



***Ricerca e Innovazione***  
***Dipartimento Chirurgico***

**ORIA**

***Reggio Emilia - 5 marzo 2008***

- **Studio di Intervento multicentrico.  
Efficacia del trattamento con L-  
Tiroixina a dosi sostitutive in soggetti  
affetti da ipotiroidismo subclinico**

# **IPOTIROIDISMO SUBCLINICO: Definizione**

Valori normali di ormoni tiroidei circolanti associati a TSH sierico aumentato

Se **TSH > 10  $\mu$ U/ml**

- controversie limitate

Se **TSH < 10  $\mu$ U/ml**

- controversie ampie

# Ipotiroidismo Subclinico: Cause

## Patologia tiroidea dimostrata

- tiroidite cronica autoimmune
- trattamenti pregressi con  $^{131}\text{I}$
- pregressa flogosi acuta
- insufficiente terapia sostitutiva

## Tireopatia incerta

- trattamento con farmaci interferenti
- forma idiopatica

# **Tiroidite cronica autoimmune: aspetti epidemiologici**

- **~10% of women and ~1% men in the general population have positive TG and TPO antibody test results**
- **In women, overt hypothyroidism ~ 2% and elevated TSH levels 7.5%**
- **Men had 10 to 4-fold lower incidence of thyroid abnormalities.**
- **In children whose parents had history of thyroid disease ~ 10 % prevalence of positive abTPO/abTg**
- **Women with both positive antibody test results and raised TSH levels become hypothyroid at the rate of 5%/year**

# **IPOTIROIDISMO SUBCLINICO: impatto assistenziale**

Patologia grave ? → no

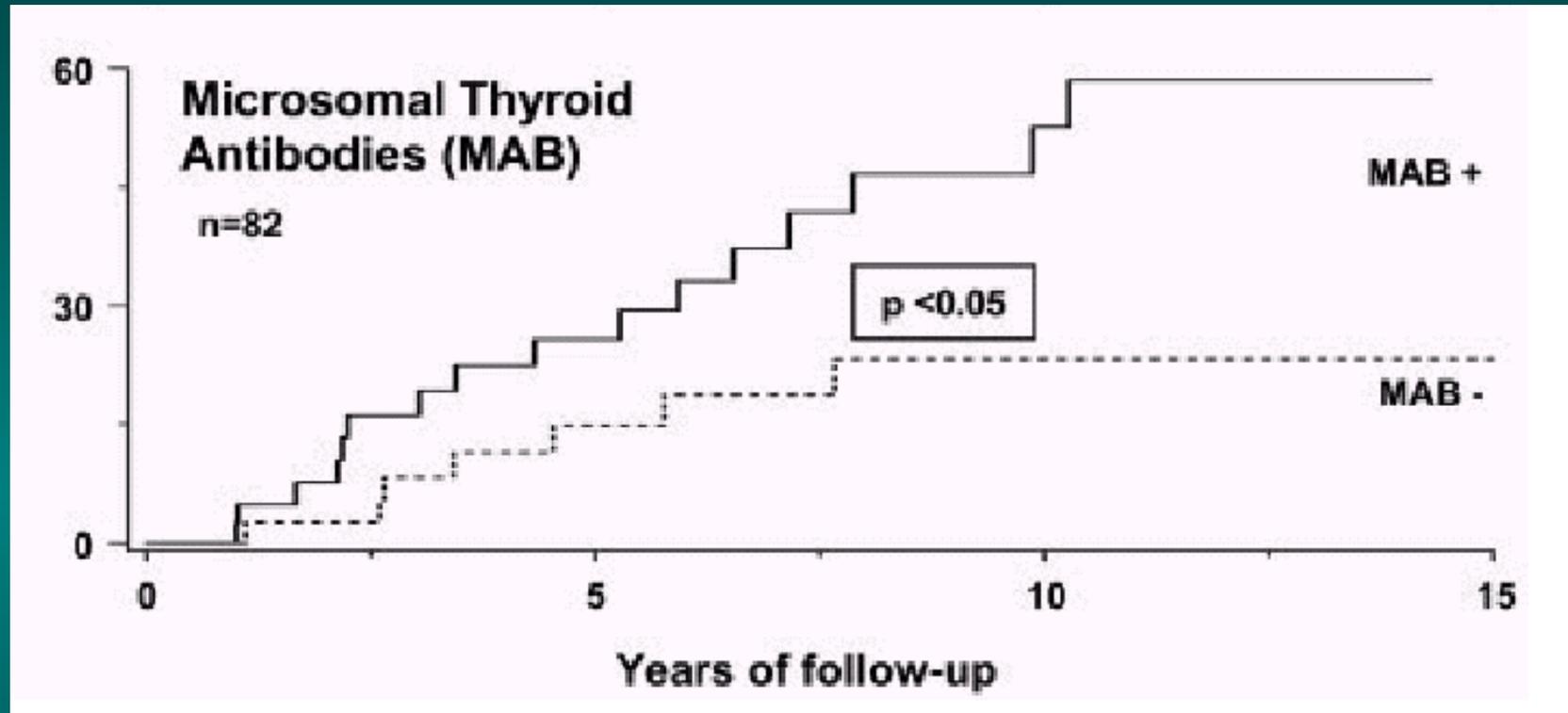
Alti costi ? → no

## **Tuttavia:**

- frequenza del problema molto elevata
- disomogeneità di comportamento degli specialisti

mancanza di certezze sul da farsi

richiesta di trattamento da parte dei pazienti



The risk for overt hypothyroidism in the group of patients with grade II dysfunction (TSH >6–12 mU/liter) can be assessed by measurements of microsomal or thyroperoxidase antibodies

107 pz > 55 yrs.

Follow-up: 31.7  
motnhs

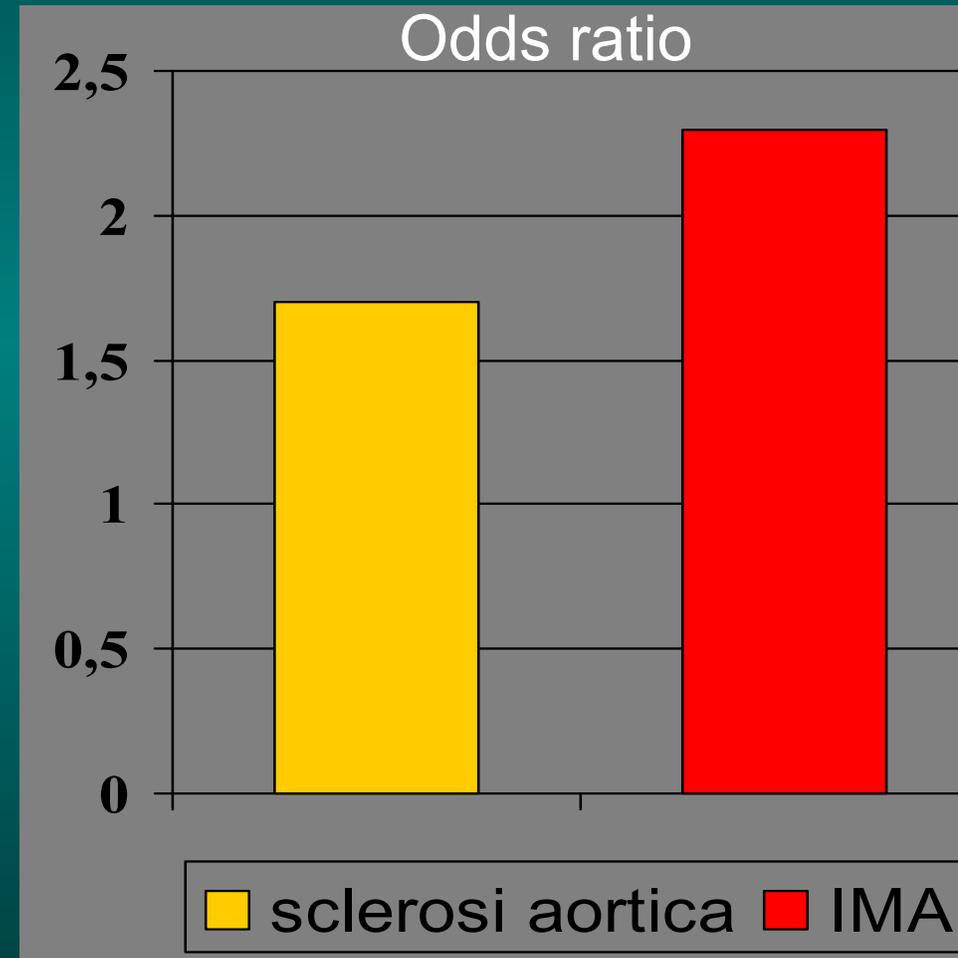
	Functional situation at the end of follow-up					
	Overt hypothyroidism		Normal TSH values		Subclinical hypothyroidism	
	No.	%	No.	%	No.	%
TSH concentration						
5.0–9.9 mU/liter	4	5.6	37	52.1	30	42.
10.0–14.9 mU/liter	6	40.0	2	13.3	7	46.
15.0–19.9 mU/liter	18	85.7	1	4.8	2	9.

Patients with mildly elevated TSH (5.0–9.9 mU/ liter) have a low risk of developing overt hypothyroidism and a great probability of normalizing their TSH values over time.

We recommend follow-up with clinical and biochemical monitoring in these patients.”

# Ipotiroidismo subclinico (scH) e rischio cardiovascolare: the *Rotterdam Study*

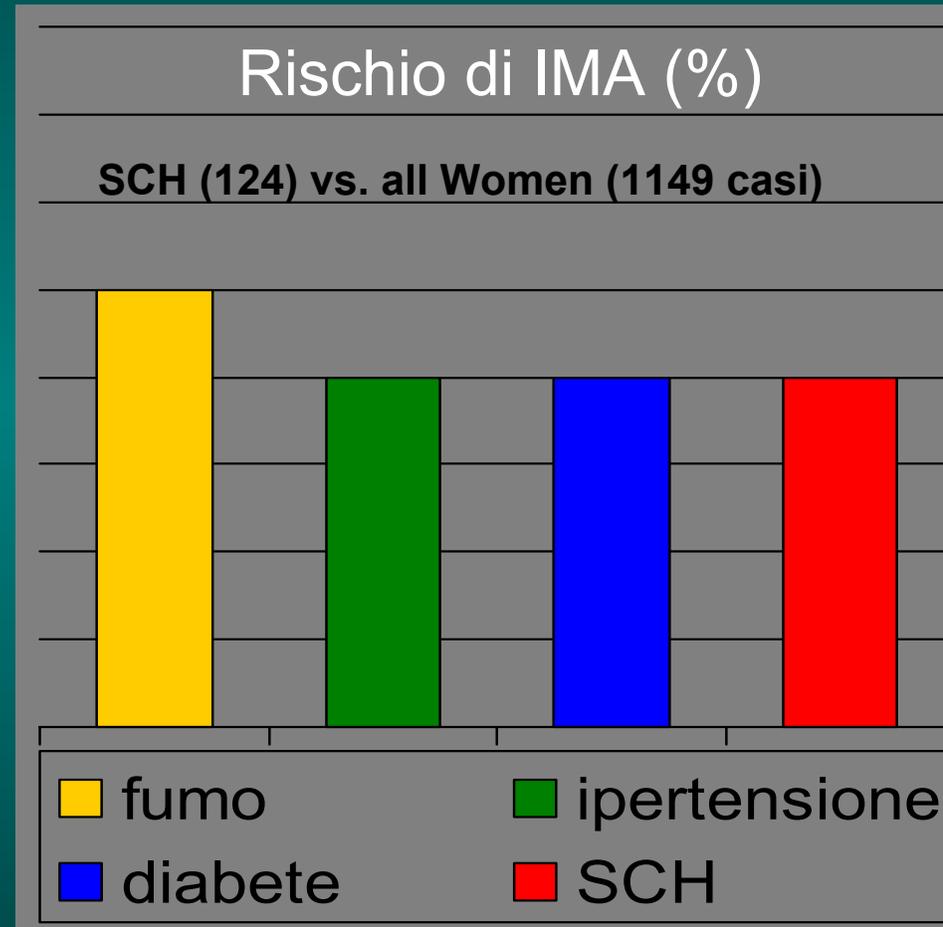
- studio di popolazione su 1149 donne di età media di  $69 \pm 7.4$  anni
- incremento nei 124 soggetti con scH di:
- aterosclerosi aortica:  
odds ratio = **1.7** (CI 1.1-2.6)
- infarto miocardico:  
odds ratio = **2.3** (CI 1.3 -4.0)
- aggiustamenti per BMI, fumo e pressione arteriosa: risultati non modificati



(Hak AE, *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-78)

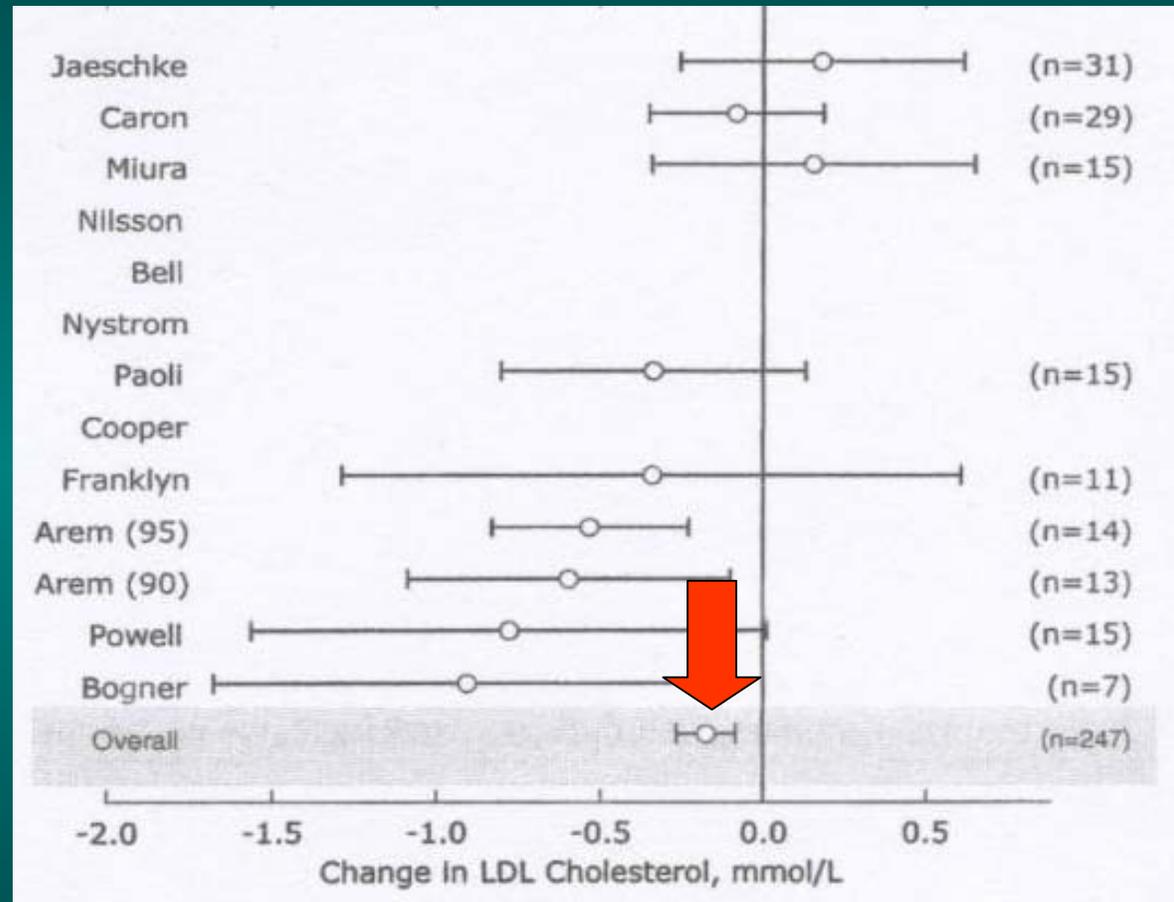
# Rischio attribuibile di IMA nella popolazione (*Rotterdam Study*)

- ipercolesterolemia: 18%
- fumo: 15%
- ipertensione: 14%
- diabete: 14%
- **ipotiroidismo subclinico: 14%**



# Modificazioni del metabolismo lipidico dopo terapia sostitutiva con levotiroxina: LDL-Colesterolo

- 1786 articoli pubblicati letteratura
- 13 studi di intervento con gruppo di controllo
- 247 pazienti valutati
- riduzione media del colesterolo LDL dopo LT4 = -10 mg / dl  
(95% CI, da - 4.0 a - 16)



Danese MD et al. Effects of Thyroxine Therapy on Serum Lipoproteins in Patients with Mild Thyroid Failure: A Quantitative Review of the Literature. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2993 - 3001

# Subclinical thyroid disease

## Scientific review and guidelines for diagnosis and management

Surks MI, JAMA 291: 228-238, 2004

**Table 1.** Quality of Evidence on the Strength of Association and Risks/Benefits of Treatment of Subclinical Hypothyroidism

Clinical Condition	Strength of Association		Benefits of Treatment	
	Serum TSH 4.5-10 mIU/L	Serum TSH >10 mIU/L	Serum TSH 4.5-10 mIU/L	Serum TSH >10 mIU/L
Progression to overt hypothyroidism	Good	Good	*	*
Adverse cardiac end points	Insufficient	Insufficient	No evidence	No evidence
Elevations in serum total and LDL cholesterol	Insufficient	Fair	Insufficient	Insufficient
Cardiac dysfunction	†	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Systemic hypothyroid symptoms	None	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Neuropsychiatric symptoms	None	Insufficient	Insufficient	Insufficient

Abbreviations: LDL, low-density lipoprotein; TSH, thyroid-stimulating hormone.

\*Thyroid hormone therapy normalizes serum TSH at any TSH concentration. Overt hypothyroidism occurs earlier in untreated patients with serum TSH >10 mIU/L than in those with serum TSH between 4.5 and 10 mIU/L.

†Data did not distinguish between serum TSH concentrations between 4.5 and 10 mIU/L and >10 mIU/L.

# **Ipotiroidismo subclinico: finalità e tipologia dello studio**

## **Scopo dello studio**

1. Verificare l'evoluzione dell'IS (ipotiroidismo franco o ritorno alla normalizzazione della funzione tiroidea)
2. Verificare l'efficacia a lungo termine del trattamento dell'IS con tiroxina su:
  - a. incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, in prevenzione primaria e secondaria,
  - b. sintomatologia di pazienti affetti da IS,
  - c. qualità della vita

## **Tipologia dello Studio**

- Trial randomizzato controllato, in aperto, su pazienti ambulatoriali, della durata di:
- a. 12 mesi (endpoints secondari, vedi oltre)
  - b. 5 anni (endpoints principali, vedi oltre) con arruolamento effettuato in un periodo di 12 mesi

# Ipotiroidismo subclinico: aspetti operativi

## Casistica e Metodologia

Soggetti di ambo i sessi di età superiore a 50 anni, affetti da ipotiroidismo subclinico primario, definito dalla presenza di:

- fT4 nel range di normalità
- TSH compreso tra 4,5 e 10  $\mu$ U/ml

Assegnazione randomizzata a due trattamenti:

- L-TIROXINA 50  $\mu$ g in soggetti fino a 50 kg di peso corporeo, 75  $\mu$ g in soggetti oltre 50 kg, in unica somministrazione al mattino a digiuno;
- Nessun trattamento

Dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento/non-trattamento verrà effettuato un controllo di TSH

In seguito i pazienti saranno valutati a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi dall'inizio dello studio per la valutazione degli endpoints.

# Ipotiroidismo subclinico: Endpoints

Nel paziente con ipotiroidismo subclinico, il trattamento con l-tiroxina dovrebbe determinare una significativa riduzione della sintomatologia, un miglioramento della qualità della vita e ridurre a lungo termine l'incidenza di eventi cardiovascolari.

## **A) Endpoints Principali:**

**Eventi cardiovascolari maggiori**

infarto del miocardio, sindrome coronarica, int. di rivascolarizzazione su arteria coronarica, intervento di rivascolarizzazione su arteria periferica ictus cerebrale, amputazione per evento ischemico, morte improvvisa da causa cardiovascolare, trombosi venosa profonda, trombo-embolia polmonare

## **B) Endpoints Secondari:**

**Fattori di rischio cardiovascolare:**

glicemia, insulina (HOMA index)  
colesterolo totale e HDL, trigliceridi  
pressione arteriosa

**Ospedalizzazione:**

**Sintomatologia e Qualità di vita.**

Questionari Clinical Score-General Health Questionnaire (GHQ-12)

- **Studio multicentrico randomizzato sui risultati a lungo termine del trattamento laser percutaneo rispetto al follow-up nei soggetti con noduli tiroidei benigni**

# La patologia nodulare tiroidea negli anni 2000

Epidemia di “incidentalomi” tiroidei

Sensibilizzazione della popolazione generale alla patologia nodulare tiroidea (screening occulto)



Aumentata incidenza di neoplasie tiroidee  
Crescente impiego delle risorse chirurgiche destinate alla patologia oncologica tiroidea

Domanda crescente di trattamenti non chirurgici della patologia nodulare tiroidea benigna “sintomatica”

# I noduli candidati al trattamento laser



**Nodulo isoecogeno, ovalare, a margini netti**

23 (T) x 17.5 (AP) x 33 (L) mm = 6.8 ml

# I noduli candidati al trattamento laser



**Nodulo isoecogeno, ovalare, a margini netti**

23 (T) x 17.5 (AP) x 33 (L) mm = 6.8 ml

# Effect of Ultrasound-Guided Interstitial Laser Photocoagulation on Benign Solitary Solid Cold Thyroid Nodules: One versus Three Treatments

*Helle Dossing, Finn Noe Bennedbaek, Laszlo Hegedus. Thyroid. August 1, 2006, 16(8): 763-768.*

30 pts assigned to one session of ILP (ILP-1) or three monthly ILP sessions (ILP-3) ( $n = 15$ ) and followed for 6 months.

## Thyroid nodule volume decrease

ILP- 1 group: from  $10.1 \pm 4.3$  mL to  $5.7 \pm 3.2$  mL ( $p = 0.0004$ ),

ILP-3 group from  $10.8 \pm 5.5$  mL to  $4.6 \pm 3.0$  mL ( $p = 0.0005$ ).

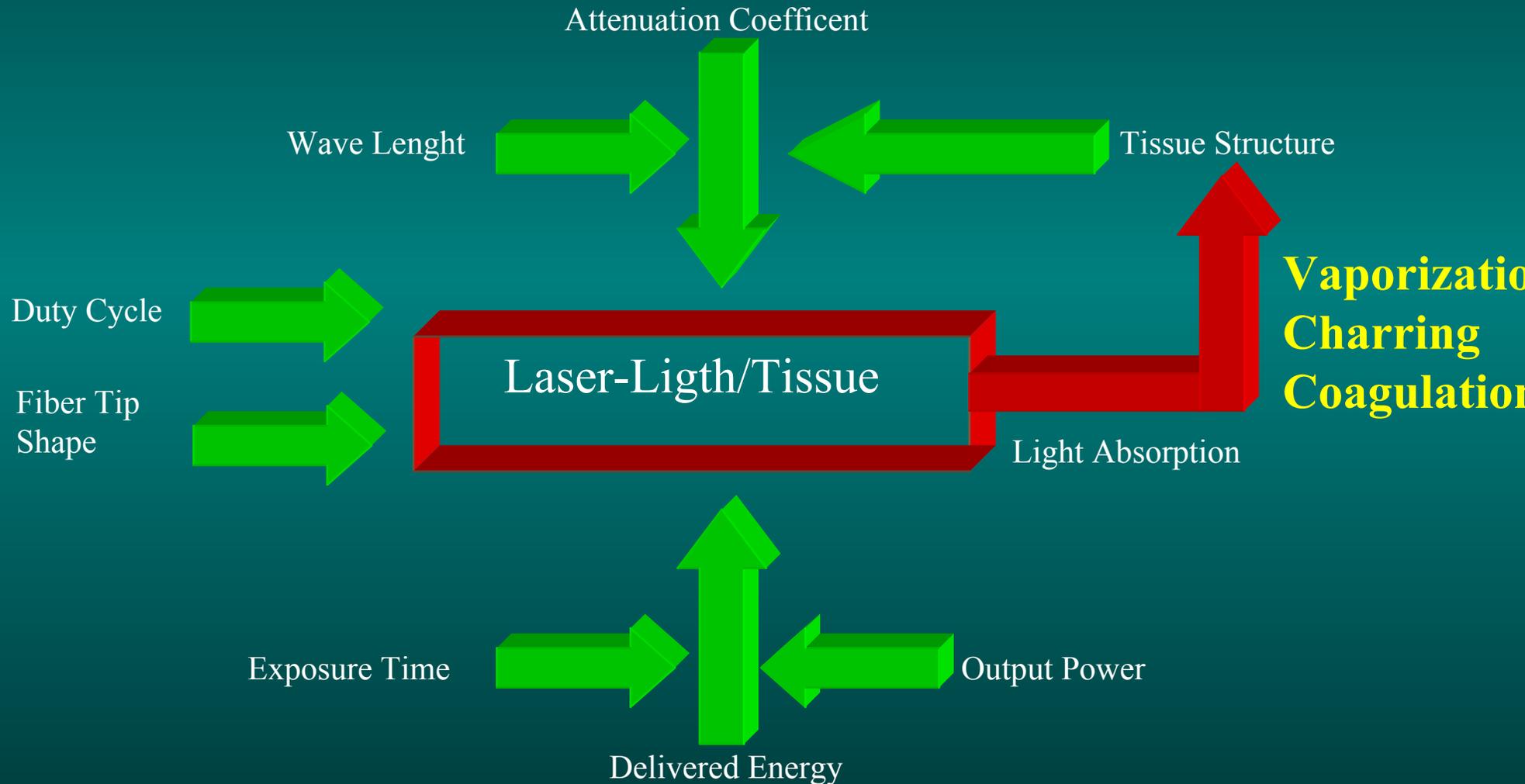
Mean thyroid nodule volume reduction  $\sim 30\%$  ( $p = 0.03$ ).

No major side effects were seen in either group.

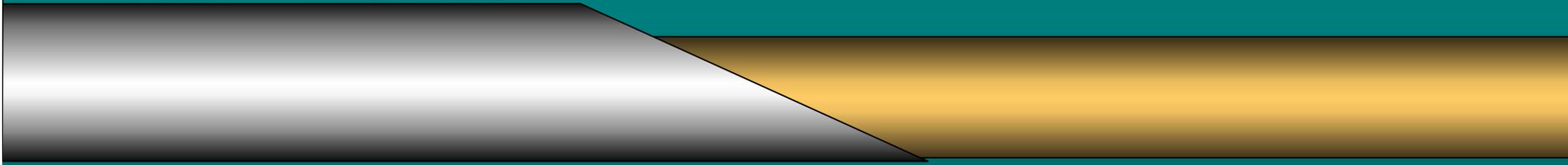
# Treatment of Benign Cold Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial of Percutaneous Laser Ablation Versus Levothyroxine Therapy or Follow-up

- 62 pts assigned to a single PLA (Group 1), LT4 (Group 2), or follow-up (Group 3).
- Group 1: significant nodule reduction 6-12 months after PLA (  $-42.7 \pm 13.6\%$ ;  $p = 0.001$ ). A reduction  $>50\%$  was found in 33.3% of cases.
- Group 2: nonsignificant nodule shrinkage
- Group 3: nonsignificant volume increase
- Improvement of local symptoms was registered in:
  - 81.2% of pts Group 1
  - 13.3% in Group 2
  - 0.0% in Group 3 (  $p = 0.001$ ).
- No complications were noted.

# Physical Parameters and Laser-Light/Tissue Interaction



# Flat Tip Technique



21 Chiba needle

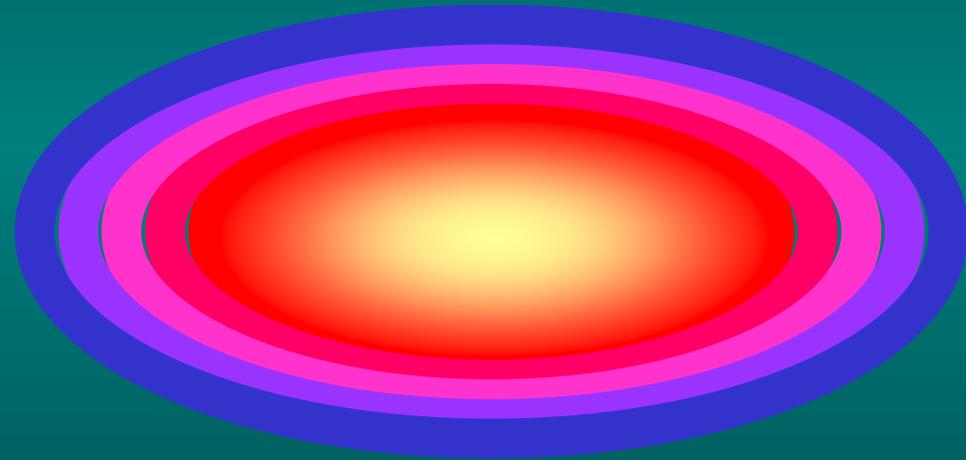
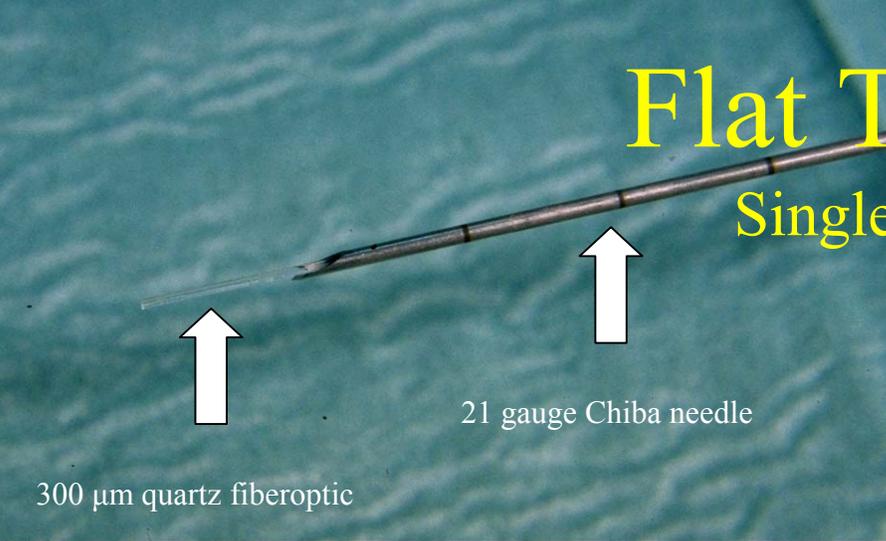


300  $\mu\text{m}$  quartz fiberoptic



# Flat Tip Technique

Single Ablation Diameters



8-10 mm

16-18 mm.

\* Continuous operating Nd-YAG LASER 3 W, 1800 J.

# LTA: Mechanism of Tissue Ablation

- **Local temperature 40-45 C°**  
reversible damages (if exposure time <30 min).
- **Local temperature 45-99 C°**  
tissue coagulation (different exposure time according to temperature - 1 sec. At 60 C°)
- **Local temperature greater than 99 C°**  
tissue vaporization and charring

## *Therapeutic Procedure*

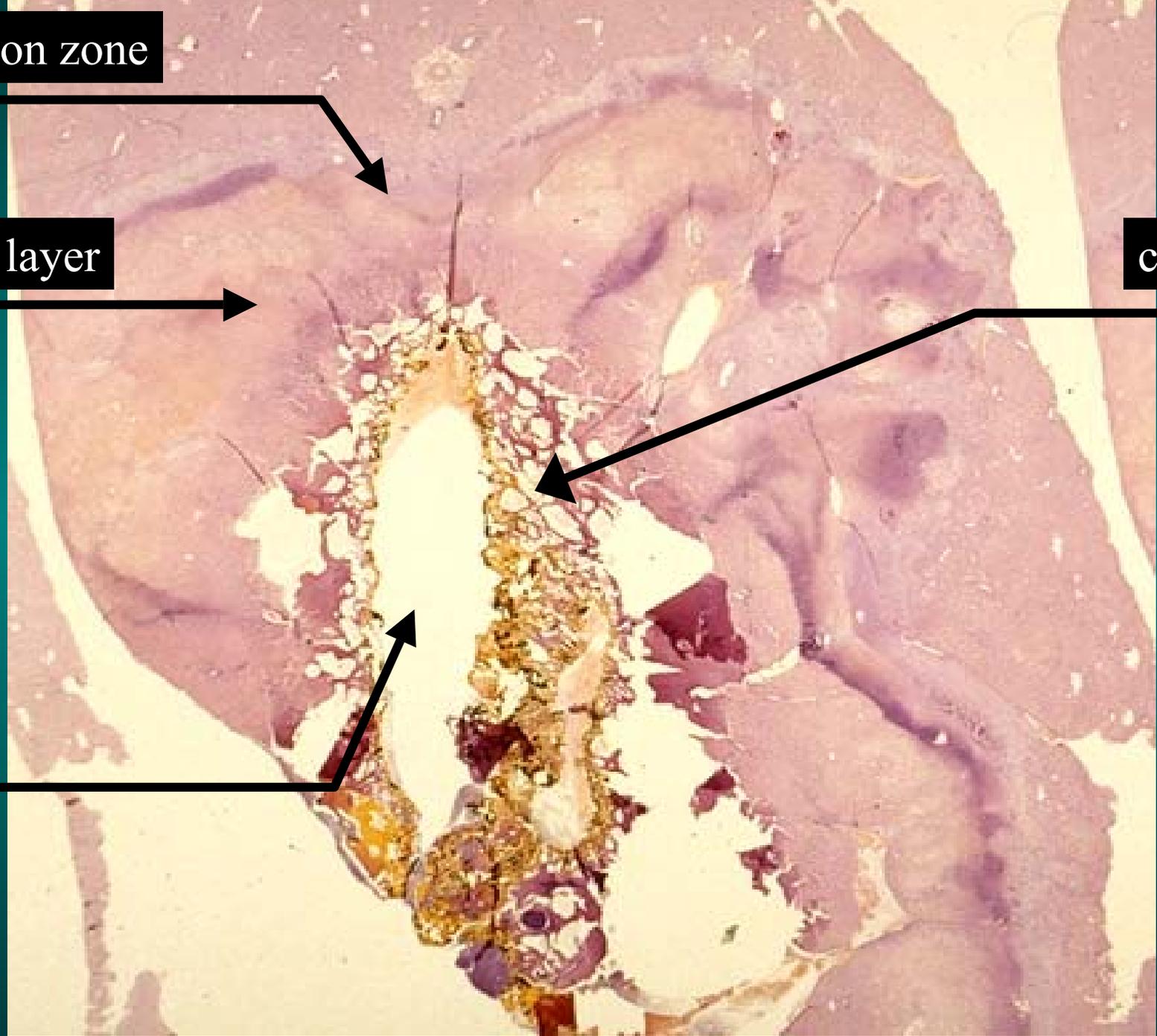
- Nd:YAG laser    1.064  $\mu\text{m}$
- Fiberoptic        300  $\mu\text{m}$  plane cut tip
- needles            21 gauge
- power output    2-3 watt x 10-15'  
800 - 2000 J x fibre

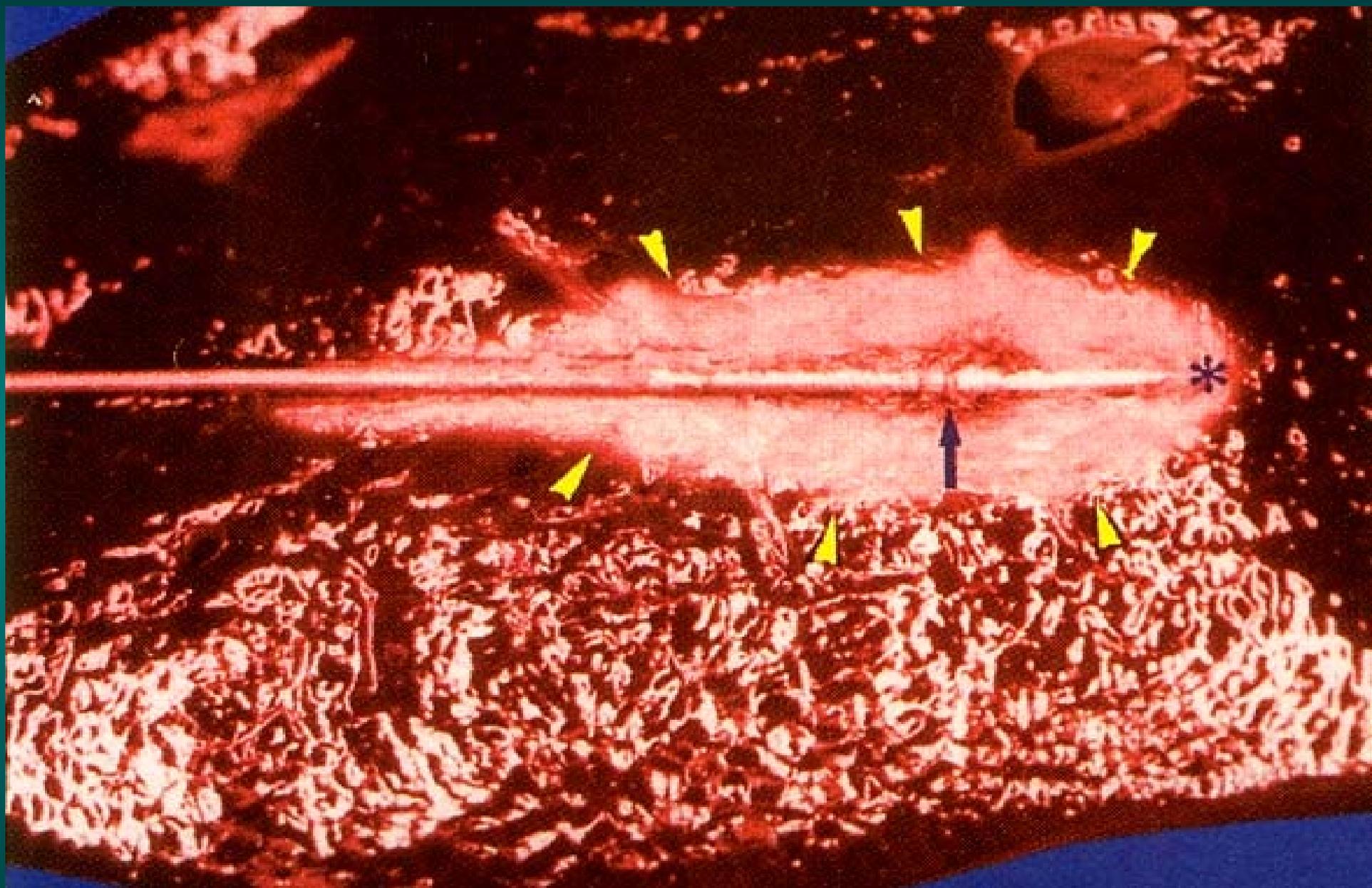
Transition zone

Coagulation layer

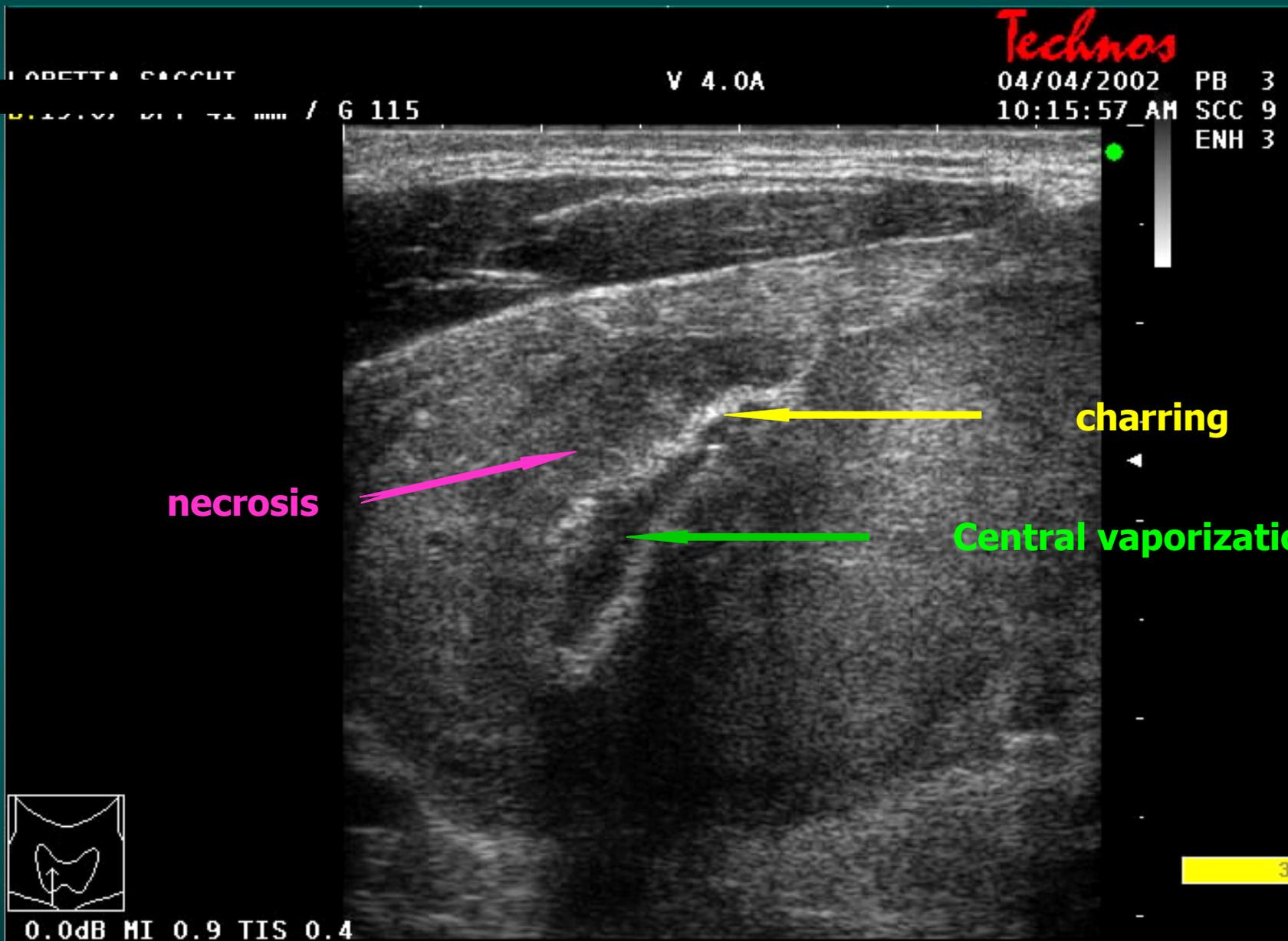
charring

cavitation





# 1 month after LTA treatment:



# Trial randomizzato controllato: PLA Versus Follow Up nei noduli tiroidei benigni

## Protocollo di studio

- **Gruppi di studio:** i pazienti verranno inseriti in due gruppi di cui uno attivo (trattamento laser per cutaneo) ed uno di controllo (semplice follow up).
- **Criteri di attribuzione del gruppo:** randomizzazione mediante generazione di numeri casuali da calcolatore elettronico.
- **Trattamento attivo:** sessione unica ed approccio standardizzato (2 fibre, con eventuale pull-back per ogni 15 mm di maggior diametro della lesione; da 5 – 10 ml 800 Joules /ml e 600 Joules/ml al di sopra di 10 ml di volume).
- **Durata dello studio:** la durata dello studio è di 3 anni complessivi, con valutazione clinica, laboratoristica ed ecografica di base, a 6 mesi, a 1 – 2 e 3 anni dal trattamento. Il reclutamento dei pazienti si svolgerà durante il primo anno.
- **Centri Partecipanti:** Albano Laziale; Pisa; Perugia; Reggio Emilia

# critéri di ammissione allo studio

1. età del paziente > 18 anni
2. presenza di nodulo singolo o dominante nell'ambito di un gozzo multinodulare
3. ecostruttura solida (componente liquida comunque <20% del volume totale)
4. volume tra 5 e 18 ml (diametro massimo > a 3.0 cm ed inferiore o pari a 4 cm)
5. ipocaptazione alla scintigrafia
6. ormoni tiroidei nei limiti della norma
7. esami citologici negativi per sospetti di neoplasia (classe THY 2 della British Thyroid Association) (VPN del 99.8%) non antecedente a più di sei mesi
8. Assenza di segni ecografici di tireopatia autoimmune o di elevazione degli autoanticorpi maggiore del 100% rispetto al limite massimo della metodica.
9. Valori di Calcitonina nei limiti della norma.
10. Sospensione di eventuale trattamento anticoagulante per 48 ore e del trattamento antiaggregante per 72 ore.

# Trial randomizzato controllato: PLA Versus Follow Up nei noduli tiroidei benigni:

## Obiettivi dello studio

- **Endpoint principale:** efficacia del trattamento laser nella riduzione del volume dei noduli tiroidei e nella riduzione dei sintomi compressivi, quando presenti, a breve (1 anno) e lungo termine (3 anni) dal trattamento rispetto alla semplice osservazione clinica (Endpoint forte: % di noduli con riduzione maggiore al 50% del volume di base e % di pazienti con scomparsa dei sintomi)
- **Endpoint secondari:**
  - a) complicanze a breve (6 mesi), medio (1 anno) e lungo termine (3 anni) e valutazione della tollerabilità della metodica.
  - b) Valutazione della riproducibilità della tecnica.
  - c) % dei pazienti che vanno alla chirurgia nei due gruppi
  - d) valutazione delle variabili di base (dimensioni, ecogenicità, struttura, forma del nodulo, vascolarizzazione, sede del nodulo) che possono predire la crescita del nodulo nel tempo nel gruppo di controllo e influenzare la risposta al trattamento laser