il sottogruppo <100 mCi non mostra variazioni significative (MD -1,49; IC 95% -16,45-13,46; p=0,84) (figura 35), con eterogeneità nulla. Nel sottogruppo ≥100 mCi emerge una riduzione più marcata, ma non statisticamente significativa (MD -20,63; IC 95% -41,97-0,71; p=0,06), con eterogeneità elevata (I²=72%). Il totale non è significativo (MD -12,51; IC 95% -26,37-1,34; p=0,08), e il test per differenza tra sottogruppi non raggiunge la significatività (p=0,15).

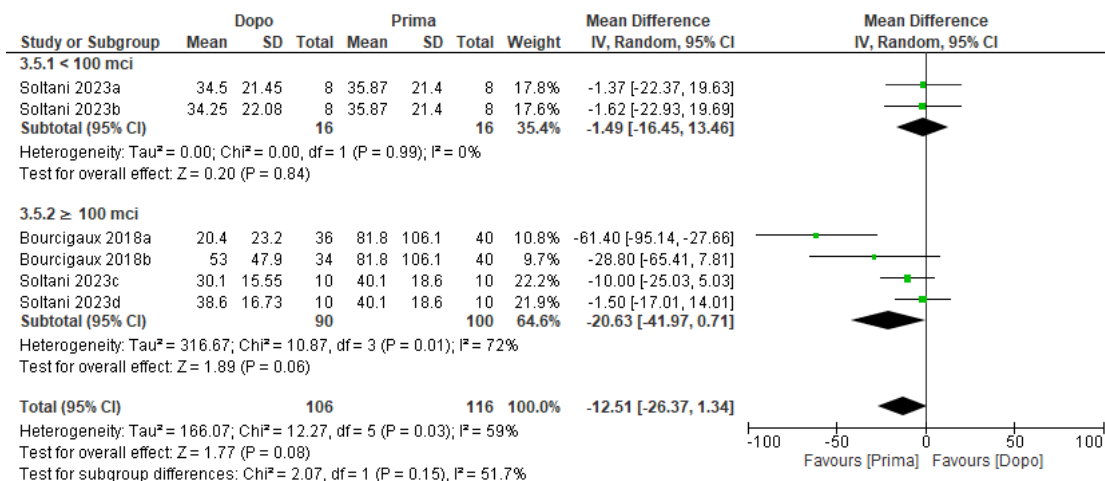


Figura 35. Analisi di sottogruppo per concentrazione degli spermatozoi in base alla dose di radioiodio.

3.4.6.6 MOTILITÀ DEGLI SPERMATOZOI

La motilità degli spermatozoi (figura 36) non mostra variazioni significative né a dosi <100 mCi (MD -1,66; IC 95% -12,11-8,79; p=0,76) né a dosi ≥100 mCi (MD -1,05; IC 95% -4,65-2,54; p=0,57), con eterogeneità nulla in entrambi i sottogruppi. Il totale è non significativo (MD -1,12; IC 95% -4,52-2,28; p=0,52), e non si osserva differenza tra sottogruppi (p=0,91).

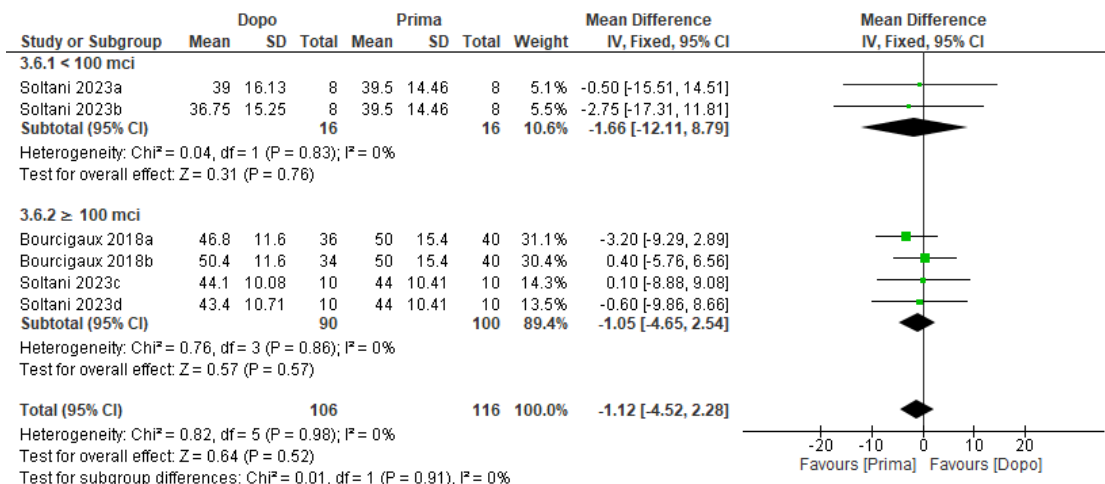


Figura 36. Analisi di sottogruppo per motilità degli spermatozoi in base alla dose di radioiodio.

3.4.6.7 MORFOLOGIA DEGLI SPERMATOZOI

Anche la morfologia degli spermatozoi (figura 37) non mostra un effetto dose-dipendente. A dosi <100 mCi l'effetto è MD -0,31 (IC 95% -7,39-6,76; p=0,93), mentre a dosi ≥100 mCi è MD -1,25 (IC 95% -3,75-1,26; p=0,33), con eterogeneità nulla in entrambi i sottogruppi. Il totale è non significativo (MD -1,14; IC 95% -3,51-1,22; p=0,34), senza differenza tra sottogruppi (p=0,81).

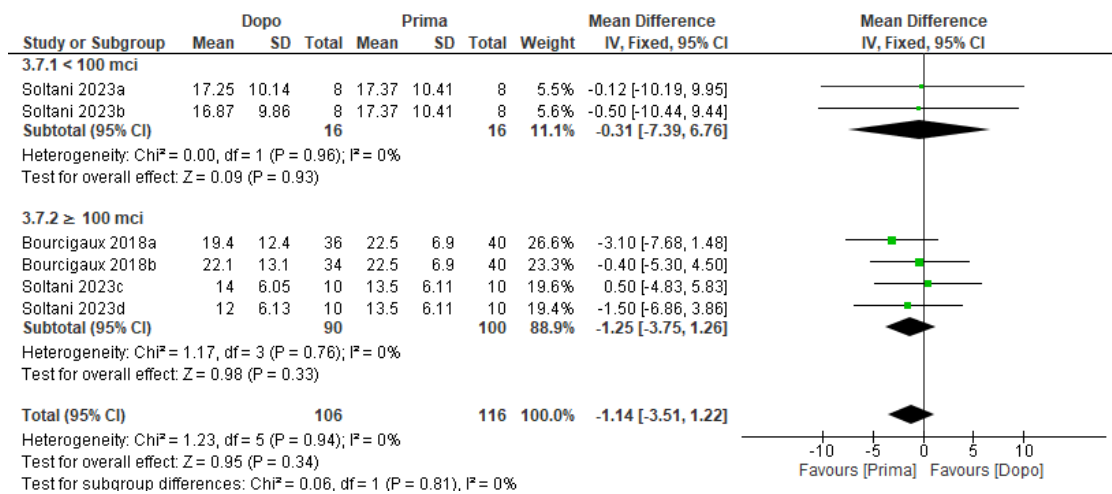


Figura 37. Analisi di sottogruppo per morfologia degli spermatozoi in base alla dose di radioiodio

3.5 DISCUSSIONE

La nostra meta-analisi è stata condotta con l'obiettivo di chiarire se il trattamento radiometabolico con iodio-131, utilizzato nei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide, possa avere conseguenze sulla funzione testicolare e sulla fertilità maschile. Il quadro che emerge non è quello di un danno uniforme e inevitabile: nella maggior parte dei pazienti non sono state osservate alterazioni permanenti dei parametri seminali né una riduzione stabile dei livelli di testosterone.

Il dato relativo al testosterone, tuttavia, non può essere interpretato in modo isolato. Le oscillazioni riportate nei diversi studi possono dipendere da numerosi elementi: il momento scelto per il prelievo, le condizioni cliniche del paziente prima del trattamento, la fase del percorso terapeutico e l'eventuale presenza di altre alterazioni endocrine. È possibile, ad esempio, che alcuni pazienti presentassero valori più bassi già prima della radioiodioterapia e che il successivo miglioramento del quadro clinico abbia determinato un recupero del testosterone. Per questo motivo, l'assenza di una riduzione persistente del testosterone non esclude del tutto una sofferenza testicolare, soprattutto quando si prende in considerazione la componente deputata alla spermatogenesi.

Proprio in questo ambito il risultato più rilevante della nostra analisi è rappresentato dall'aumento dell'FSH. Tale incremento è stato osservato sia nelle valutazioni effettuate a breve distanza dalla terapia sia nei follow-up più lunghi; inoltre, è risultato più evidente nei pazienti esposti a dosi maggiori di radioiodio. L'FSH è un indicatore particolarmente utile perché, quando aumenta, può segnalare una riduzione della funzionalità del compartimento seminifero e delle cellule del Sertoli, anche in presenza di valori di testosterone ancora nella norma [21] [22] [23]. In altri termini, il paziente può conservare una funzione androgenica apparentemente adeguata, pur presentando una minore riserva spermatogenetica.

Questo aspetto assume un peso maggiore nei pazienti che arrivano al trattamento con una funzione testicolare già compromessa o borderline. In questi soggetti, un'alterazione che in altri casi potrebbe essere transitoria o poco significativa può incidere concretamente sul progetto riproduttivo. La stessa attenzione deve essere riservata agli uomini giovani che desiderano avere figli, ai pazienti destinati a ricevere più cicli terapeutici e a coloro che presentano fattori di rischio andrologico pre-esistenti. In tali situazioni, discutere

prima del trattamento il possibile impatto sulla fertilità non rappresenta soltanto un approfondimento accessorio, ma una parte importante della presa in carico clinica.

Parametri come la frammentazione del DNA e le anomalie cormosomiche non hanno trovato un confronto perché analizzati da un singolo studio [23], ragione per cui i dati in questione vanno analizzati con cautela; in questo studio la frammentazione del DNA non è aumentata in maniera significativa dopo radioterapia, questo può essere rassicurante in quanto suggerisce che la terapia con radioiodio non determini un vero e proprio danno genomico, e risulta importante nell'ottica della fertilità. Tuttavia, nello stesso studio si registra un incremento statisticamente significativo delle anomalie cromosomiche dopo 3 mesi di trattamento a dose ablativa 3,7 GBq, associata ad una persistenza (lieve) nel tempo oltre i 13 mesi [23]. Questo dato evidenzia come in realtà sebbene la frammentazione del DNA non tenda ad aumentare significativamente, non possiamo escludere un reale effetto genotossico. Come precedentemente detto questi sono risultati visti in un singolo studio e non conclusivi, ma rappresentano un'ulteriore prova a favore della necessità di un counselling adeguato pre-trattamento come verrà esposto in seguito.

I nostri risultati trovano riscontro nelle linee guida dell'American Thyroid Association pubblicate nel 2025. Nella raccomandazione 43, infatti, viene indicato che i pazienti maschi che ricevono attività cumulative di radioiodio superiori a 14,8 GBq (400 mCi) devono essere informati del possibile rischio di infertilità [27]. Le stesse linee guida riportano che la terapia con radioiodio può associarsi a una temporanea riduzione della conta spermatica, a un incremento dell'FSH e a una riduzione dell'inibina B, mentre il testosterone non appare generalmente compromesso in modo stabile [27]. Questo passaggio è in linea con quanto osservato nella nostra meta-analisi, nella quale il segnale più costante non riguarda la funzione androgenica, ma l'aumento dell'FSH.

Le linee guida ATA precisano inoltre che, nella maggior parte dei casi, FSH e inibina B tendono a normalizzarsi entro 18 mesi dall'ultima somministrazione di radioiodio e suggeriscono di considerare la crioconservazione del liquido seminale quando l'attività cumulativa raggiunge o supera 14,8 GBq [27]. La nostra analisi non consente di stabilire con certezza quali pazienti svilupperanno un'alterazione duratura; tuttavia, la relazione osservata con la dose rende ragionevole adottare un atteggiamento prudente nei soggetti più esposti o già vulnerabili sul piano riproduttivo.

La concordanza tra i risultati della meta-analisi e le indicazioni ATA rafforza quindi la necessità di integrare la valutazione riproduttiva nel percorso terapeutico degli uomini candidati a radioiodioterapia. Pur essendo attualmente formulata come Good Practice Statement, la raccomandazione ATA appare sostenuta da un razionale clinico concreto: la tossicità gonadica non sembra rappresentare un evento frequente e irreversibile per tutti i pazienti, ma costituisce un rischio da considerare e discutere quando la dose cumulativa aumenta o quando il desiderio di paternità è ancora presente.

È comunque necessario sottolineare i limiti della nostra analisi. Gli studi disponibili includono un numero complessivamente ridotto di pazienti e mostrano una notevole eterogeneità, sia per le attività di radioiodio somministrate sia per la durata del follow-up e per le modalità con cui sono stati valutati gli esiti ormonali e seminali. Queste differenze riducono la precisione delle stime e non permettono di individuare una soglia di sicurezza valida per ogni paziente. I risultati devono pertanto essere letti come un segnale clinicamente significativo, ma ancora bisognoso di conferma attraverso studi prospettici più ampi e metodologicamente omogenei.

Nel complesso, la radioiodioterapia non sembra determinare nella maggior parte dei pazienti un deficit androgenico permanente o una compromissione irreversibile della qualità seminale. Tuttavia, l'aumento dell'FSH, soprattutto quando associato a dosi cumulative maggiori, suggerisce che il compartimento seminifero possa essere più sensibile all'esposizione. Questo dato richiama l'importanza di un approccio personalizzato, in cui il beneficio oncologico del trattamento venga bilanciato con la tutela della fertilità e della qualità di vita del paziente.

3.6 CONCLUSIONI

La nostra meta-analisi evidenzia che la terapia con radioiodio può associarsi a un'alterazione della funzione testicolare, espressa soprattutto dall'aumento dell'FSH e più evidente con l'incremento della dose somministrata. Al contrario, i dati disponibili non mostrano, nella maggior parte dei pazienti, una compromissione irreversibile della qualità seminale o una riduzione stabile del testosterone.

Alla luce di questi risultati, nei pazienti maschi con desiderio di paternità appare opportuno valutare la funzione testicolare prima del trattamento, soprattutto in presenza di fattori di rischio andrologico, di una funzione riproduttiva già ridotta o della previsione di trattamenti ripetuti e ad attività cumulative elevate. Quando indicato, tale valutazione può comprendere anamnesi riproduttiva, profilo ormonale ed esame del liquido seminale. Nei soggetti maggiormente esposti, la crioconservazione del seme prima della terapia rappresenta un'opzione prudente e coerente con le attuali indicazioni ATA [27].

Ulteriori studi, condotti su popolazioni più ampie e con follow-up standardizzati, saranno necessari per definire meglio la durata e la reversibilità delle alterazioni osservate e per individuare soglie di rischio clinicamente utili. Nell'attesa di evidenze più solide, è necessario un'adeguata personalizzazione della terapia considerando rischi e benefici, soprattutto per quel che riguarda la sfera riproduttiva in soggetti giovani, affinché il paziente possa affrontare il trattamento in modo informato e consapevole.

4 BIBLIOGRAFIA

1. Anastasi G, et al. Trattato di anatomia umana. Volume 2. Milano: Edi-Ermes; 2019.
2. Cooper DS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 171-238.
3. Conti F. Fisiologia medica. 3^a ed. Volume 2. Milano: Edi-Ermes; 2021.
4. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):27-63. doi:10.1007/s12022-022-09707-3.
5. Kitahara CM, Schneider AB. Cancer progress and priorities: epidemiology of thyroid cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(7):1284-1297. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-1440.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.
7. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: what are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022;11(1):e210046. doi:10.1530/ETJ-21-0046.
8. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335.
9. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337-386. doi:10.1089/thy.2020.0944.
10. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association clinical practice guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023;12(5):e230067. doi:10.1530/ETJ-23-0067.
11. Campennì A, Siracusa M, Ruggeri RM. Oldie but Goldie: the fundamental role of radioiodine in the management of thyroid cancer. *J Clin Med*. 2024;13(21):6400. doi:10.3390/jcm13216400.
12. Bukhari SQ, Mirghani H. Radioactive iodine effects on ovarian reserve: a systematic review and metaanalysis. *Front Endocrinol*. 2026;17:1636824. doi:10.3389/fendo.2026.1636824.
13. Kim HO, Lee K, Lee SM, Seo GH. Association between pregnancy outcomes and radioactive iodine treatment after thyroidectomy among women with thyroid

- cancer. *JAMA Intern Med.* 2020;180(1):54-61.
doi:10.1001/jamainternmed.2019.4644.
14. Navarro P, Rocher S, Miró-Martínez P, et al. Radioactive iodine and female fertility. *Sci Rep.* 2022;12:3704. doi:10.1038/s41598-022-07592-8.
 15. Fukunaga H, Yokoya A, Prise KM. A brief overview of radiation-induced effects on spermatogenesis and oncofertility. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):805.
doi:10.3390/cancers14030805.
 16. Lai PP, Jing YT, Guo L, Qin TZ, Xue YZ, Zhang ZW, et al. Abscopal effects of thoracic X-ray radiation on spermatogenesis in mice. *Front Physiol.* 2022;13:984429. doi:10.3389/fphys.2022.984429.
 17. Dimitrova T, Hristova E, Petrova N. Low-dose ionizing radiation exposure on human male gametes: damage or benefit. *Life (Basel).* 2024;14(7):830.
doi:10.3390/life14070830.
 18. Esquerré-Lamare C, Isus F, Moinard N, Bujan L. Sperm DNA fragmentation after radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer. *Basic Clin Androl.* 2015;25:8. doi:10.1186/s12610-015-0024-1.
 19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
 20. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712-716. doi:10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x.
 21. Soltani S, Aghaee A, Zakavi SR, Mottaghi M, Emadzadeh M, Kasaeian Naeini S. Effects of radioiodine therapy on fertility indicators among men with differentiated thyroid cancer: a cohort study. *Int J Reprod Biomed.* 2023;21(5):387-394.
doi:10.18502/ijrm.v21i5.13472.
 22. Canale D, Ceccarelli C, Caglieresi C, Moscatelli A, Gavioli S, Santini P, et al. Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(2):295-299. doi:10.1111/cen.12514.
 23. Bourcigaux N, Rubino C, Berthaud I, Toubert ME, Donadille B, Leenhardt L, et al. Impact on testicular function of a single ablative activity of 3.7 GBq radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1408-1416.
doi:10.1093/humrep/dey222.

24. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I131 therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(6):755-758. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01545.x.
25. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grünwald F, Klingmüller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(5):503-507. doi:10.1007/s002590050535.
26. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med*. 1994;35(9):1418-1422.
27. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, Bischoff L, Bloom G, Brent GA, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2025;35(8):841-985. doi:10.1177/10507256251363120.

