

12. Rockwood K., Stadnyk K., MacKnight C., et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. In: *Lancet*, 1999, nr. 353, pp. 205-206.
13. Rodgers G. Applying comprehensive geriatric assessment to investigate falls. In: *Nurs. Older People*, 2016, nr. 28(3), pp. 27-31.
14. Satz P., Cole M.A., Hardy D.J., Rasseovsky Y. Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. In: *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 2011, nr. 33(1), pp. 121-130.
15. Satz P., Morgenstern H., Miller E.N., et al. Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). In: *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 1993, nr. 6(5), pp. 503-511.
16. Zamfir M., Ceucă M., Bogdan C. Observații și reflecții asupra conceptului de fragilitate la vârstnici. In: *Revista Medicală Română*, 2014, vol. LXI, nr. 3.

Ana Popescu,

cercetător științific stagiar, asist. univ.,
Laboratorul științific de gerontologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: +37369279937,
e-mail: ana.popescu@usmf.md

CZU: 616.441-006.03:615.832.7

TRATAMENTUL NODULILOR TIROIDIENI BENIGNI PRIN ABLAȚIE CU RADIOFRECVENȚĂ

Stepan ȘUPARSKI^{1,2}, Lorina VUDU²,

¹Centrul medical Clinica de Endocrinologie,

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Nodulii tiroidieni reprezintă o patologie frecventă, care se depistează în timpul examenului clinic și la ultrasonografie. Majoritatea nodulilor sunt benigni, asimptomatici și nu necesită tratament. În pofida acestui fapt, o parte din ei cresc în timp, provocând simptome locale și cosmetice. În acest caz este indicată intervenția chirurgicală. Metodele noi de tratament prin termoablație constituie alternative ale tratamentului chirurgical. Aici putem menționa: terapia cu laser, radiofrecvența, ablația cu microunde, tratamentul cu ultrasunet. Utilizarea acestor proceduri minim invazive nu necesită spitalizare și anestezie generală, având drept efect micșorarea substanțială și durabilă a nodulilor. Ablația nodulilor tiroidieni cu radiofrecvență, apărută recent, este o metodă eficientă și sigură. Totuși, nu există un consens unanim când anume trebuie utilizat tratamentul minim invaziv. În această trecere în revistă a literaturii am analizat publicațiile disponibile actualmente privind eficiența, indicațiile și complicațiile acestei metode.

Cuvinte-cheie: noduli tiroidieni, termoablație, radiofrecvență

Summary

Radiofrequency ablation treatment of benign thyroid nodules

Thyroid nodules are common pathology that is detected during clinical and ultrasound examinations. Most nodules are benign, asymptomatic and do not require treatment. Despite this, some of them grow over time, causing local and cosmetic symptoms. Thus, surgical intervention is indicated. New treatment methods using thermal ablation offer alternatives to surgical treatment. Among these procedures we can mention: laser ablation, radiofrequency ablation, microwave ablation, ultrasound treatment. The use of these minimally invasive procedures does not require hospitalization and general anesthesia, resulting in substantial and sustained reduction of nodules. Radiofrequency ablation introduced recently has been reported to be effective and safe treatment for benign thyroid nodules. However, there is no unanimous consensus when minimally invasive treatment should be used. In this review, we revise the currently available publications on the effectiveness, indications and complications of radiofrequency ablation as a treatment for benign thyroid nodules.

Keywords: thyroid nodules, thermoablation, radiofrequency

Резюме

Лечение узлов щитовидной железы при помощи радиочастотной абляции

Узлы щитовидной железы являются распространенной патологией, которая обнаруживается во время клинического осмотра и ультразвукового исследования. Большинство узлов являются доброкачественными, бессимптомными и не требуют лечения. Несмотря на это, некоторые из них со временем увеличиваются, вызывая местные симптомы и косметический дискомфорт. В таких случаях показано хирургическое вмешательство. Новые методы лечения с помощью термоабляции предлагают альтернативу хирургическому лечению. Среди данных методов различают: лазерную абляцию, радиочастотную абляцию, микроволновую абляцию, ультразвуковое лечение. Использование этих минимально инвазивных процедур не требует госпитализации и общей анестезии, их применение приводит к значительному и устойчивому уменьшению узлов щитовидной железы в размерах. Радиочастотная абляция начала применяться относительно недавно и зарекомендовала себя эффективным и безопасным методом. Тем не менее, на данный момент нет единого консенсуса в отношении этого минимально инвазивного лечения. В этом обзоре мы рассмотрели доступные в настоящее время публикации об эффективности, показаниях и осложнениях метода радиочастотной абляции в лечении доброкачественных узлов щитовидной железы.

Ключевые слова: узлы щитовидной железы, термоабляция, радиочастотная абляция

Introducere

Nodulii tiroidieni reprezintă o patologie des întâlnită, cu frecvența depistării în timpul examenului clinic de 1%-5% [1-5] și de la 20% până la 70% în cazul ultrasonografiei [2, 3, 6-9]. Nodulii tiroidieni se depistează mai frecvent la femei și incidența crește odată cu vârsta, cu deficitul de iod și expunerea la radiația ionizantă [8].

Având în vedere faptul că mai mult de 90% din noduli sunt benigni, în majoritatea cazurilor, conform ghidurilor internaționale, este recomandată tactica de supraveghere clinică și ultrasonografică. Dar atunci când nodulul benign se mărește în dimensiuni, el poate cauza compresia structurilor adiacente glandei tiroide (esofag, trahee), ducând la apariția următoarelor simptome: răgușeală, dispnee, senzație de disconfort în gât sau probleme de ordin cosmetic. De aceea este indicat tratamentul pentru micșorarea dimensiunilor nodulilor, chiar dacă aceștia sunt benigni.

Intervenția chirurgicală prin lobectomie sau tiroidectomie totală este tratamentul eficient, dar poate provoca complicații ca hipotiroidia postoperatorie, hematoamele compresive, deteriorarea nervului laringian recurent și riscurile ce sunt legate de anestezia generală [2]. Calitatea vieții pacienților poate fi afectată pe mai mult timp din cauza dependenței de tratamentul permanent cu levotiroxină, prezenței hipoparatiroidiei postoperatorii și a cicatricei pe partea anterioară a gâtului.

Discuții

Ca alternative la intervențiile chirurgicale pentru nodulii tiroidieni benigni, din cauza complicațiilor menționate mai sus, au fost propuse metode ne-chirurgicale: tratamentul supresiv cu levotiroxină, utilizarea iodului radioactiv, injectarea intranodulară a etanolului și metode de termoablație.

Tratamentul cu levotiroxină prin supresiunea hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) nu este recomandat din cauza efectului său nesemnificativ, a reacțiilor adverse cardiovasculare (creșterea frecvenței cardiace, masei ventriculului stâng, fibrilației atriale) și majorării riscului de osteoporoză și fracturi, mai ales la femei în perioada de postmenopauză. Injectarea intranodulară a etanolului este recomandată doar în cazul nodulilor tiroidieni chistici. Administrarea iodului radioactiv este rezervată exclusiv pentru nodulii tiroidieni autonomi funcționali.

În ultimii 15 ani au fost elaborate metode ne-chirurgicale minim invazive de termoablație pentru tratamentul nodulilor tiroidieni benigni: terapia cu laser, radiofrecvență, ablația cu microunde, tratamentul cu ultrasunet. Aceste proceduri minim

invazive sunt menite pentru distrugerea termică a nodulilor tiroidieni fără rezecția lor chirurgicală. Nivelul alterării țesutului depinde de temperatura atinsă în țesut, precum și de durata acțiunii termice. Toate tipurile de termoablație a glandei tiroide au loc sub ecoghidaj în timp real.

Terapia cu radiofrecvență reprezintă distrugerea termică a țesutului prin intermediul acțiunii energiei electromagnetice. Pătrunderea curentului (200-1200 kHz) prin țesut duce la creșterea temperaturii acestuia, fără a provoca durere și contracția mușchilor adiacenți.

În timpul procedurii de ablație cu radiofrecvență, temperatura poate să ajungă la 100 °C și mai mult, ceea ce duce la necroza coagulatorie a țesutului în decurs de câteva minute și la deshidratarea țesutului. Vasele mici se distrug în totalitate, cele mai mari (cu diametrul de 3 mm) se trombozează. La utilizarea electrodului monopolar, diametrul zonei sferice de necroză coagulatorie constituie 10-15 mm [18, 19]. Ca și în cazul terapiei cu laser, carbonizarea țesutului afectat limitează răspândirea căldurii și afectarea țesuturilor adiacente. Sistemul intern de răcire a acului-electrod menține temperatura în jur de 90 °C, ceea ce permite evitarea carbonizării țesutului limitrof. Aceasta, la rândul său, sporește eficacitatea metodei termoablației cu radiofrecvență.

Spre deosebire de ablația cu laser, în care se utilizează fibrele optice introduse în direcția craniocaudală prin acul 21G [20, 21, 22], electrodul-ac se introduce în nodul sub control ecografic prin istmul glandei tiroide în direcția arterei carotide comune. Diferența tehnică dintre ablația cu laser și cea cu radiofrecvență constă în diferența geometrică a răspândirii radiației termice: de la vârful acului în ablația cu laser și lateral de la ac în ablația cu radiofrecvență. În metoda moving shot se utilizează electrodul-ac 18 G cu mărimea de 7 cm, cu răcire internă și o zonă activă de 10 mm la capătul acului, care este introdus în nodul prin istmul glandei tiroide fără incizia pielii.

Ultrasonografia cu contrast, înainte de procedura cu ablația cu radiofrecvență, permite determinarea particularităților vascularizării nodulului și ale țesutului sănătos cu o mai mare precizie decât în investigația cu Doppler color. Nodulul glandei tiroide se divizează în câteva zone și treptat se efectuează termoablația fiecăreia dintre ele. În timpul procedurii, acul e deplasat treptat din părțile profunde ale nodulului spre zonele periferice. După aceasta, schimbându-se direcția acului, se introduce în următoarea zonă a nodulului, procedura repetându-se până la ablația totală a acestuia (metoda moving shot). Aceasta permite crearea unei zone largi de ablație fără afectarea țesuturilor sănătoase.

Experiența acumulată până în prezent a demonstrat o frecvență redusă a complicațiilor în tratamentul nodulilor tiroidieni prin intermediul metodei radiofrecvenței. Conform studiilor [23, 24], utilizând metoda moving shot cu electrodul-ac 17 G cu răcire internă, la 236 de pacienți a fost suficientă administrarea analgezicelor orale pentru înlăturarea durerii de după intervenție.

Într-un studiu clinic multicentric realizat în Coreea de Sud, din 1459 de pacienți cu 1543 de noduli benigni tiroidieni au fost înregistrate complicații în 3,3% din cazuri (48 de complicații, 20 grave și 28 ușoare). Complicațiile survenite sunt: schimbarea vocii – 15 cazuri, hematomul – 15, voma – 9, arsuri ale pielii – 4, afectarea plexului brahial – 1 caz, ruptura adenomului tiroidian – 2, formarea abcesului cu ruptura tumorii – 1 caz, hipotiroidie – 1 caz.

În scopul evitării complicațiilor și respectării corectitudinii acțiunilor personalului medical în momentul apariției lor, este necesară o pregătire minuțioasă a medicilor ce realizează tratamentul cu radiofrecvență. De asemenea se cere o cunoaștere perfectă a nuanțelor tehnice ale procedurii și a particularităților aparatului folosit [25].

În studiul eficacității tratamentului cu radiofrecvență al nodulilor benigni „reci” cu mărimea de $24,5 \pm 2,1$ ml, efectuat la 96 de pacienți, peste 1 și 2 ani după tratamentul respectiv volumul nodulilor s-a micșorat în medie cu 78,6% și, respectiv, cu 79,4% [24].

În alt studiu, peste șase luni după tratamentul cu radiofrecvență s-a observat o reducere cu $46,3 \pm 17,1\%$ a volumului nodulilor [23]. În studiul prospectiv controlat al eficacității tratamentului cu radiofrecvență, din 30 de pacienți cu noduli chistici sau noduli solizi mici ($7,5 \pm 4,9$ ml), a volumul nodulilor peste șase luni după procedura cu radiofrecvență s-a micșorat în medie cu 79,7-84,8% [25]. Injectarea percutanată a etanolului are o eficacitate similară cu tratamentul cu radiofrecvență în terapia nodulilor chistici tiroidieni [11]. Însă pentru identificarea avantajelor și a dezavantajelor metodei cu radiofrecvență în comparație cu injectarea percutanată cu etanol în tratarea formațiunilor nodulare tiroidiene este necesară realizarea controlată a cercetărilor.

Ablația prin radiofrecvență a fost propusă în calitate de alternativă a chirurgiei și radioiodoterapiei pentru nodulii tiroidieni autonomi, prezentați prin tireotoxicoză subclinică sau manifestată [24, 25]. Scintigrafia realizată ulterior, la un interval de 6-12 luni după procedura cu termoablație a nodulilor tiroidieni autonomi, demonstrează eliminarea nodulilor „fierbinți”, cu revenirea concomitentă a captării de către țesutul tiroidian sănătos a preparatului radiofarmaceutic. Ca și în cazul injectării percutanate cu etanol, după termoablație este posibilă

creșterea continuă a nodulilor tiroidieni autonomi cu recidivă a tireotoxicozei [26]. Pentru stabilizarea funcției glandei tiroide, în cazul nodulilor autonomi recidivanți pot fi necesare proceduri repetate de termoablație.

Pentru a controla în dinamică nodulii tiroidieni după termoablație, se indică ultrasonografia de control cu Doppler color în vederea verificării modificărilor dimensiunilor nodulilor și ale zonei de coagulare, care se vizualizează ca o zonă hipoecogenă avasculară [6]. De asemenea, se apreciază dinamica simptomelor compresive și defectele cosmetice, dinamica stării funcționale a glandei tiroide (TSH, T4-liber, T3-liber, anti-tiroglobulina, anti-tiroperoxidaza, anti-receptor-TSH), înregistrându-se complicațiile survenite.

Conform ghidurilor existente (Societatea Coreeană de Radiologie a Tiroidei, Asociația Radiologilor din Italia), indicația principală pentru termoablație o reprezintă nodulii tiroidieni mari benigni „reci”, care se manifestă prin simptome compresive și defecte cosmetice, în caz de refuz al pacientului de a se opera sau de prezență a contraindicațiilor pentru intervenția chirurgicală [28].

Alte situații clinice în care este indicată termoablația sunt:

- Cu scop citoreductiv la pacienții cu noduli tiroidieni autonomi de dimensiuni mari, pentru micșorarea rapidă și maximală a tireotoxicozei înainte de intervenția chirurgicală sau de radioiodoterapie.
- În cazul intervențiilor paliative în formele inoperabile ale cancerului tiroidian medular și slab diferențiat, de asemenea în cazurile cancerului tiroidian diferențiat inoperabil și refractar la tratamentul cu iod radioactiv, în recidivele locoregionale.
- Termoablația poate fi considerată ca metodă potențială de tratament la pacienții cu microcarcinoame papilare cu risc scăzut. Dat fiind faptul că probabilitatea de risc letal în timp de 30 de ani constituie 1%, acești pacienți sunt candidații reali pentru intervenții minim invazive [27].

Concluzii

Tratamentul prin ablație cu radiofrecvență reprezintă o alternativă reală pentru intervenția chirurgicală în cazul nodulilor tiroidieni benigni, care devin simptomatici sau cauzează disconfort cosmetic. Termoablația realizată de un operator experimentat demonstrează o frecvență redusă a complicațiilor, fiind eficientă în reducerea durabilă a dimensiunilor nodulilor. Indicațiile principale pentru tratamentul cu radiofrecvență sunt nodulii tiroidieni mari benigni „reci” și contraindicațiile pentru tratamentul chirurgical.

De asemenea, această metodă poate fi considerată în tratamentul nodulilor tiroidieni autonomi, în intervențiile paliative în cancerul tiroidian inoperabil sau refractar la radioiod, în microcarcinoamele papilare. Pentru a demonstra eficiența și siguranța metodei date, sunt necesare studii comparative cu tratamentul prin intervenție chirurgicală.

Bibliografie

1. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R., et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. In: *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1977, nr. 7, pp. 481-493.
2. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. In: *Thyroid*, 2016, nr. 26, pp. 1-133.
3. Gharib H., Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. In: *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2007, nr. 36, pp. 707-735.
4. Guth S., Theune U., Aberle J., et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. In: *Eur. J. Clin. Invest.*, 2009, nr. 39, pp. 699-706.
5. Rossi U.G., Cariati M. Images in endocrinology: multinodular goiter. In: *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2014, nr. 58, pp. 873-874.
6. Papini E., Pacella C.M., Hegedus L. Diagnosis of endocrine disease: thyroid ultrasound (US) and US-assisted procedures: from the shadows into an array of applications. In: *Eur. J. Endocrinol.*, 2014, nr. 170, pp. 133-146.
7. Brander A.E., Viikinkoski V.P., Nickels J.I., et al. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. In: *Radiology*, 2000, nr. 215, pp. 801-806.
8. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. In: *N. Engl. J. Med.*, 2004, nr. 351, pp. 1764-1771.
9. Filetti S., Durante C., Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. In: *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2006, nr. 2, pp. 384-394.
10. Baek J.H., Lee J.H., Valcavi R., et al. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. In: *Korean J. Radiol.*, 2011, nr. 12, pp. 525-540.
11. 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. In: *Thyroid*, 2010, nr. 20, pp. 1253-1261.
12. Pacella C.M. Image-guided thermal ablation of benign thyroid nodules. In: *J. Ultrasound*, 2017, nr. 20, 347-349.
13. Mainini A.P., Monaco C., Pescatori L.C., et al. Image-guided thermal ablation of benign thyroid nodules. In: *J. Ultrasound*, 2016, nr. 20, pp. 11-22.
14. Shin J.H., Baek J.H., Ha E.J., et al. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: basic principles and clinical application. In: *Int. J. Endocrinol.*, 2012, 2012: 919650.
15. Che Y., Jin S., Shi C., et al. Treatment of Benign Thyroid Nodules: Comparison of Surgery with Radiofrequency Ablation. In: *Am. J. Neuroradiol.*, 2015, nr. 36, pp. 1321-1325.
16. Watt T., Barbesino G., Bjorner J.B., et al. Cross-cultural validity of the thyroid-specific quality-of-life patient reported outcome measure, ThyPRO. In: *Qual. Life Res.*, 2015, nr. 24, pp. 769-780.
17. Watt T., Groenvold M., Deng N., et al. Confirmatory factor analysis of the thyroid-related quality of life questionnaire ThyPRO. In: *Health Qual. Life Outcomes*, 2014, nr. 12, p. 126.
18. McGahan J.P., Brock J.M., et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. In: *Invest. Radiol.*, 1990, vol. 25, pp. 267-270.
19. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Dawson S.L. et al. Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. In: *Acad. Radiol.*, 1995, vol. 2, pp. 399-404.
20. Dossing H., Bennedbaek F.N. et al. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation – initial experience. In: *Radiology*, 2002, vol. 255, pp. 53-57.
21. Pacella C.M., Bizzarri G., Spiezia S. et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. In: *Radiology*, 2004, vol. 232, pp. 272-280.
22. Gambelunghe G., Fatone C., Ranchelli A. et al. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of ultrasound-guided laser photocoagulation for treatment of benign thyroid nodules. In: *J. Endocrinol. Invest.*, 2006, vol. 29, pp. 23-26.
23. Deandrea M., Limone P., Basso E., et al. US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules. In: *Ultrasound Med. Biol.*, 2008, vol. 34, pp. 784-791.
24. Spiezia S., Garberoglio R., Milone F. et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. In: *Thyroid*, 2009, vol. 19, pp. 219-225.
25. Baek J.H., Lee J.H., Sung J.Y., et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. In: *Radiology*, 2012, vol. 262, nr. 1, pp. 335-342.
26. Guglielmi R., Pacella C.M., Bianchini A. et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. In: *Thyroid*, 2004, vol. 14, pp. 125-131.
27. Hay I.D. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. In: *Endocr. Pract.*, 2007, vol. 13, pp. 521-533.
28. Gharib H., Papini E., Garber JR., et al., AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update. In: *Endocr. Pract.*, 2016, nr. 22, pp. 622-639.

Stepan Șuparski,

Centrul medical *Clinica de Endocrinologie,*

IP USMF *Nicolae Testemițanu,*

tel.: +37369182323,

e-mail: stepansuparski@yahoo.com