



Il Trattamento Percutaneo nella Patologia Maligna: L'Alcolizzazione

Bruno Raggiunti

*Dir. UOC delle Malattie Endocrine e Diabetologia
ASL Teramo*

Milano 02.02.2018

L'Alcolizzazione



L' Alcolizzazione dei Noduli Tiroidei, per via percutanea (PEI):

- ✓ è una terapia mininvasiva che deriva dalla tecnica utilizzata per il trattamento dei Noduli Epatici Maligni (Neoplasia Primitiva o Secondaria)
- ✓ E' rapida, efficace e ben tollerata dal paziente
- ✓ Inizialmente è stata utilizzata per il trattamento sia delle Cisti Tiroidee che dei Noduli Iperfunzionanti

L'Alcolizzazione



Oggi la **PEI** per il trattamento delle Cisti Tiroidee
è divenuta la **Terapia di elezione**

✓ **per i risultati:** marcata e persistente riduzione
volumetrica della cisti

✓ **per la sicurezza e i costi** contenuti

(AACE/ACE/AME Thyroid Nodule Guidelines 2016)

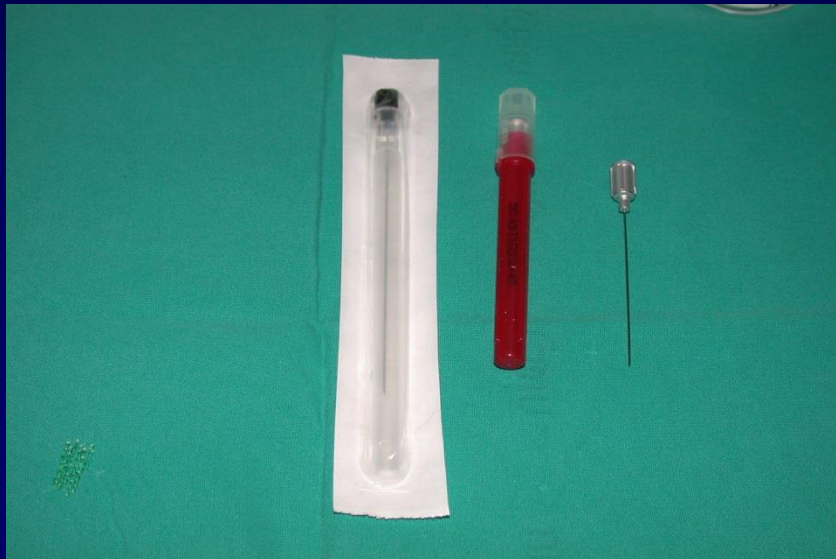
L'Alcolizzazione: la procedura



La PEI per il trattamento delle Cisti Tiroidee **è una procedura standardizzata** e il materiale facilmente reperibile con costi contenuti:

- ✓ Ago spinale 22G e lunghezza di 75 mm
 - ✓ Alcool etilico al 95 % in fiale sterili
 - ✓ Siringa 20 cc con tubo connettore e pistola Cameco
 - ✓ Anestetico locale (Mepivacaina)
 - ✓ Ecografo con sonda multifrequenza
- ❖ E' anche possibile l'uso di aghi commerciali 23G

PEI: materials



L'Alcolizzazione: procedura



- ✓ Il paziente è in posizione supina con la parte anteriore del collo ben accessibile e il capo in iperestensione
- ✓ L'operatore ecografista si posiziona al fianco del paziente
- ✓ L'operatore che esegue il trattamento si posiziona dietro la testa del paziente

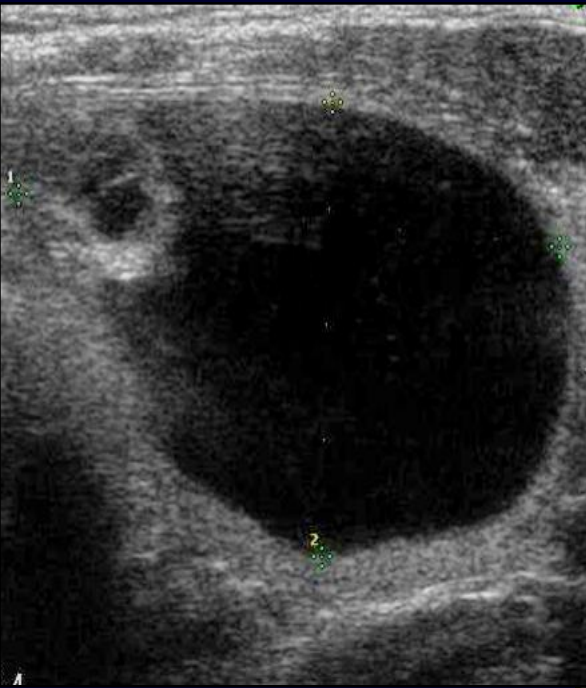
L'Alcolizzazione: procedura



Durante ogni singola seduta di Alcolizzazione:

- ✓ La quantità di alcool iniettato è pari al 25-50% del liquido precedentemente drenato (cavità non in tensione)
- ✓ Viene praticata anestesia locale prima e al termine della iniezione dell'alcool

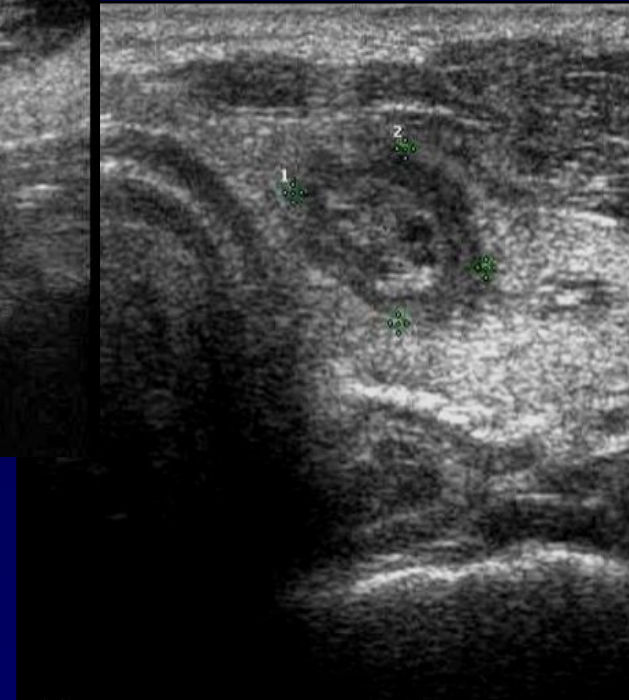
Thyroid cysts: volume changes after PEIT



Pre-treatment
17.6 ml

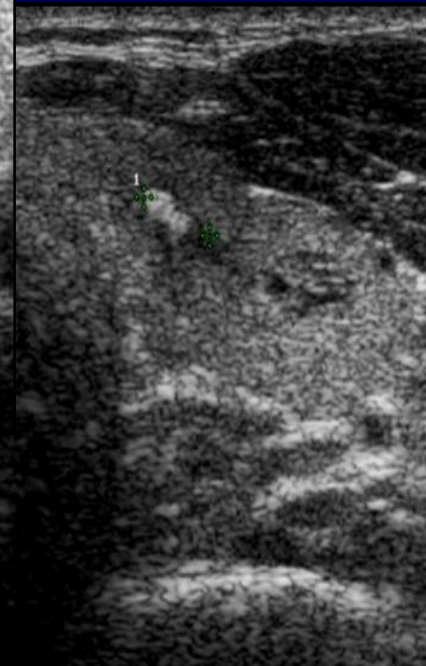


After ethanol
10 ml

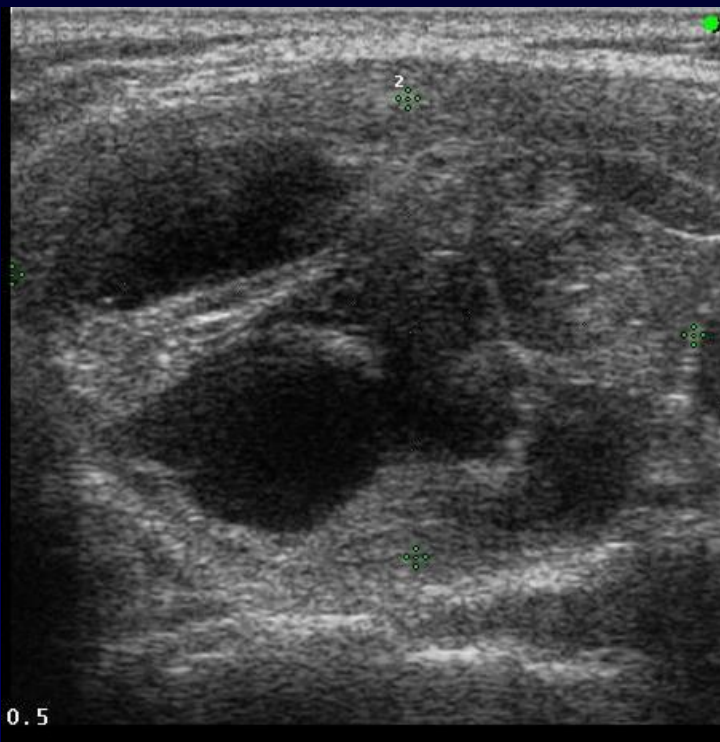


1 month after PEIT
3.6 ml

12 months
0.4 ml



Complex nodules: volume changes after PEIT



Pre-treatment:
13.7 ml



After ethanol infusion:
9.1 ml

12 months:
3.3 ml

Decrease: **76%**



PEIT: long-term follow up

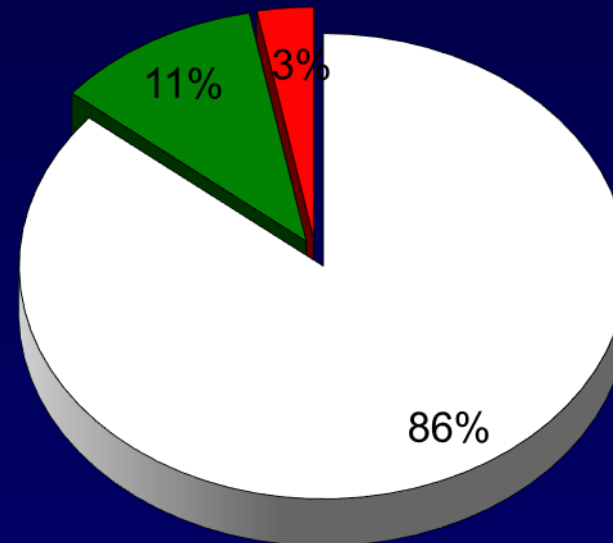


THYROID
Volume 14, Number 2, 2004
© Mary Ann Liebert, Inc.

Percutaneous Ethanol Injection Treatment in Benign Thyroid Lesions: Role and Efficacy

Rinaldo Guglielmi,¹ Claudio Maurizio Pacella,² Antonio Bianchini,² Giancarlo Bizzarri,²
Roberta Rinaldi,¹ Filomena Maria Graziano,³ Lucilla Petrucci,¹ Vincenzo Toscano,³ Enzo Palma,¹
Maurizio Poggi³ and Enrico Papini¹

- 5-year follow-up
- median treatments: 2
- *effective*: decrease $> 75\%$ and improvement of local symptoms.
- *ineffective*: decrease $< 75\%$ or persistence of local symptoms.



■ effective ■ ineffective ■ relapse

L'Alcolizzazione: analisi dei costi



A 7-year follow-up of patients with thyroid cysts and pseudocysts treated with percutaneous ethanol injection: volume change and cost analysis.

Raggiunti B¹, Fiore G, Mongia A, Balducci G, Ballone E, Capone F.

Conclusions

A comparison of the cost of a PEI cycle with that of a thyroid lobectomy, which is the surgical treatment of choice in thyroid cysts and ~~pseudocysts~~, shows a substantially lower expenditure in connection with PEI. According to the national tariff, the cost of a lobectomy is €2.245, amounting to a total cost of €244.705 for 109 lobectomies. This resulted in the saving of over €200,000 related to the patients enrolled in this study.



Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce
on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

David S. Cooper, M.D.¹ (Chair)*, Gerard M. Doherty, M.D.,² Bryan R. Haugen, M.D.,³
Richard T. Kloos, M.D.,⁴ Stephanie L. Lee, M.D., Ph.D.,⁵ Susan J. Mandel, M.D., M.P.H.,⁶
Ernest L. Mazzaferri, M.D.,⁷ Bryan McIver, M.D., Ph.D.,⁸ Furio Pacini, M.D.,⁹ Martin Schlumberger, M.D.,¹⁰
Steven I. Sherman, M.D.,¹¹ David L. Steward, M.D.,¹² and R. Michael Tuttle, M.D.¹³

■ RECOMMENDATION 15

Recurrent cystic thyroid nodules with benign cytology should be considered for surgical removal or PEI based on compressive symptoms and cosmetic concerns. Recommendation rating: B

THYROID
Volume 19, Number 11, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2009.0110

.... L'Alcolizzazione delle Metastasi



... la tecnica di Alcolizzazione delle Cisti Tiroidee è ben consolidata mentre l'Alcolizzazione delle metastasi da Carcinoma Tiroideo non presenta lo stesso livello di standardizzazione e può essere gravata da effetti collaterali dovuti alla diffusione dell'etanolo nei tessuti del collo....

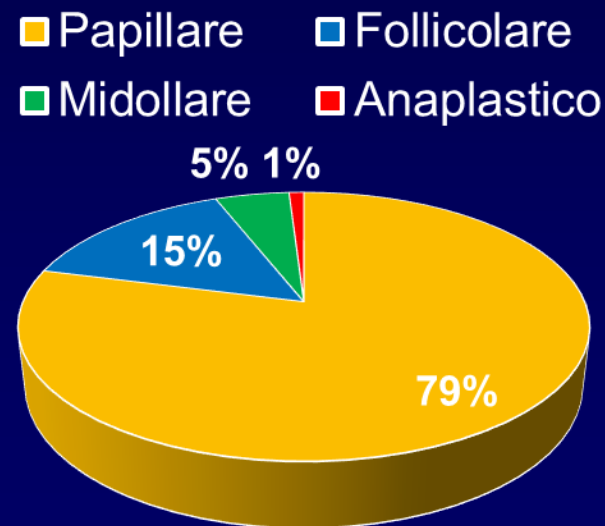
Il Carcinoma Papillare Tiroideo



Il Carcinoma Papillare:

- ✓ è il più comune tra tutti gli istotipi di Carcinoma Tiroideo Differenziato (CTD)
- ✓ Ha una frequenza relativa che va dal 75% all' 85% tra tutti i Tumori Tiroidei
- ✓ I tassi di sopravvivenza a 10 anni raggiungono il 90-98%

ISTOTIPI



Il Carcinoma Papillare Tiroideo



**Il trattamento di elezione
del Carcinoma Papillare
Tiroideo è rappresentato, in
rapporto alla stadiazione
preoperatoria,
dalla lobo-istmectomia o dalla
Tiroidectomia Totale, con o
senza linfadenectomia.**

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS,
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND
ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR
CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF
THYROID NODULES – 2016 UPDATE

APPENDIX

*Hossein Gharib, MD, MACP, MACE¹, Co-Chair; Enrico Papini, MD, FACE², Co-Chair;
Jeffrey R. Garber, MD, FACP, FACE³; Daniel S. Duick, MD, FACP, FACE⁴;
R. Mack Harrell, MD, FACP, FACE, ECNU⁵; Laszlo Hegedüs, MD⁶; Ralf Paschke, MD⁷;
Roberto Valcavi, MD, FACE⁸; Paolo Vitti, MD⁹;
on behalf of the AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules**

- In the case of differentiated thyroid carcinoma, surgical treatment is always recommended [BEL 1, GRADE A].



J Clin Endocrinol Metab. 1997 Nov;82(11):3553-62.

Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients.

Loh KC¹, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP.

In questo studio restrospettivo è stato considerato un Follow-up a 11,3 aa di 700 Pazienti:

- ✓ Tasso di recidiva del 20,5%
- ✓ Tasso di mortalità del 8,4%

J. Clin Endocrinol Metab. 1997 Nov;82(11):3553-62.



Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma.

Yamashita H¹, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, Kawamoto H.

i fattori che favoriscono le recidive sono:

- ✓ **Giovane età**
- ✓ **Istotipo**
- ✓ **Dimensioni del tumore primitivo**
- ✓ **Estensione extra-capsulare**
- ✓ **Presenza di metastasi alla diagnosi**

Recidive e Tasso di Mortalità



Oltre alle metastasi loco-regionali possono manifestarsi anche quelle a distanza, i siti più comuni sono:

- *POLMONI*
- *OSSA*
- ❖ In seguito alla diagnosi di metastasi a distanza, i tassi di mortalità generale aumentano sensibilmente a 5 aa del 65% e a 10 aa del 75%

Trattamento delle Recidive



Alla diagnosi di recidiva se:

- ✓ Esistono difficoltà tecniche e/o cliniche che rendono il paziente non candidabile alla chirurgia
- ✓ Il paziente non tollera l'idea di un nuovo intervento chirurgico
- ✓ La lesione ha dimensioni contenute e scarsa progressività

Si può optare per una terapia mininvasiva: Radiofrequenza (RFA), Ablazione Laser (PLA) o Alcolizzazione (PEI)

Trattamento delle Recidive



Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma.

Monchik JM¹, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE.

In questo lavoro retrospettivo è stata valutata l'efficacia a lungo termine della RFA e della PEI per il trattamento di metastasi locali e a distanza da carcinoma tiroideo ben differenziato

- ✓ Alcolizzazione : 6 pazienti
- ✓ Radiofrequenza: 16 pazienti
- ✓ Follow-up con ecografia del collo, whole body e tireoglobulina sierica

Trattamento delle recidive con PEI



Il gruppo dei 6 pazienti trattati con Alcolizzazione presentava le seguenti caratteristiche:

- **Età: 39 – 78 aa (media: 50 aa)**
- **2 donne e 4 uomini**
- **1 paziente presentava una massa nel comparto centrale dopo TT**
- **5 pazienti con linfonodi sospetti nel compartimento laterale**

Trattamento delle recidive con PEI



- Tutti i pazienti avevano ripetizioni da carcinoma papillare accertate mediante FNAC prima dell'Alcolizzazione.

TABLE 2. Local Neck Recurrence Treated by Ethanol Ablation

Patient No.	Sex	Age (yr)	Pathology	Lesion Type	Location	Size (mm)	Tg Levels Pre/Post Ablation (ng/mL)	Follow-up (mo)
17	F	47	Papillary Ca	Lymphnode	Left jugular vein	13 × 9 × 8 9 × 8 × 8 8 × 8 × 4		19 Free
				Lymphnode	Left jugular vein	7 (maximal diameter) 6 × 5 (maximal diameter)	8.5/<0.9	
18	M	78	Papillary Ca	Lymphnode	Right jugular vein	10 (maximal diameter)		23 Free
				Lymphnode	Right jugular vein	10 (maximal diameter)		
19	M	48	Papillary Ca	Lymphnode	Left neck	10 (maximal diameter)	0.8	1 Free
20	M	39	Papillary Ca	Mass	Left thyroid Bed	15 (maximal diameter)	7.5/4.6	10 Free
9	M	43	Papillary Ca	Lymphnode	Right CCA	10 6 × 5	2.3/<0.5	32 Free
13	F	46	Papillary Ca	Lymphnode	Left CCA	10 (maximal diameter)	15.5	28 Free

Trattamento delle recidive con PEI



Le modalità di esecuzione durante la procedura sono state le stesse per tutti i pazienti trattati:

- **Anestesia locale con Lidocaina Tamponata al 1,5%**
- **Etanolo puro iniettato in quantità variabili da 0,2 a 2 ml**
- **Aghi di 22/25 goughe**
- **Durante i trattamenti è stata utilizzata sempre una guida ecografica con sonda a multifrequenza**

Trattamento delle recidive con PEI



Sul piano istologico l'Alcolizzazione provoca edema interstiziale, necrosi coagulativa, denaturazione delle proteine e tessuto di granulazione con cellule giganti plurinucleate

Trattamento delle recidive con PEI: Risultati



- ✓ 4 pazienti sono stati sottoposti a singolo trattamento
- ✓ 1 paziente è stato trattato con PEI dopo RFA
- ✓ 1 paziente è stato sottoposto a multipli trattamenti nell'arco di sei mesi
- ✓ Follow- up medio: 18,7 mesi
- ✓ La Tireoglobulina è scesa in media da 6.1 ng/ml a 2,0 ng/ml
- ✓ Nessuna complicanza maggiore è stata osservata nel gruppo dei pazienti trattati con Alcolizzazione

Efficacia e Sicurezza del RFA e PEI



Efficacy and Safety of Radiofrequency and Ethanol Ablation for Treating Locally Recurrent Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Suh CH^{1,2}, Baek JH¹, Choi YJ¹, Lee JH¹.

*Lo scopo del lavoro era valutare l'efficacia e la sicurezza
dell'ablazione con RFA o con PEI nelle recidive da Carcinoma
Tiroideo*

Thyroid 2016 Mar;26(3):420-8

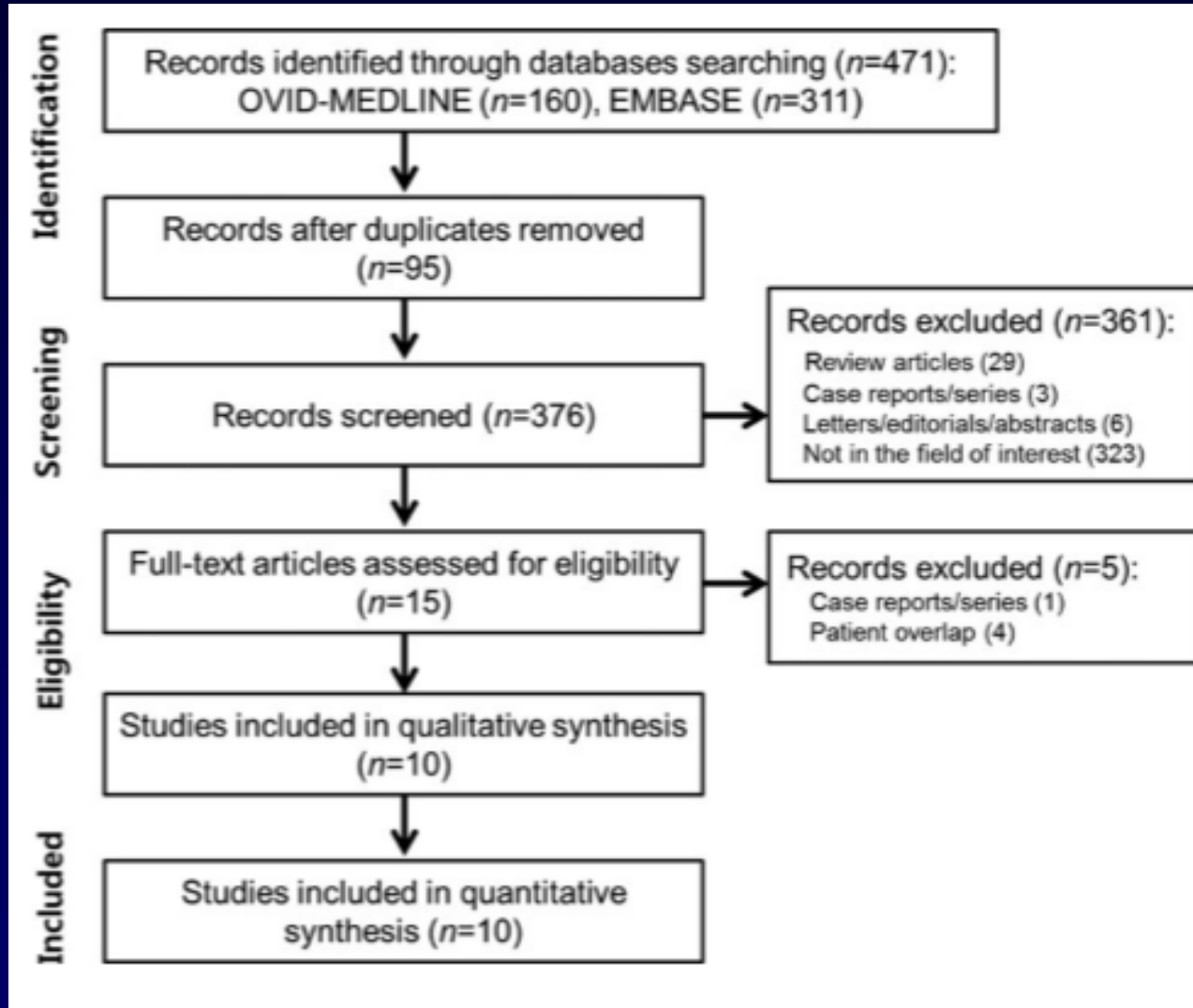
Efficacia e Sicurezza del RFA e PEI



In questa meta – analisi sono stati valutati:

- ✓ Riduzione del volume della recidiva di Carcinoma
- ✓ Scomparsa totale della recidiva
- ✓ Riduzione del livello di Tireoglobulina sierica
- ✓ Le recidive di malattia
- ✓ Le complicanze

Processo di Inclusione



Caratteristiche di Inclusione



- ✓ Sono stati presi in considerazione 10 lavori: 9 retrospettivi e 1 prospettico, 2 comparativi e 8 singoli (5 RFA e 3 PEI)
- ✓ Sono stati inclusi 270 pazienti e 415 noduli tiroidei
- ✓ 201 recidive in 141 pazienti sono state trattate con RFA
- ✓ 214 recidive in 129 pazienti sono state trattate con PEI

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE INCLUDED STUDIES

<i>First author (year of publication)</i>	<i>Affiliation (study period)</i>	<i>Mean age (years)</i>	<i>Comparison group</i>	<i>No. total patients</i>	<i>No. total tumors</i>	<i>No. treatment sessions</i>	<i>Index tumor size (cm)</i>	<i>Follow-up period (month)</i>
<i>Radiofrequency ablation</i>								
Back JH <i>et al.</i> (2011) (6)	Daejeon St. Mary's Hospital, Korea (2004– 2008)	44.8	RFA only	10	12	1.2 (1–2)	1.38	23.0 (16–31)
Park KW <i>et al.</i> (2011) (7)	Samsung Medical Center, Korea (2008–2009)	69	RFA only	11	16	1.0	2.9	10.3
Guenette JP <i>et al.</i> (2013) (8)	Brown Medical School, Rhode Island Hospital, RI (1998–2012)	NA	RFA vs. EA	14	21	NA	1.5	61.3 (10–127)
Lee SJ <i>et al.</i> (2014) (9)	Seoul St. Mary's Hospital, Korea (2008–2011)	53	RFA only	32	35	1.3 (1–3)	0.8	30 (6–49)
Wang L <i>et al.</i> (2014) (10)	Zhejiang Cancer Hospital, China (2013–2014)	43.6	RFA only	8	20	2.3 (1–3)	1.0	9.4
Kim JH <i>et al.</i> (2015) (11)	Seoul National University Hospital, Korea (2008–2011)	42.4	RFA only	27	36	1.1 (1–2)	2.1	NA
Lim HK <i>et al.</i> (2015) (12)	Asan Medical Center, Korea (2008–2012)	52.8	RFA only	39	61	1.1 (1–2)	0.8	26.4 (6–48)
<i>Percutaneous ethanol ablation</i>								
Kim BM <i>et al.</i> (2008) (13)	Kangbuk Samsung Hospital and Yonsei University College of Medicine, Korea (2003–2005)	53.2	EA only	27	47	2.1 (1–6)	1.2	28.2 (14–38)
Heilo A <i>et al.</i> (2011) (14)	Oslo University Hospital, Norway (2004–2009)	52	EA only	63	109	2.1 (1–5)	NA	38.4
Guenette JP <i>et al.</i> (2013) (8)	Brown Medical School, Rhode Island Hospital, RI (1998–2012)	NA	RFA vs EA	14	21	1.1 (1–2)	1.0	38.5
Hay ID <i>et al.</i> (2013) (15)	Mayo Clinic and College of Medicine, MN (1994–2012)	58	EA only	25	37	2 (1–5)	1.4	65 (2–156)

Risultati



Risultati dell'Ablazione con Radiofrequenza:

- ✓ Scomparsa completa delle metastasi 68,8%
- ✓ Scomparsa incompleta delle metastasi 31,2%
- ✓ Recidive 0%
- ✓ Riduzione livelli sierici di Tg 71,6%
- ✓ Complicanze 1.6% (di cui 2 maggiori)

TABLE 2. SUMMARY OF THE META-ANALYTIC POOLED PROPORTIONS FOR EFFICACY AND SAFETY OF RADIOFREQUENCY ABLATION AND PERCUTANEOUS ETHANOL ABLATION

	No. of studies	No. of cases	Summary estimate			p-Value ^a for reporting bias	Trim-and-fill estimate	
			Pooled proportion (CI)	p-Value for heterogeneity ^a	I ² % ^b		No. missing studies	Adjusted pooled proportion (CI)
VRR ≥50% (RFA)	6 (6,7,9-12)	177	100.0% [99.95-100.05%]	<0.01	100.0%	<0.01	3	99.8% [90.3-109.3%]
Recalculated VRR ≥50% (RFA)	5 (6,9-12)	162	100.0% [99.93-100.07%]	0.27	55.3%	0.04	2	100.0% [99.9-100.1%]
VRR ≥50% (EA)	3 (13-15)	193	89.5% [79.8-99.2%]	<0.01	82.4%	0.19		
Complete disappearance (RFA)	5 (6,9-12)	162	68.8% [43.6-94.1%]	<0.01	95.1%	0.02		
Complete disappearance (EA)	3 (13-15)	193	59.4% [38.8-80.0%]	0.013	74.1%	<0.01		
Reduction in serum level of Tg (RFA)	7 (6-12)	116	71.6% [63.5-79.7]	0.85	0.0%	0.50	2	69.6% [62.1-77.1%]
Reduction in serum level of Tg (EA)	2 (14,15)	60	93.8% [87.6-99.9]					
Recurrence (RFA)	7 (6-12)	199	0.0% [-0.09-0.09%]	0.26	61.8%	0.04	1	0.0% [-0.03-0.03%]
Recurrence (EA)	4 (8,13-15)	214	2.4% [-1.6-6.5%]	<0.01	100.0%	<0.01	1	1.6% [-8.3-11.4%]
Complications (RFA)	7 (6-12)	139	5.8% [0.7-11.0%]	<0.01	74.2%	<0.01	4	1.6% [-4.0-7.2%]
Complications (EA)	4 (8,13-15)	135	0.8% [-1.8-3.4%]	0.38	0.1%	0.15	2	0.0% [-0.1-0.1%]

Risultati



Risultati dell'Ablazione con Etanolo:

- ✓ Scomparsa completa delle metastasi 53,4%
- ✓ Scomparsa incompleta delle metastasi 46,6%
- ✓ Recidive 2,4%
- ✓ Riduzione livelli sierici di Tg 93,8%
- ✓ Complicanze 1,6% (nessuna maggiore)

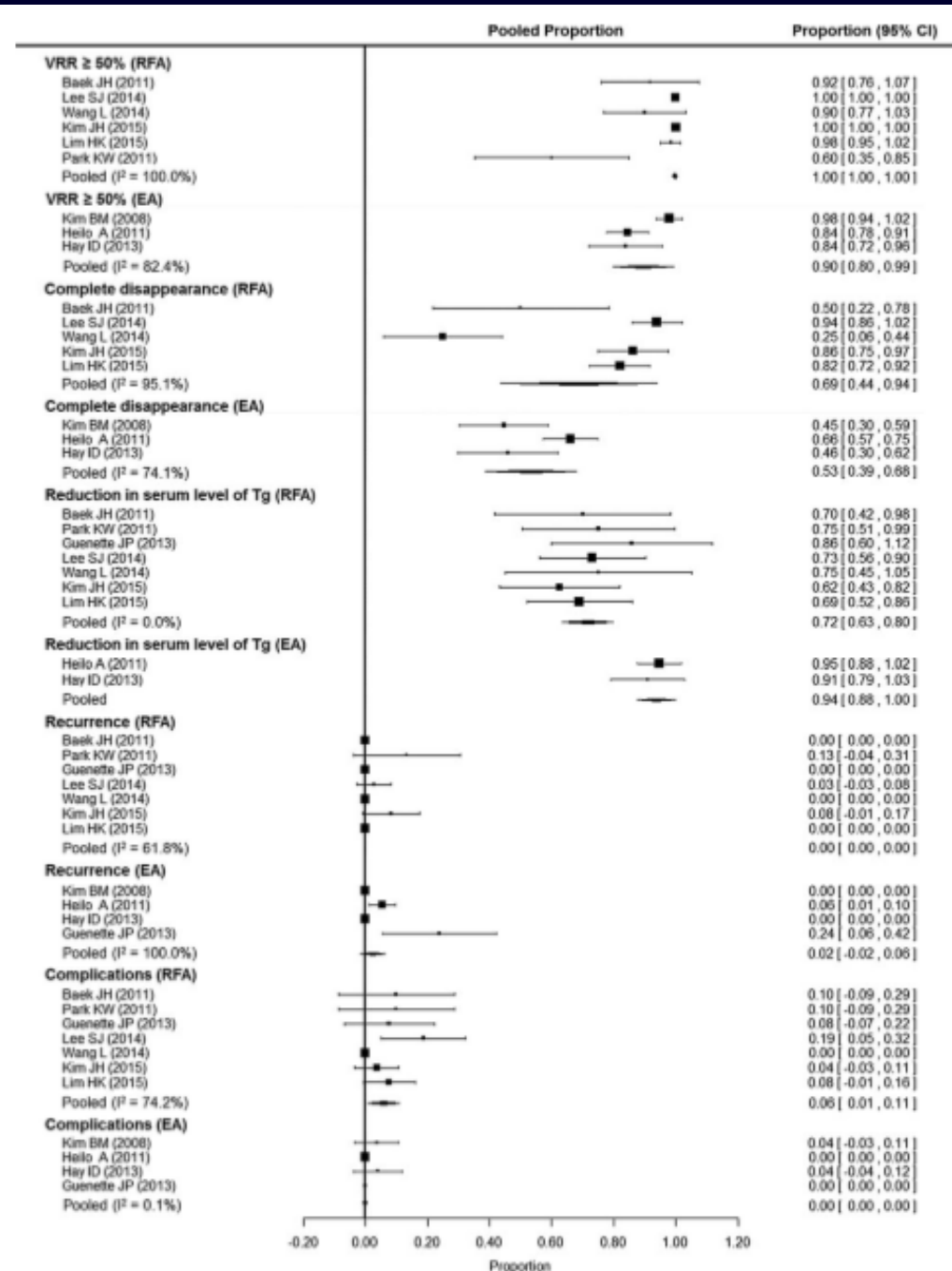
TABLE 2. SUMMARY OF THE META-ANALYTIC POOLED PROPORTIONS FOR EFFICACY AND SAFETY OF RADIOFREQUENCY ABLATION AND PERCUTANEOUS ETHANOL ABLATION

	No. of studies	No. of cases	Summary estimate			p-Value ^a for reporting bias	Trim-and-fill estimate	
			Pooled proportion (CI)	p-Value for heterogeneity ^a	I ² % ^b		No. missing studies	Adjusted pooled proportion (CI)
VRR ≥50% (RFA)	6 (6,7,9-12)	177	100.0% [99.95-100.05%]	<0.01	100.0%	<0.01	3	99.8% [90.3-109.3%]
Recalculated VRR ≥50% (RFA)	5 (6,9-12)	162	100.0% [99.93-100.07%]	0.27	55.3%	0.04	2	100.0% [99.9-100.1%]
VRR ≥50% (EA)	3 (13-15)	193	89.5% [79.8-99.2%]	<0.01	82.4%	0.19		
Complete disappearance (RFA)	5 (6,9-12)	162	68.8% [43.6-94.1%]	<0.01	95.1%	0.02		
Complete disappearance (EA)	3 (13-15)	193	53.4% [38.8-68.0%]	0.013	74.1%	<0.01		
Reduction in serum level of Tg (RFA)	7 (6-12)	116	71.6% [63.3-79.7]	0.85	0.0%	0.50	2	69.6% [62.1-77.1%]
Reduction in serum level of Tg (EA)	2 (14,15)	60	93.8% [87.6-99.9]					
Recurrence (RFA)	7 (6-12)	199	0.0% [-0.09-0.09%]	0.26	61.8%	0.04	1	0.0% [-0.03-0.03%]
Recurrence (EA)	4 (8,13-15)	214	2.4% [-1.6-6.5%]	<0.01	100.0%	<0.01	1	1.6% [-8.3-11.4%]
Complications (RFA)	7 (6-12)	139	5.8% [0.7-11.0%]	<0.01	74.2%	<0.01	4	1.6% [-4.0-7.2%]
Complications (EA)	4 (8,13-15)	135	0.8% [-1.8-3.4%]	0.38	0.1%	0.15	2	0.0% [-0.1-0.1%]



Risultati:

- ✓ Riduzione del Volume
- ✓ Scomparsa completa
- ✓ Riduzione livelli di Tg
- ✓ Recidive
- ✓ Complicanze



Conclusioni



L'Ablazione con Radiofrequenza e con Etanolo sono opzioni terapeutiche efficaci per la gestione delle recidive non critiche da Carcinoma Tiroideo nei pazienti non operabili o che rifiutano il re-intervento chirurgico.

Il tasso di sopravvivenza e di recidiva a 3 aa rispetto ai pazienti sottoposti a re-intervento appare analogo.

Conclusioni



La termoablazione risulta superiore in termini di efficacia in quanto:

- ✓ *Consente il trattamento di lesioni più voluminose*
- ✓ *Richiede meno sedute di trattamento e ha maggiore precisione*
- ✓ *Induce la scomparsa completa nella maggior parte dei casi*
- ✓ *Migliore tollerabilità*



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2017 Thyroid Carcinoma – Medullary Carci

RECURRENT OR PERSISTENT DISEASE DISTANT METASTASES

Asymptomatic
disease



Observe
or
Consider resection (if possible), ablation (eg, RFA,
embolization, other regional therapy), or vandetanib^{o,p}
(category 1), or cabozantinib^o (category 1) if not
resectable and progressing by RECIST criteria^{q,r}

Conclusioni



E' preferibile utilizzare PLA e RFA per il trattamento di casi selezionati di recidive da Carcinoma Tiroideo ben differenziato, ma al momento le Linee Guida non definiscono chiaramente come utilizzare tali procedure nella pratica clinica.....

Grazie 

