

## LE TERAPIE TERMO-ABLATIVE: UN NUOVO ORIZZONTE PER L'ENDOCRINOLOGO?

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

### I noduli tiroidei

La patologia nodulare tiroidea è molto comune nella pratica clinica, perché circa il 50% della popolazione generale presenta noduli tiroidei. L'ecografia tiroidea è il "gold standard" per la descrizione dei noduli della tiroide e anche per la scelta delle lesioni che meritano un approfondimento citologico mediante ago-aspirato eco-guidato. La maggior parte dei noduli (il 95%) è di natura benigna. Quando i noduli benigni aumentano di volume, possono provocare sintomi compressivi a carico delle strutture del collo (dispnea, disfagia, senso di costrizione) e/o problematiche estetiche (1,2). Inoltre, ogni anno, il 4% dei noduli pre-tossici va incontro a ipertiroidismo conclamato, che rende necessario un trattamento.

### Il ruolo della chirurgia, della terapia radio-metabolica e della levo-tiroxina

Spesso i pazienti con noduli tiroidei sintomatici vengono inviati alla **chirurgia**. Il trattamento chirurgico presenta un rischio di complicanze stimato dal 2% al 10%, può richiedere una terapia ormonale sostitutiva a vita, è costoso, può essere non indicato per i pazienti ad alto rischio chirurgico o che rifiutano questa opzione terapeutica.

La somministrazione di **radio-iodio** ( $^{131}\text{I}$ ) è un'altra possibile opzione terapeutica nei gozzi multi-nodulari. In quelli non tossici può essere impiegato anche a scopo cito-riduttivo. Questa terapia presenta alcuni limiti, come la non utilizzabilità in gravidanza, durante l'allattamento e nel periodo pre-concezionale. Inoltre, dopo terapia radio-metabolica è stato descritto incremento di mortalità.

Infine, la terapia con **levo-tiroxina** per il trattamento della patologia nodulare tiroidea non è consigliata dalle attuali linee guida dell'AACE/AME/ETA del 2010, poiché solo pochi pazienti vanno incontro a riduzione volumetrica dei noduli, mentre possono comparire effetti collaterali legati all'ipertiroidismo subclinico iatrogeno (riduzione della densità minerale ossea e fibrillazione atriale) (3).

### Il ruolo delle terapie termo-ablative eco-guidate

Per il trattamento dei noduli tiroidei benigni, iperfunzionanti e non, negli ultimi due decenni sono state proposte tecniche non-chirurgiche, percutanee, eco-guidate, mini-invasive, praticabili anche in pazienti con controindicazioni all'intervento chirurgico oppure in pazienti che rifiutano la chirurgia.

L'**alcolizzazione eco-guidata (PEI, percutaneous ethanol injection)** è stata il primo trattamento ablativo (chimico) utilizzato nella patologia nodulare della tiroide. Attualmente è utilizzabile nel trattamento dei noduli cistici e dei noduli misti a prevalente componente liquida. Non ha più indicazione nelle lesioni solide e nei noduli iperfunzionanti, sia per la scarsa efficacia che per il rischio potenziale di diffusione incontrollata dell'alcool con possibile danno ricorrente.

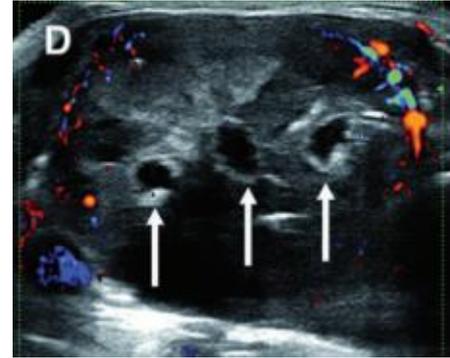
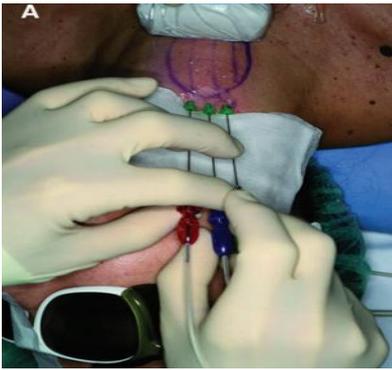
A causa di queste limitazioni, si sono sviluppate tecniche per il trattamento dei noduli solidi della tiroide che distruggono il tessuto nodulare tiroideo mediante surriscaldamento con vari mezzi fisici (tecniche termo-ablative). Il tessuto distrutto va incontro prima a flogosi, poi a riassorbimento con riparazione fibrotico-cicatriziale e cospicua riduzione di volume.

L'**ablazione con laser (LA, laser ablation)** utilizza fotoni liberati da fibre ottiche inserite nel tessuto da distruggere (fig. 1). È stata introdotta nel 2000 e da allora ci sono numerose evidenze circa l'utilità clinica di tale metodica nella patologia nodulare tiroidea (2,4,5). Le attuali linee guida AACE/AME/ETA sulla gestione del nodulo tiroideo descrivono l'efficacia clinica e la sicurezza di LA. Il suo utilizzo è ristretto a pazienti che rifiutano la chirurgia o sono ad alto rischio chirurgico (3).



**Petros Tsamatropoulos** ([Petros.Tsamatropoulos@asmn.re.it](mailto:Petros.Tsamatropoulos@asmn.re.it)),  
**Bernardo Olivares, Roberto Valcavi**  
Centro Ricerche Terapie Ablative del Collo Endocrino  
IRCCS – Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

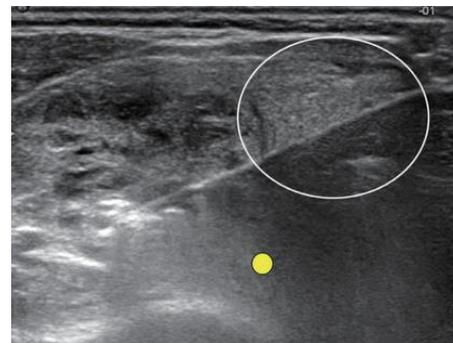
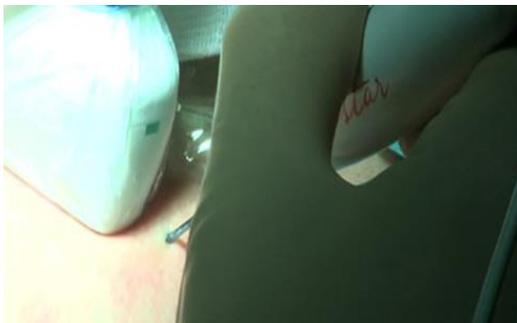
A cura di:  
**Renato Cozzi**



**Figura 1. Fase di illuminazione di 3 fibre laser all'interno di un nodulo tiroideo**

In LA vengono inserite in senso cranio-caudale da 1 a 4 fibre ottiche mediante aghi Chiba 21G. Dal momento che non vi è raffreddamento della sorgente laser, il calore intorno alla fibra determina vaporizzazione dei tessuti circostanti, che creano cavitazioni e carbonizzazione tissutale ("charring").

L'ablazione mediante **radiofrequenza (RFA, radiofrequency ablation)** (fig. 2) è impiegata dal 2006 nel trattamento dei noduli tiroidei. Utilizza un'onda radio ad alta frequenza, che surriscalda il tessuto mediante frizione ionica. La raccomandazione tuttora valida è di utilizzare tale metodica solo in casi selezionati (3). Una revisione sistematica con meta-analisi del 2014 ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di RFA nel trattamento dei noduli tiroidei sintomatici, con riduzione della compressione, miglioramento del disagio estetico e controllo dell'iperfunzione tiroidea (6). Ciò coincide con la nostra esperienza (dati in corso di pubblicazione). Una recente revisione sistematica (giugno 2014) della *Cochrane Collaboration*, che ha preso in considerazione 5 studi clinici randomizzati controllati su LA e RFA, ha evidenziato l'efficacia di queste due metodiche nel ridurre volumetricamente i noduli tiroidei e nel migliorare i sintomi compressivi ed estetici (7).



**Figura 2. Ablazione di nodulo tiroideo con radiofrequenza**

In RFA si inserisce in senso trans-istmico un ago-elettrodo a raffreddamento interno da 18G, con punta attiva di 1 cm. La punta attiva determina una sfera di necrosi coagulativa di tessuto tiroideo intorno all'ago, definito "unità di ablazione". La tecnica "moving shot" prevede il movimento dell'ago-elettrodo all'interno del nodulo tiroideo, affinché tutto il nodulo venga ablato.

L'**HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound)** (fig. 3) è una terza metodica termo-ablativa, che permette il trattamento dei noduli tiroidei con un fascio di ultrasuoni concentrato in una piccola area; l'ablazione di volumi significativi è ottenuta dal movimento di un braccio robotizzato che ripete in più punti l'unità ablativa elementare. Ha il vantaggio di non essere operatore-dipendente e di evitare l'inserimento di aghi nel collo del paziente. Il primo caso pubblicato è del 2010 e l'evidenza scientifica riguardo all'efficacia della metodica è in continuo aumento.



**Fig. 3. Trattamento di nodulo tiroideo mediante HI-FU**

L'unità VTU (*Visual Treatment Unit*) viene applicata sul collo del paziente e ultrasuoni ad alta frequenza determinano il danno ipertermico all'interno del nodulo tiroideo.

L'ablazione con **micro-onde (MW, microwaves)** è stata introdotta solo recentemente e sono necessari ulteriori studi per verificarne l'impatto clinico.

#### **Prospettive attuali e future delle tecniche termo-ablative nel trattamento dei noduli benigni**

L'interesse nelle terapie ablative mini-invasive dei noduli tiroidei benigni è crescente. I maggiori tireologi e autori di linee guida consigliano di proseguire gli studi su tale argomento attraverso la conduzione di lavori scientifici di alta qualità (RCT), con *end-point* forti (qualità della vita), lungo *follow-up* e confronto delle metodiche mini-invasive tra loro e *vs* chirurgia (1,2). A breve usciranno le nuove linee guida AME-AACE sulla gestione del nodulo tiroideo: vista la robusta evidenza scientifica degli ultimi anni, si attende che alle terapie termo-ablative mini-invasive venga attribuito un ruolo clinico molto più importante rispetto al 2010.

#### **Il ruolo delle tecniche termo-ablative nelle patologie maligne della tiroide**

La potenzialità dei trattamenti termo-ablativi si estende anche alle patologie maligne: recidive locali di tumore non trattabili chirurgicamente, micro-carcinoma papillare primitivo (MPTC).

Un'applicazione che di recente sta emergendo con grandi potenzialità è il trattamento con queste tecniche del MPTC. In circa metà dei casi le dimensioni del carcinoma papillare tiroideo sono < 1 cm (micro-carcinoma). Il trattamento primario del MPTC è stato da noi testato mediante LA nel 2013 con esito positivo (8). La possibilità di trattare questo tipo di tumore con LA era stata avanzata da Papini et al nel 2011. Nel 2012 Fukunari et al hanno riportato il trattamento risolutivo di 9 pazienti con MPTC mediante RF, mentre nel 2013 Hay et al hanno trattato 3 pazienti con MPTC mediante PEI. Nel 2014 Yue et al hanno trattato 21 pazienti con MPTC mediante MW. Infine, Callender et al hanno in corso uno studio clinico con il quale intendono paragonare tiroidectomia *vs* PEI nel trattamento di MPTC ([clinicaltrials.gov NCT01974284](http://clinicaltrials.gov/NCT01974284)).

LA o RFA sono state utilizzate con successo nella metastasi isolata da carcinoma papillare (9).

#### **Conclusioni: indicazioni attuali al trattamento delle patologie tiroidee con tecniche termo-ablative**

Le tecniche termo-ablative eco-guidate possono essere utilizzate in alternativa alla chirurgia in pazienti di entrambi i sessi con noduli tiroidei che provocano problematiche estetiche o di tipo compressivo a carico del collo. Il nodulo tiroideo da trattare deve essere risultato benigno all'ago-aspirato per almeno 2 volte, l'ultima delle quali non più di 3 mesi prima. Possono essere ablate lesioni nodulari a eco-struttura solida o mista. I noduli che rispondono meglio al trattamento ipertermico sembrano essere quelli spongiformi, seguiti dai misti e da quelli compatti (10).

**Bibliografia**

1. Gharib H, Hegedus L, Pacella CM, Baek JH, Papini E. Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 3949-57](#).
2. Papini E, Pacella CM, Hegedus L. Thyroid ultrasound and ultrasound-assisted procedures: from the shadows into an array of applications. *Eur J Endocrinol* [2014, 170: 133-46](#).
3. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* [2010, 33: 51-6](#).
4. Valcavi R, Riganti F, Bertani A, et al. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid* [2010, 20: 1253-61](#).
5. Baek JH, Lee JH, Valcavi R, et al. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol* [2011, 12: 525-40](#).
6. Fuller CW, Nguyen SA, Lohia S, Gillespie MB. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: systematic review. *Laryngoscope* [2014, 124: 346-53](#).
7. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev* [2014, 6: CD004098](#).
8. Valcavi R, Piana S, Bortolan GS, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of papillary thyroid microcarcinoma: a feasibility study on three cases with pathological and immunohistochemical evaluation. *Thyroid* [2013, 23: 1578-82](#).
9. Frasoldati A, Zini, M. Termoablazione laser: un nuovo presidio nel carcinoma tiroideo metastatico. *AME News* [25/2014](#).
10. Valcavi R, Stecconi G, Riganti F, Pacella, C. Thyroid spongiform nodules are the best candidates for percutaneous laser ablation. A 5-year follow-up study in 72 patients. *Endocrine Abstracts* [2012, 29: OC2.5](#).
11. Papini E, Pacella CM. Overview sulle tecniche ablative percutanee. [Endowiki](#).