
Tamara Janić¹, Mirjana Stojković^{1,2}, Sanja Klet¹, Bojan Marković¹,
Biljana Nedeljković Beleslin^{1,2}, Jasmina Ćirić^{1,2}, Miloš Žarković^{1,2}

MINIMALNO INVAZIVNE METODE ZA LEČENJE TIROIDNIH NODUSA I KARCINOMA

Apstrakt: Nodusi u štitnoj žlezdi su prisutni kod otprilike polovine populacije. Oko 5% svih nodula je maligno. Minimalno invazivne metode za lečenje tiroidnih nodusa (TN) postaju značajna alternativa hirurgiji.

Perkutana ablacija etanolom (PAE) je efikasna u lečenju cisti štitne žlezde i metastaza tiroidnog karcinoma u limfne čvorove vrata. Perkutana laserska ablacija (PLA) značajno smanjuje veličinu nodula i poboljšava subjektivne simptome. Komplikacije terapije primenom PEA su retke, prolazne i blage. Radiofrekventna ablacija (RFA) je efikasna za lečenje nodusa svih veličina i sastava. Komplikacije RFA su retke i prolazne. Mikrotalasna ablacija je efikasna u lečenju nodusa štitne žlezde a komplikacije su retke. Fokusirani ultrazvuk velike snage (FUVS) je transkutana metoda. Efikasan je u lečenju nodusa štitne žlezde, a komplikacije su retke. Grejvsova hipertireoza je takođe lečena primenom FUVS. Metode termoablacije (TA) postaju sve popularnije, pa je 2020. Evropsko udruženje za štitnu žlezdu objavilo vodiče kliničke prakse za upotrebu termoablacije kod benignih nodusa štitne žlezde.

Metaanaliza je pokazala da se recidivi niskorizičnog papilarnog mikrokarcinoma posle lečenja TA retko javljaju i da su komplikacije lečenja retke. Zbog toga su Evropsko udruženje za štitnu žlezdu i Evropsko društvo za kardiovaskularnu i interventnu radiologiju objavili vodič kliničke prakse za upotrebu minimalno invazivnih metoda za lečenje malignih lezija štitne žlezde.

Upotreba minimalno invazivnih metoda lečenja tiroidnih nodusa i karcinoma će se proširiti i postati deo rutinske kliničke prakse.

¹ Tamara Janić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije.

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Nodusi štitne žlezde spadaju u najčešće poremećaje kod ljudi. Palpacija se detektuju u oko 10% populacije, ali autopsija i ultrazvuk štitne žlezde kod oko 50% populacije. Nodusi štitne žlezde se češće nalaze kod žena nego kod muškaraca, a njihova učestalost raste sa starenjem. Oko 5% svih nodusa je maligno (1,2). Od sredine 1990-ih prevalencija tiroidnog karcinoma se povećava (3).

Nodusi štitne žlezde predstavljaju značajno opterećenje za zdravstveni sistem. U Francuskoj je za četiri godine obavljeno 35.367 operacija štitne žlezde. Od toga je 58% operacija bilo zbog benignih nodusa i strume i 17 % zbog karcinoma (4). U Nemačkoj je u periodu od aprila 2017. do jula 2018. godine obavljeno 12.888 operacija štitne žlezde zbog benignih bolesti (5). Zbog toga su razvijene alternativne metode za lečenje nodusa štitne žlezde: perkutana ablacija etanolom (PAE), metode termoablacije (TA) i metode krioblacije. Krioblacija je metoda koja obećava ali su iskustva sa ovom metodom relativno mala.

PAE se koristi još od devedesetih godina prošlog veka. Crille je 1966. opisao aspiraciju ciste štitne žlezde (6). Upotrebu etanola za sklerozaciju ciste štitne žlezde je objavio Rozman 1989. godine (7). Livraghi je 1990. opisao upotrebu PAE za lečenje autonomnih nodusa štitne žlezde (8). U Srbiji je Anđelković uspešno koristio PAE za lečenje autonomnih nodusa štitne žlezde (9). Bennedbk i Hegedüs su sprovedi randomizovano, dvostruko slepo istraživanje i dokazali efikasnost PAE u lečenju cista štitne žlezde (10). PAE je uspešno korišćena za lečenje metastaza tiroidnog karcinoma u limfne čvorove vrata (11–13). U lečenju cističnih nodusa štitne žlezde PAE je podjednako uspešna, ima isti stepen komplikacija kao RFA (14, 15).

PLA je metoda u kojoj se laserski zrak koristi za zagrevanje tkiva. Randomizovana studija sa kontrolnom grupom je pokazala da upotreba PLA značajno smanjuje veličinu nodusa štitne žlezde i poboljšava subjektivne simptome (16). Dalje studije potvrdile su superiornost PLA nad lečenjem tiroidnih nodusa levotiroksinom (17). Nedavna metaanaliza ukazala je na efikasnost PLA tokom 36 meseci praćenja (18). Nepovoljni efekti PLA su retki, prolazni i blagi (19).

RFA je efikasna u lečenju nodusa svih veličina i sastava (tkivnih, delimično cističnih i cističnih) (20). Studija u kojoj su oboleli praćeni preko pet godina je dokazala dugoročnu efikasnost RFA u lečenju nodusa štitne žlezde (21). Efikasnost RFA potvrđena je metaanalizom Čana (22). Druga metaanaliza pokazala je da RFA tretman značajno poboljšava kompresivne i kozmetičke simptome (18). Komplikacije RFA su retke i prolazne (23).

Mikrotalasna ablacija je još jedna od metoda termalne ablacije koja se koristi za lečenje nodusa štitne žlezde. Efikasna je u lečenju nodusa štitne žlezde, a ozbiljne komplikacije su veoma retke (24, 25).

Fokusirani ultrazvuk velike snage (FUVS) je elegantna metoda lečenja štitnih žlezda. Ovo je transkutan metod i veoma je jednostavan za upotrebu. Operater samo treba da locira nodus i označi ga na ekranu (26). Efikasan je i u lečenju nodusa štitne

žlezde, a komplikacije su retke (27–29). Međutim, postoji inverzna korelacija između veličine čvora pre ablacije i procentualnog smanjenja volumena (30). Grejvsova hipertireoza je takođe FUVS. U studiji pacijenata sa recidivima Grejvsove hipertireoze 59% lečenih osoba bilo je u remisiji 24 meseca po završetku terapije (31). Nažalost, kod lečenja fa FUVS postoji problem bola, a zbog toga i pitanje da li je sedacija ili anestezija neophodna tokom FUVS tretmana (32, 33).

Kako metode TA postaju sve popularnije u 2020. godini, Evropsko udruženje za štitnu žlezdu objavilo je vodič kliničke prakse za lečenje benignih nodusa štitaste žlezde minimalno invazivnim metodama (34). Glavne preporuke su sledeće:

- Preporuka 1: Kod odraslih pacijenata sa benignim nodusima štitaste žlezde koji izazivaju simptome pritiska i/ili kozmetičke probleme i odbijaju operativno lečenje, termalna ablacija pod vizualnom je ekonomski isplativa intervencija niskog rizika u poređenju sa operativnim lečenjem ili praćenjem.
- Preporuka 2: Upotreba termalne ablacije za lečenje asimptomatskih promena se ne preporučuje.
- Preporuka 9: Na osnovu direktnih poređenja i ravnoteže između efikasnosti i neželjenih efekata, perkutana laserska ablacija i radiofrekventna ablacija se preporučuju kao oblici lečenja prvog reda.
- Preporuka 12: Kod polinodozne strume, zbog nedostatka dokaza o efikasnosti i očekivane potrebe za ponavljanjem lečenja, metode termoablacije treba ograničiti na pacijente sa dobro definisanim dominantnim čvorom ili one koji nisu kandidati za tiroidnu hirurgiju ili lečenje radioaktivnim jodom.
- Preporuka 13: Metode termoablacije se ne preporučuju kao prva linija terapije cistične ili dominantno cistične noduse štitne žlezde, jer su skuplje i kompleksnije od ablacije etanolom.
- Preporuka 15: Metode termoablacije se ne preporučuju za lečenje velikih autonomnih funkcionalnih nodusa, jer se retko uspostavi normalna tiroidna funkcija. Metode termoablacije treba koristiti samo kod pacijenata koji odbijaju ili nisu kandidati za RAI terapiju ili operaciju.
- Preporuka 16: Metode termoablacije treba uzeti u obzir kod mladih pacijenata sa malim autonomnim funkcionalnim nodusom i nepotpunom supresijom okolnog tiroidnog tkiva, jer postoji veća verovatnoća normalizacije funkcije štitne žlezde i prednosti izbegavanja radioaktivnosti i kasnijeg rizika od hipertireoze.

Nedavna metaanaliza aktivnog nadzora niskorizičnih papilarnih karcinoma pokazala je da se rast tumorskih čvorova definisan kao povećan prečnika za više od 3 mm nalazi u samo 4,4% (95% intervala poverenja [CI] 3,2–5,8%) obolelih. Metastaze u limfnim čvorovima vrata nalaze se samo u 1,0% (95% CI 0,7–1,4%) obolelih (35).

Petogodišnje praćenje obolelih od papilarnog mikrokarcinoma niskog rizika pokazalo je potpun nestanak tumora posle lečenja TA (36). Druga studija, koja je obuhvatila 154 pacijenta sa papilarnim mikrokarcinomom niskog rizika, pokazala je potpuni nestanak tumora kod 93,7% pacijenata sa tumorom manjim od 0,5 cm u prečniku i kod 85,4% pacijenata sa tumorom većim od 0,5 cm u prečniku. Međutim, potpuna regresija tumora je opisana kod svih 54 pacijenta praćenih više od četiri godine (37). Metaanaliza je pokazala da su recidivi komplikacije posle lečenja papilarnog mikrokarcinoma niskog rizika primenom TA veoma retki (38).

S obzirom na to da su se metode TA pokazale prihvatljivim za lečenje niskorizičnih papilarnih karcinoma, Evropsko udruženje za štitnu žlezdu i Evropsko društvo za kardiovaskularnu i interventnu radiologiju su objavili vodič kliničke prakse za upotrebu minimalno invazivnih metoda za lečenje malignih lezija štitne žlezde (39). Glavne preporuke su sledeće:

- Preporuka 1: Treba razmotriti upotrebu minimalno invazivnih metoda u multimodalnom pristupu pacijentima sa rakom štitne žlezde.
- Preporuka 5: Treba razmotriti upotrebu metoda TA za pacijente sa niskorizičnim papilarnim mikrokarcinomom štitne žlezde, uglavnom kod pacijenata sa visokim hirurškim rizikom, kod pacijenata kod kojih se očekuje da će imati kratak životni vek, kod pacijenata sa komorbiditetima, ili kod obolelih koji ne žele operativno lečenje ili aktivni nadzor.
- Preporuka 6: Obavestiti pacijente sa slučajno otkrivenim papilarnim mikrokarcinomom štitne žlezde koji su pogodni za aktivan nadzor. O mogućnostima lečenja TA kao alternativni operativnom lečenju ili aktivnom nadzoru.
- Preporuka 9: PAE i FUVS ne treba koristiti za lečenje papilarnog mikrokarcinoma štitne žlezde, zbog nedostatka dokaza i tehničkih ograničenja.
- Preporuka 10: Razmotriti minimalno invazivno lečenje u palijativne svrhe, preferencijalno u kontekstu multimodalnog pristupa, kod pacijenata sa primarnim karcinomom štitne žlezde, isključujući niskorizični papilarni mikrokarcinom štitne žlezde.
- Preporuka 11: Treba razmotriti minimalno invazivno lečenje kao alternativnu opciju hirurške disekcije vrata kod pacijenata sa metastazama u limfnim čvorovima vrata i rezistencijom na terapiju radioaktivnim jodom, koji imaju visok operativni rizik ili odbijaju dalje lečenje.
- Preporuka 12: Pre započinjanja minimalno invazivnog lečenjaneophodno je potvrditi dijagnozu karcinoma štitne žlezde biopsijom finom iglom ili core biopsijom.
- Preporuka 14: Treba razmisliti o minimalno invazivnom lečenju u palijativne svrhe kod recidiva diferentovanog karcinoma štitne žlezde sa raširenim metastazama u limfnim žlezdama vrata, centralnom lokacijom, dokazanom

vezivanju radioaktivnog joda i kliničkim i histološkim faktorima koji ukazuju na agresivnu bolest.

Upotreba minimalno invazivnih metoda lečenja tiroidnih nodusa i karcinoma će se proširiti i postati deo rutinske kliničke prakse.

Literatura

1. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994 Aug 22; 154(16): 1838–40.
2. Mazzaferri EL. Management of a Solitary Thyroid Nodule. *New England Journal of Medicine.* 1993 Feb 25; 328(8): 553–9.
3. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" — Screening and Overdiagnosis. *New England Journal of Medicine.* 2014 Nov 6; 371(19): 1765–7.
4. Mathonnet M, Cuerq A, Tresallet C, Thalabard JC, Fery-Lemonnier E, Russ G, et al. What is the care pathway of patients who undergo thyroid surgery in France and its potential pitfalls? A national cohort. *BMJ Open.* 2017 Apr; 7(4): e013589.
5. Bartsch D, Dotzenrath C, Vorländer C, Zielke A, Weber T, Buhr H, et al. Current Practice of Surgery for Benign Goitre – An Analysis of the Prospective DGAV StuDoQ|Thyroid Registry. *Journal of Clinical Medicine.* 2019 Apr; 8(4): 477.
6. Crile G. Treatment of thyroid cysts by aspiration. *Surgery.* 1966 Feb; 59(2): 210–2.
7. Rozman B, Bence-Zigman Z, Tomic-Brzac H, Skreb F, Pavlinović Z, Simonović I. Sclerosation of thyroid cysts by ethanol. *Periodicum Biologorum.* 1989; 91: 1116–8.
8. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Bergonzi M, Garavaglia G, Raineri P, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Work in progress. *Radiology.* 1990 Jun; 175(3): 827–9.
9. Andjelković Z, Kuzmić-Janković S, Pucar D, Tavcar I, Dragović T. Possibilities of nontoxic autonomous thyroid nodules treatment by percutaneous ethanol injection. *Vojnosanit Pregl.* 2011 Sep; 68(9): 767–73.
10. Bennedbæk FN, Hegedüs L. Treatment of Recurrent Thyroid Cysts with Ethanol: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003 Dec 1; 88(12): 5773–7.
11. Kim BM, Kim MJ, Kim EK, Park SI, Park CS, Chung WY. Controlling recurrent papillary thyroid carcinoma in the neck by ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection. *Eur Radiol.* 2008 Apr; 18(4): 835–42.
12. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, Håaskjold OI, Grøholt KK, Berner A, et al. Efficacy of Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Injection Treatment in Patients with a Limited Number of Metastatic Cervical Lymph Nodes from Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011 Sep; 96(9): 2750–5.
13. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal

- metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and 131I therapy. *Surgery*. 2013 Dec; 154(6): 1448–55.
14. Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Sung JY, Kim JK, Shong YK. Radiofrequency versus Ethanol Ablation for Treating Predominantly Cystic Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *Korean J Radiol*. 2015 Dec; 16(6): 1332–40.
 15. Sung JY, Baek JH, Kim KS, Lee D, Yoo H, Kim JK, et al. Single-Session Treatment of Benign Cystic Thyroid Nodules with Ethanol versus Radiofrequency Ablation: A Prospective Randomized Study. *Radiology*. 2013 Oct; 269(1): 293–300.
 16. Døssing H, Bennedbæk FN, Hegedüs L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules – a randomised study. *European Journal of Endocrinology*. 2005 Mar; 152(3): 341–5.
 17. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Graziano F, Bianchini A, Brufani C, et al. Treatment of Benign Cold Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial of Percutaneous Laser Ablation Versus Levothyroxine Therapy or Follow-up. *Thyroid*. 2007 Mar; 17(3): 229–35.
 18. Trimboli P, Castellana M, Sconfienza LM, Virili C, Pescatori LC, Cesareo R, et al. Efficacy of thermal ablation in benign non-functioning solid thyroid nodule: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020 Jan; 67(1): 35–43.
 19. Pacella CM, Mauri G, Achille G, Barbaro D, Bizzarri G, De Feo P, et al. Outcomes and Risk Factors for Complications of Laser Ablation for Thyroid Nodules: A Multicenter Study on 1531 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Oct; 100(10): 3903–10.
 20. Dobnig H, Amrein K. Monopolar Radiofrequency Ablation of Thyroid Nodules: A Prospective Austrian Single-Center Study. *Thyroid*. 2018 Apr; 28(4): 472–80.
 21. Deandrea M, Trimboli P, Garino F, Mormile A, Magliona G, Ramunni MJ, et al. Long-Term Efficacy of a Single Session of RFA for Benign Thyroid Nodules: A Longitudinal 5-Year Observational Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 Mar; 104(9): 3751–6.
 22. Chen F, Tian G, Kong D, Zhong L, Jiang T. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug; 95(34): e4659.
 23. Deandrea M, Garino F, Alberto M, Garberoglio R, Rossetto R, Bonelli N, et al. Radiofrequency ablation for benign thyroid nodules according to different ultrasound features: an Italian multicentre prospective study. *European Journal of Endocrinology*. 2019 Jan 1; 180(1): 79–87.
 24. Zheng B wen, Wang J fen, Ju J xiu, Wu T, Tong G, Ren J. Efficacy and safety of cooled and uncooled microwave ablation for the treatment of benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018 Aug; 62(2): 307–17.
 25. Yue WW, Wang SR, Lu F, Sun LP, Guo LH, Zhang YL, et al. Radiofrequency ablation vs. microwave ablation for patients with benign thyroid nodules: a propensity score matching study. *Endocrine*. 2016 Nov; 55(2): 485–95.
 26. ECHOPULSE - Theraclion [Internet]. [cited 2021 Feb 27]. Available from: <https://www.theraclion.com/products/echopulse/>

27. Lang BHH, Woo YC, Chiu KWH. Two-year efficacy of single-session high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules. *European Radiology*. 2018 Jun; 9(1): 93–101.
28. Trimboli P, Pelloni F, Bini F, Marinozzi F, Giovanella L. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for benign thyroid nodules: 2-year follow-up results. *Endocrine*. 2019 Mar; 65(2): 312–7.
29. Vorländer C, Fischer A, Korkusuz H. High intensity focused ultrasound in the therapy of benign thyroid nodules—first German bicentric study with long-term follow-up. *Endocrine*. 2022 Apr 27.
30. Sennert M, Happel C, Korkusuz Y, Grünwald F, Polenz B, Gröner D. Further Investigation on High-intensity Focused Ultrasound (HIFU) Treatment for Thyroid Nodules. *Academic Radiology*. 2018 Jan; 25(1): 88–94.
31. Lang BHH, Woo YC, Chiu KWH. Two-year outcomes of single-session high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment in persistent or relapsed Graves' disease. *Eur Radiol*. 2019 Dec 1; 29(12): 6690–8.
32. Trimboli P, Bini F, Marinozzi F, Baek JH, Giovanella L. High-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for benign thyroid nodules without anesthesia or sedation. *Endocrine*. 2018 Aug; 61(2): 210–5.
33. Vorländer C, Fischer A, Korkusuz H. Effects of Regional and General Anesthesia on the Therapeutic Outcome of Benign Thyroid Nodules Treated with High Intensity Focused Ultrasound (HIFU). *World J Surg*. 2022 May; 46(5): 1076–81.
34. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *ETJ*. 2020; 9(4): 172–85.
35. Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, McMullen T. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Surgery*. 2020 Jan; 167(1): 46–55.
36. Cho SJ, Baek SM, Lim HK, Lee KD, Son JM, Baek JH. Long-Term Follow-Up Results of Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: More Than 5-Year Follow-Up for 84 Tumors. *Thyroid*. 2020 May 7; 30(12): 1745–51.
37. Lim HK, Cho SJ, Baek JH, Lee KD, Son CW, Son JM, et al. US-Guided Radiofrequency Ablation for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Efficacy and Safety in a Large Population. *Korean Journal of Radiology*. 2019; 20(12): 1653.
38. Choi Y, Jung SL. Efficacy and Safety of Thermal Ablation Techniques for the Treatment of Primary Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2020 May; 30(5): 720–31.
39. Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, Cazzato RL, Czarniecka A, Dudeck O, et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions. *ETJ*. 2021; 10(3): 185–97.