

LA RADIOFREQUENZA NELL'ABLAZIONE DEI NODULI TIROIDEI: EFFICACIA E LIMITI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Introduzione

Le tecniche di ablazione imaging-guidate sono classificate in termiche e non-termiche. Il meccanismo alla base delle ablazioni termiche consiste in un danno irreversibile delle cellule, determinato da aumento o riduzione della temperatura sul target cellulare. Si definiscono ablazioni ipertermiche quelle che producono calore mediante ultrasuoni o energia elettromagnetica (radiofrequenza, laser, microonde).

La radiofrequenza (RF) è una tecnica minimamente invasiva che viene usualmente impiegata per il trattamento di vari tumori maligni, specialmente in sede epatica.

Questa è una revisione critica dei dati della letteratura sull'utilizzo della RF nella patologia nodulare tiroidea, nel corso della quale verranno pertanto posti in risalto la tecnica di esecuzione, gli effetti collaterali documentati, i dati di efficacia clinica e i limiti eventuali correlati a tale metodica.

Tecnica di esecuzione

La tecnica della RF si basa sull'emissione di una corrente elettrica oscillante tra 200 and 1200 kHz. L'applicazione di tale metodica agita gli ioni tissutali, in modo tale che essi sono in condizione di seguire la direzione e i flussi della corrente alternante applicata. Questo processo crea un significativo danno tissutale, che tuttavia è evidente solo nelle strette vicinanze (pochi mm) della regione dove è stato applicato l'elettrodo per RF.

La natura del danno termico causato dalla RF dipende sia dalla temperatura tissutale raggiunta, che dalla durata del trattamento. A temperature tra 60 e 100°C si raggiunge una coagulazione tissutale quasi immediata, mentre temperature tra 100-110°C determinano necrosi con vaporizzazione e carbonizzazione. **L'obiettivo della RF è di raggiungere una temperatura tra 50 e 100°C per almeno 4-6 minuti sulla formazione nodulare da trattare.** Un'adeguata ablazione del tessuto distante dall'elettrodo è raggiunta però più lentamente per conduzione di calore e ciò determina un allungamento dei tempi del trattamento termoablattivo, che varia tra 10 e 30 minuti, a seconda del volume di tessuto tiroideo da trattare.

Inizialmente sono stati utilizzati due **tipi di elettrodi** per l'ablazione con RF dei noduli tiroidei. Entrambi sono elettrodi raffreddati, ma il primo (utilizzato in Italia) si caratterizza per un ago di 14 G della lunghezza di 10 cm e di 4-9 uncini espandibili fino a 3.5-4.0 cm, mentre il secondo (utilizzato in Corea) è anch'esso completamente raffreddato, del diametro di 17 G, con 15 cm di lunghezza e 1 cm di punta attiva. Un'ultima versione, attualmente più in uso, consta di un elettrodo di diametro più sottile (18 G), in modo da minimizzare il danno tissutale, e più corto (7 cm), che consente un più facile controllo e può essere utilizzato con punte attive di varie dimensioni (0.5-0.7-1.0-1.5 cm).

Dopo un iniziale trattamento di noduli tiroidei con ago uncinato, Baek e collaboratori hanno proposto l'utilizzo di un ago non uncinato di calibro più sottile (17-18 G) che consentirebbe l'ablazione del tessuto tiroideo con una **tecnica dinamica** (*moving-shot*). Il nodulo tiroideo viene idealmente suddiviso in piccole sotto-unità, ognuna delle quali viene termoablata individualmente muovendo l'elettrodo di RF. L'elettrodo viene inizialmente posizionato nella parte più profonda del nodulo tramite un approccio medio-laterale e trans-istmico e poi progressivamente retratto.

L'ablazione inizia con 30 W: quando appare un'area di ipercogenicità, indicativa della raggiunta necrosi, l'elettrodo viene spostato per trattare un'altra unità da ablatire; se, invece, dopo il trattamento non si determina ipercogenicità nell'arco di 5-10 secondi, la potenza viene aumentata di 10 W per volta, fino ad un massimo di 100-110 W. Il trattamento si definisce concluso quando tutte le subunità del nodulo sono state trattate e hanno mostrato la classica ipercogenicità post-ablattiva.

Al fine di evitare il dolore correlato all'introduzione dell'ago e all'applicazione di RF, la procedura prevede la somministrazione di **anestetico locale** per via sotto-capsulare, in corrispondenza della formazione nodulare da trattare.

Indicazioni

L'ablazione con RF è stata a tutt'oggi utilizzata in pazienti con noduli tiroidei:

- 1) che determinano sintomi o segni compressivi ma abbiano controindicazione chirurgica;
- 2) con problemi cosmetici;
- 3) in fase di autonomia funzionale.

Prima del trattamento

I noduli tiroidei da ablare devono essere sottoposti preventivamente a due agoaspirati tiroidei eco-guidati documentanti la benignità della lesione; dovrebbero essere **esclusi dal trattamento noduli che presentano caratteri ecografici di sospetto**.

La scintigrafia con Tecnezio è indicata in caso di nodulo in fase di sospetta autonomia funzionale.

Vanno sempre dosati prima del trattamento ormoni tiroidei, calcitonina e autoanticorpi tiroidei (ab-TPO e ab-Tg), parametri coagulativi ed emocromo.

La procedura prevede la sospensione di terapia anti-coagulante almeno 48 ore prima e di FANS (in particolare acido acetilsalicilico) almeno 72 ore prima.

Dopo il trattamento

Non ci sono chiare indicazioni in merito all'impiego di terapia antibiotica.

Risultati

La maggiore riduzione volumetrica si osserva nel primo mese, a cui fa seguito una riduzione più lenta e graduale. Dall'analisi dei dati della letteratura la riduzione di volume (calcolato sia prima che dopo il trattamento con la formula dell'ellissoide $V = D1 \times D2 \times D3 \times \pi/6$) del nodulo trattato dopo RF si attesta al primo mese intorno al 33-58% e al sesto mese al 51-85% (tab 1).

Tabella 1. Risultati dei principali studi clinici con radiofrequenze

	Kim 2006	Jeong 2008	Deandrea 2008	Spiezia 2009	Baek 2009	Baek 2010	Lee 2010	
N pazienti	30	236	31	94	9	15	27	
N noduli	35	302	33	94	9	15	27	
Tipo nodulo	Freddo	Freddo	Freddo +GNT	Freddo +GNT	GNT	Freddo	Freddo	
Follow-up (mesi)	1-18	1-41	6	12-24	6-17	6-8	6-38	
Tipo elettrodo	Raffredd. Intern.	Raffredd. Intern.	Uncini plurimi espandibili	Uncini plurimi espandibili	Raffredd. Intern.	Raffredd. Intern.	Raffredd. Intern.	
N procedure (media)	1	1-6 (1.4)	1	1-3 (1.4)	1-4 (2.2)	1	1-4 (1.6)	
Volume	iniziale (mL)	6.3	6.13	27.7	24.5	15	7.5	14
	riduzione % a 1 mese	47	58	33	54	36	49	-
	riduzione % a 6 mesi	64	85	51	-	71	80	92
	riduzione % ultima	-	84	-	79	75	-	97

GNT = gozzo nodulare tossico

Tollerabilità ed effetti collaterali

L'ablazione termica con RF generalmente determina una bassa incidenza di complicanze, se effettuata da personale specializzato.

Nel novembre del 2008 la società coreana dei radiologi tiroidei ha organizzato una task force per valutare le complicanze e gli effetti locali correlati al trattamento termoablattivo dei noduli tiroidei con RF. Dall'analisi dei dati raccolti da 13 centri su 1459 pazienti nei quali è stata eseguita RF in 1543 noduli sono emerse 48 complicanze (3.3% dei noduli trattati), suddivise in complicanze maggiori e minori (tab 2). Le complicanze maggiori risultavano disфония, danno del plesso brachiale e ipotiroidismo permanente; le complicanze minori ematoma, vomito e abrasione cutanea. Il numero e l'entità delle complicanze erano più frequenti nei gruppi con minore esperienza nell'esecuzione della tecnica.

Tabella 2. Complicazioni ed effetti collaterali su 1459 pazienti che hanno subito ablazione dei noduli tiroidei con radiofrequenza			
	N	Tempo del rilevamento (giorni dall'ablazione)	Recupero funzionale (giorni dall'ablazione)
Principali	20 (1.4%)	1-180	1-90
Cambiamento di voce	15 (1.02%)	1-2	1-90
Rottura di un nodulo	2 (0.14%)	22-30	< 30
Rottura nodulo con ascesso	1 (0.07%)	50	Nessuno
Ipotiroidismo	1 (0.07%)	180	Nessuno
Lesione del plesso brachiale	1 (0.07%)	1	60
Secondari	28 (1.92%)	1-2	1-30
Ematoma	15 (1.02%)	1	< 30
Vomito	9 (0.62%)	1-2	1-2
Ustioni	4 (0.27%)	1	< 7
Effetti collaterali	46 (3.15%)	1	1-2
Dolore	38 (2.6%)	1	1-2
Reazione vaso-vagale	5 (0.34%)	1	1
Tosse	3 (0.21%)	1	1

Limiti e confronti con la tecnica laser

Dall'analisi dei dati emergono una serie di dubbi sull'effettiva efficacia di tale metodica.

- 1) Non viene precisata in tutti i lavori la percentuale dei noduli cistici trattati e l'effettiva componente cistica dei noduli "prevalentemente solidi" trattati.
- 2) I noduli trattati e per i quali vengono riportate le riduzioni volumetriche sopra descritte presentano un volume basale compreso tra 6.3 e 24.5 mL, di gran lunga inferiore a quello in cui solitamente dovrebbe essere indirizzata tale procedura interventistica. Lo stesso Baek esprime grandi perplessità sull'efficacia della RF in noduli > 4 cm.
- 3) Mancano sicuri dati di riferimento sull'esatta percentuale dei noduli sottoposti a più di un trattamento termoablattivo.
- 4) Non ci sono a tutt'oggi studi randomizzati in cieco versus gruppo di controllo non trattato (è stato pubblicato un solo studio di confronto ma non in cieco).

- 5) Non ci sono studi con follow-up di lunga durata, come invece è documentato nei pazienti trattati con Laser.
- 6) Nonostante che la tecnica con RF dinamica sia stata definita dai suoi sostenitori "*slightly superior to laser ablation in terms of efficacy and milder adverse effects*", in realtà, le casistiche laser e RF non sono confrontabili, sia per il volume iniziale sia per il diverso contenuto "cistico" dei noduli sottoposti alle manovre di ablazione. Infatti, i pazienti sottoposti alla tecnica laser hanno noduli solidi o prevalentemente solidi, mentre i pazienti sottoposti a RF dinamica hanno noduli con componente solida estremamente variabile (da 0 a 100%).

Conclusioni

La **metodica** della RF a nostro avviso **necessita di ulteriori evidenze cliniche**, in particolare sull'effettiva riduzione volumetrica dei noduli e sul numero dei trattamenti termoablattivi necessari per i noduli solidi di maggiori dimensioni (> 30 mL), cioè quei noduli che causano disturbi di tipo cosmetico e/o compressivo sulle strutture adiacenti del collo. In questi pazienti sono necessari maggiori studi randomizzati e studi di confronto su popolazioni omogenee per gli effetti della RF versus gruppo di controllo non trattato.

Riteniamo che sia altresì rilevante confrontare in popolazioni omogenee gli effetti di questa metodica con la metodica laser, che a tutt'oggi, per i dati e le evidenze cliniche documentate in letteratura, rimane ancora il *gold standard* per il trattamento termoablattivo dei noduli tiroidei.

Bibliografia

1. Baek J, et al. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. Korean J Radiol [2011, 12: 525-40](#).
2. Na DG, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. Korean J Radiol [2012, 13: 117-25](#).
3. Baek J, et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. Radiology [2012, 262: 335-42](#).
4. Baek J, et al. Benign predominantly solid thyroid nodules: prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition. AJR [2010, 194: 1137-42](#).