

ЛЕЧЕЊЕ НЕТОКСИЧНИХ АУТОНОМНИХ НОДУСА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ ПЕРКУТАНОМ АПЛИКАЦИЈОМ ЕТАНОЛА Ђ ПРЕЛИМИНАРНИ РЕЗУЛТАТИ

Зоран Анђелковић, Снедана Кузмић-Јанковић, Иван Тавчар,
Радосав Драгојевић

УВОД

Аутономни нодуси штитасте длезде су најчешће доброћудни тумори који се појачаном функционалном активношћу издвајају од околног паренхима. У функционалном погледу карактеришу се нормалним вредностима тироидних хормона са истовремено ниско нормалним или немерљивим вредностима TSH. У овом случају говоримо о нетоксичним односно претоксичним аутономним функционалним тироидним нодусима (AFTN). Уколико су вредности тироидних хормона повишене са клиничким манифестацијама хиперметаболизма означавамо их токсичним. Често се за овај облик аутономних нодуса користи термин токсични аденом што није сасвим исправно јер сви нодуси у хистолошком погледу нису аденоми. Сматра се да нетоксични AFTN представљају еволутивну фазу у развоју токсичног аденома, јер је показано да након петогодишњег праћења 15-20% нодуса већих од 3 cm постаје токсично (1,2).

Према прихваћеним принципима аутономни нодуси штитасте длезде лече се оперативно, или терапијском применом радиоактивног јода. Имајући у виду добре терапијске ефекте остварене локалном апликацијом етанола у паратироидне аденоме као и хепатоцелуларне карциноме код цирозе јетре (3-6), пошло се од претпоставке да се слични ефекти могу постићи и код AFTN. Методу је промовисао Livraghi са сарадницима 1990. године (7).

Објавио је резултате оваквог начина лечења код осам болесника код којих је и поред малог броја апликација етанола остварена регресија величине нодуса уз исчезавање аутономије. Каснија испитивања на неколико десетина до 100 испитаника који су праћени у дудим временским интервалима (4 до 8 год.) потврдила су добре ефекте лечења. Код мањег броја болесника (око 12%), углавном са токсичним нодусима ефекти лечења су изостали. Смањење запремине нодуса у односу на почетну величину износило је 21% до 88% (8-10).

Овако различити терапијски ефекти делимично се могу објаснити чињеницом да су у студије укључивани болесници са различитим клиничко-морфолошким ентитетима: солитарни нетоксични и токсични нодуси, као и полинодозне токсичне струме.

Циљ овог рада је да се процене ефекти перкутане апликације етанола (PAE) у одабраној популацији болесника са солитарним, нетоксичним AFTN.

Добијени резултати су прелиминарни и према нашем сазнању ово су прва искуства на нашим просторима.

Болесници и методе

Процедура је примењена код 6 болесница дивотне доби од 34 до 49 год. (просечно 40,3 год.). Селекција болесника обављана је у току рутинског, амбулантно-поликлиничког рада по следећим критеријумима: клинички, палпаторно солитарни нодус у штитастој длезди, скинтиграфски (Tc-99m), нодус се интензивније приказује и делимично или потпуно супримира паранодално ткиво. На основу вредности тироидних хормона и TSH искључивани су они са токсичним нодусима. Ултрасонографским прегледом дефинисани су облик, величина, ЕНО структура, однос са околним паренхимом а степен васкулозности одређиван коришћењем duplex skena са color Dopplerom. Волумен нодуса израчунаван је по формули за овоид $\pi/6 \times A \times B \times C$ (А: кранио-каудални, В: антеро-постериорни, С: медио-латерални дијаметар нодуса) и изра-

даван у милилитрима. Цитолошком анализом аспирата из нодуса искључивана је могућност малигнитета. Свим болесницима објашњен је начин извођења и циљ лечења а у студију су укључени само они који су дали пристанак.

Процедура

За ехотомографску процену и контролу апликације коришћен је ултразвучни апарат Hewlet Packard са линеарном сондом 7,5 MHz која је прекривана стерилним прекривачем. Дезинфекција коже обављана је на уобичајен начин. Стерилни, 95% етанол (припремљен и на погодан начин пакован у галенској лабораторији на VMA) апликован је иглом промера 22G. Алкохол је апликован без локалне анестезије и седације под непосредном ултразвучном контролом коришћењем поступка слободне руке („free hand”). Количина апликованог етанола у једној сеанси није била унапред одређена већ је апликовано док се не постигне перфузија барем 2/3 видљиве површине нодуса. Након завршене апликације болесник је непосредно праћен још сат времена. Поступак је понављан у интервалима од недељу дана док се не испуне следећи критеријуми: регресија величине нодуса од најмање 50%; битно измени његова ехо структура; изчезавају ранија хипоехогена поља и док се color Dopplerom више не види ни један експонирани капилар унутар нодуса. Апликације су обављане амбулантно.

Ефекте смо процењивали понављањем скинтиграфије (Tc 99m) штитасте длезде у периоду до месец дана по завршетку процедуре. T-3, T-4, TSH и Tg одређивани су пре, после као и 6 и 12 месеци по завршетку процедуре заједно са ЕНО контролом величине и структуре нодуса.

За оцену успешности лечења прихватан је скинтиграфски налаз на коме се у целини приказује раније супримирано паранодално ткиво (Слика 1).

Слика 1. Скинтиграфски налаз пре и након успешног лечења перкутаном апликацијом етанола

Резултати

Код свих болесника, вредности T-3 и T-4 пре лечења биле су у распону нормалних вредности док су вредности TSH биле субнормале. Након завршетка процедуре и током каснијег праћења долази до благог пада концентрације тироидних хормона, који није статистички значајан, док TSH показује значајан пораст концентрације што се одрава до краја праћења у наредних годину дана. Тиреоглобулин показује благ пораст на крају процедуре са каснијим падом концентрације која није статистички значајна (Табела 1).

Табела 1. Показатељи функције штитасте длезде пре и након завршеног лечења

* $P < 0,05$ у односу на вредност пре апликације

Најмањи нодус имао је запремину 0,829 ml а највећи 12,65 ml просечно $7,97 \pm 5,5$ ml да би се на крају процедуре распон волумена кретао од 0,065 до 5,22 ml, просечно $2,69 \pm 2,33$ ml што представља регресију величине од 49,62% до 92,16%. Шест месеци по престанку лечења уочава се даља регресија величине нодуса који код једне болеснице потпуно изчезава, а након годину дана још једна болесница остаје без видљивог нодуса. Динамика регресије величине нодуса приказана је на Графикону 1.

Графикон 1.

Просечне вредности запремине нодуса током годину дана праћења.

У периоду праћења од годину дана ни код једне болеснице није дошло до рецидива нити појаве нових нодуса.

Алкохол је апликован у 4 до 9 сеанси зависно од величине нодуса у количини од 0,5 до 2,7 ml/ml ткива, (просечно 1,12 ml/ml) што је зависило од величине нодуса и степена васкулозности. Сцинтиграфски, код свих је на крају процедуре дошло до потпуног приказивања претходно супримираног паранодалног ткива, што је корелирало са порастом TSH и изчезавањем васкулозности у нодусу мерено color Dopplerom.

Дискусија

Избор модела лечења токсичних нодуса у штитастој длезди опредељен је неким клиничко-морфолошким карактеристикама болести (старост, пол, величина нодуса, функционално стање штитасте длезде, општег здравственог стања итд.) и садржан је у оквиру три супротстављена става.

Примена анти tiroидних лекова нема оправдања јер по престанку лечења неминовно долази до рецидива болести. Моде се прихватити једино као могућност преоперативне припреме.

Оперативно лечење је поуздано и ефикасно. Излечење се обично постиже лобектомијом (11) чиме се брзо и трајно решава хипертиреоза са малим ризиком за постоперативну хипотиреозу. Тиме је ризик од поновних кардијалних компликација практично елиминисан. Са друге стране, операцијом се истовремено решавају евентуално малигни нодуси. Операција се препоручује код особа млађих од 40 година са нодусима већим од 3 cm у промеру. Иако ретко, након операције описују се компликације као што су парализа гласница, хипопаратироидизам и хипотиреоза (11,12). И поред малог ризика, изванредан број болесника је не прихвата због страха од саме операције као и из естетских разлога.

Терапијска примена радиоактивног (RA) јода је поуздан и јефтин начин лечења. Резервисан је за старије болеснике и оне код којих би анестезија представљала опште здравствени ризик. Недостатак је велика учесталост хипотиреозе која расте са временом и процењује се на 50% лечених након 15 година (13). У случајевима када је нодус изразито јодоавидан, описују се и пролазне парезе гласница и хипопаратироидизам (14,15), а код појединих болесника и индукција Graves-ове болести (16). Уколико је регресија величине нодуса циљ лечења, он никада није потпуно постигнут. И поред тога што RA јод има доминантно (90%) β емисију, због придруженог γ зрачења (око 10%) постоји ризик од индукције малигнитета у паранодалном ткиву. Постоје извештаји који указују да RA јод индукује малигнитет дојке (17), мада има аутора који негирају овакву могућност (18). Скорашње студије указују на повећану учесталост карцинома делуца нарочито код особа млађих од 40 година, мада карциногени ефекат није потврђен код свих (19).

У погледу лечења нетоксичних AFTN постоје бројна неслагања а предлодени терапијски поступци крећу се у распону од препоруке за клиничким праћењем до примене већ наведених поступака оперативног лечења односно терапијске примене RA јода.

Поборници клиничког праћења свој став заснивају на чињеницама да мали проценат AFTN еволуира у токсичне као и то да је могућност малигнитета изузетно мала (1).

Све је више доказа да AFTN без обзира на очувану глобалну функцију штитасте длезде због супримираног TSH представљају ризик за појаву и погоршање кардијалних сметњи и остеопорозе нарочито код старијих (20).

Ризик се нарочито увећава након примене јодних контрастних средстава или лекова који садрже јод (Amiodaron, експекторанси ...). Има и мишљења да нетоксични AFTN показују пикове у лечењу које рутинским мерењем тироидних хормона не препознајемо (21). Наведене чињенице намећу потребу лечења и нетоксичних AFTN где је PAE, има се утисак, најбољи избор. Најпре, како је већ наведено, показани су добри терапијски ефекти код лечења паратироидних аденома и хепатоцелуларних карцинома. Затим, савремени ултразвучни апарати имају могућност да прецизније сагледају структуру нодуса, прате позицију игле и дистрибуцију апликованог етанола у реалном времену. Показано је да се етанол након апликације, дифузијом правилно распоређује унутар нодуса, изазива дехидрацију ћелија, денатурацију протеина, венске микротромбозе и коагулациону некрозу након чега касније настаје фиброза (22). Паранодално ткиво је поштеђено јер је показано да етанол остаје унутар нодуса. Ово је потврђено и код наших болесника. Ни код једног није утврђено присуство алкохола у крви посредно након апликације.

Процедура је добро прихваћена код болесника без обзира на пролазан бол и печење на месту апликације. Нека искуства о извођењу процедуре могу бити од користи. Код нодуса локализованих у постериорном сегменту длезде, у близини ларингеалног нерва посебно се водило рачуна о могућности истицања алкохола у правцу нерва. Рани показатељ, као по правилу, био је осећај оштрог бола који зрачи у доњу вилицу и уво. Уколико би се десило да врх игле пређе постериорну границу нодуса, игла би се вадила и пункција понављала у измењеном правцу због могућности истицања алкохола кроз већ створени убодни пут. До овог закључка дошло се на основу западања да је бол најинтензивнији у моменту извлачења игле када мала количина алкохола ипак исцури ван длезде. Проблем је решаван тако што се игла одвајала од бризгалице и остајала 1-2 минута све док не истече и последња количина алкохола. Код површних и нодуса мањих димензија коришћена је тања игла Ђ 24 G. Осим бола друге недељене појаве нису уочене за разлику од других који описују хиперпирексију, промуклост, пролазну парезу или парализу гласница (7-10). Наша серија је мала да би смо судили о компликацијама али изгледа да је њихова појава везана за искуство и вештину онога ко спроводи процедуру.

Успешност лечења оцењена преко скинтиграфског налаза корелирала је са порастом вредности TSH и изчезавањем васкулозности у нодусу мерено color Doppler-ом. Овакво западање сугерише могућност да ови показатељи могу представљати добре параметре праћења.

Количина апликованог етанола у нашој серији просечно је износила 1,12 ml/mg ткива и није се разликовала од резултата других аутора (8-10). Широки распон вредности количине етанола од 0,53 до 2,7 ml/mg може се објаснити различитим степеном дифузије етанола у паренхим нодуса током апликације. Уочено је да хипоехогени, добро васкуларизовани нодуси

показују бољу дифузију и дистрибуцију и код њих је успешно лечење остварено мањом количином етанола.

Степен регресије величине нодуса у односу на почетни волумен износио је од 50% до 92%. Током клиничког праћења од годину дана запада се даља регресија величине и по престанку апликације етанола (Графикон 1). тако је код две болеснице, након 6 месеци, односно годину дана дошло до потпуног исчезавања нодуса. Ехотмографски у тој локализацији запада се присуство неправилних хиперехогених трака што сведочи о појави фиброзе. Ово западање упућује на размишљање да након почетних неколико апаликација, уколико је болесник без симптома, треба сачекати ефекте одлоденог деловања етанола. Очекује се да би се мањим бројем апликација постигло излечење.

На основу првих искустава моде се закључити да је метода једноставна, ефикасна, поуздана и код болесника добро прихваћена.

Успех лечења код нетоксичних АFTN је практично 100% са чиме се сладу и други аутори (8,9,10). Због тога, основна индикација за њену примену била би нетоксични АFTN за које се очекује да ће еволуирати у токсичне. Предност у односу на оперативно лечење је што се избегава ризик од анестезије као и знатно нида цена коштања. У случају неуспеха, моде се поновити или се одлучити за операцију. Судаћи према изгледу паранодалног ткива, код предходно лечених етанолом не очекује се већи оперативни ризик. Код особа млађих од 40 година, РАЕ има приоритет у односу на лечење РА јодом, без ризика за појаву хипотиреозе.

Будуће проспективне студије у којима ће се корелирати резултати РАЕ са оперативним лечењем и терапијском применом РА јода одредиће да ли РАЕ моде да представља комплементаран начин лечења. Прелиминарни резултати су у сваком случају афирмативни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamburger J. E.: Evolution of toxicity in solitary autonomously functioning thyroid nodules. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1980; 50: 1089-1093.
2. Flinarola A., Sciacchitano S., Danese D.: The autonomus nodule. *Clinical aspects. Minerva Endocrinol.* 1993; 18: 147-154.
3. Solbiatri L., Giangrandee A., De Para L., Bellotti E., Cantu P., Ravetto C.: Percutaneous ethanol iwection of parathxroid tumors under US guidance: treatment for secondary hyperparathyroidism. *Radiology* 1985; 155: 607-610.
4. Charbonneau J. W., Hay J. D., Van Heerden J. A.: Persistent primary hyperparathyroidism: successful ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of an occult adenoma. *Mayo Clin. Proc.* 1988; 224: 913-917.
5. Livraghi T., Festi D., Monti S., Salmi A.: US-guided percutaneous alcohol ijection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986; 161: 309-912.
6. Livraghi T., Salmi A., Bolondi L., et al.: Small hepatocellular carcinoma: percutaneous alcohol iwection-results in 23 patients. *Radiology* 1988; 168: 313-317.
7. Livraghi T., Paracchi A., Ferrari C., Bergonczy M., Garavaglia G., Raineri P., Vettori C.: Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol iwection: preliminary results. *Work in progress. Radiology* 1990; 175: 827-829.
8. Monzani F., Caraccio N., Goletti O., Casolaro A., Lippolis P. V., Cavina E., Vettori C.: Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol iwection:Eight years experience. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1998; 106 Suppl 4:S54-58.
9. Monzani F., Caraccio N., Caraccio N., Lippolis P. V., Casolaro A., Del Guerra P., et al.: Five-year follow-up of percutaneous iwection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. *Clin. Endocrinol.* 1997;46:9-15.
10. Livraghi T., Paracchi A., Ferrari C., Reschini E., Macchi R. M., Bonifacino A.: Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol iwection: 4-year expirience. *Radiology* 1994; 190: 529-533.
11. Thomas C. G., Croom R. D.: Current management of the patient with autonomously functioning nodular goither. *Surg. Clin. North. Am.* 1987; 67:315-321.
12. Eyre-Brook I. A., Talbot C. H.: The treatment of autonomous functioning thyroid nodules. *Br. J.*

- Surg. 1982; 69:577-579.
13. Goldstein R., Hart I. R.: Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with ¹³¹I. N. Engl. J. Med. 1983;309:1473-1476
 14. Robson A. M.: Vocal cord paralysis after treatment of thyrotoxicosis with radioiodine. Br. J. Radiol. 1981; 54: 632.
 15. Burc W. M., Posilligo J. T.: Hypoparathyroidism after ¹³¹I therapy with subsequent return of parathyroid function. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 57: 398-401.
 16. Orsolon P., Lupi A., DeAntoni Migliorati G., Vianello Dri A.: Appearance of Graves-like disease following regression of autonomously functioning thyroid nodules. Two case reports. Minerva Endocrinol. 1998; 23: 53-56.
 17. Goldman M. B., Maloof F., Monson R. R., Aschengrau A., Cooper D. S., Ridgway EC.: Radioactive iodine therapy and breast cancer: a follow-up study of hyperthyroid women. Am. J. Epidemiol. 1988;127:969-980.
 18. Holm L. E., Hall P., Wiklund K., Lundell G., Berg G., Bjelkengren G., et al.: Cancer risks after iodine-¹³¹ therapy for hyperthyroidism. J. Nat. Canc. Inst. 1991; 83: 1072-1077.
 19. Hall P., Berg G., Bjelkengren G., Boice J. D., Ericsson U. B., Hallquist A.: Cancer mortality after iodine-¹³¹ therapy for hyperthyroidism. Internat. J. Cancer. 1992; 50: 886-890.
 20. Sawin C. T., Geller A., Wolf P. A., et al.: Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 1249-1252.
 21. Faglia G., Beck-Peccoz P., Conti-Puglisi F., Spada A., Lissoni P.: The role of circulating free thyroid hormones in the control of TSH secretion in humans. In Free thyroid hormones (eds. R Ekins) pp.221-233, Excerpta Medica, Amsterdam.
 22. Crescenzi A., Papini E., Pacella C. M., Panunzi C., Petrucci L., Fabbrini R., et al.: Morphological changes in hyperfunctioning thyroid adenoma after percutaneous ethanol injection: Histological, enzymatic and sub-microscopical alterations. Case report. J. Endocrinol. Invest. 1996; 19: 371-376.