

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V06200485

Behandling af benigne thyroideaknuder med UL-vejledt radiofrekvensablation

Kasper Daugaard Larsen¹, Kåre Håkansson¹, Michael Papesch¹, Tobias Todsen¹, Charlotte Landbo Tofteng² & Preben Homøe¹

1) Øre-, Næse-, Hals- og Kæbekirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 2) Endokrinologisk Team, Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge

Ugeskr Læger 2020;182:V06200485

HOVEDBUDSKABER

- Thyroideaknuder er almindeligt forekommende i den danske befolkning.
- Der findes flere ikkekirurgiske minimalt invasive behandlingsteknikker – herunder radiofrekvensablation.
- Radiofrekvensablation er en sikker og effektiv behandling af symptomgivende solide og cystiske thyroideaknuder og bør introduceres på linje med kirurgi ved egnede kolde knuder.

Thyroideaknuder er almindeligt forekommende både i den danske befolkning og på verdensplan.

Thyroideaknuder > 1 cm ses i Danmark hos 3% af 18-22-årige og 38% af 60-65-årige kvinder ved UL-skanning af halsen [1]. I Danmark blev der i 2017 udført ca. 7.000 finnålsaspirationer (FNA) fra thyroidea. Til sammenligning blev der i 2016 diagnosticeret 316 nye tilfælde af thyroideacancer [2]. Størstedelen af de undersøgte thyroideaknuder (> 95%) er asymptomatiske og godartede. Imidlertid får nogle af patienterne med benigne knuder et behandlingsbehov pga. symptomer, kosmetiske gener eller tyrotoksikose.

Patienter, hvor der klinisk er begrundet mistanke om malignitet i form af en hurtigtvoksende, hård knude med fikssation til det omgivende væv eller n. laryngeus recurrens-parese, henvises direkte til et pakkeforløb. I udredningen af øvrige knuder i glandula thyroidea skelnes der ved Tc-99m-scintigrafi mellem scintigrafisk optagende (= varme) og kolde knuder. Kolde knuder, som udgør ca. 85% af de solide knuder, bør udredes nærmere med FNA på baggrund af kliniske risikofaktorer og risikostratificering bestemt ved UL-skanning i henhold til Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS)-scoringssystem [3]. Den nuværende standardbehandling af en solid, kold, symptomgivende og benign thyroideaknude er kirurgisk, hyppigst hemityroidektomi. Cyster kan forsøges behandlet med aspiration med/uden laserablation (LA), kirurgi er andenlinjebehandling. Ved kirurgisk fjernelse af dele af skjoldbruskirtlen er komplikationsraten 2-10%, hvoraf iatrogen hypothyroidisme og recurrensparese er de mest betydende. Endvidere kræver kirurgisk behandling generel anæstesi og i enkelte tilfælde længere indlæggelsestid [4]. Varme knuder har en meget lav risiko for malignitet og behandles typisk ved behov med radiojod eller antityroid medicin. Ved radiojodbehandling skal risikoen for iatrogen hypothyroidisme, en langsomt indsættende effekt og strålehygiejniske hensyn, herunder karenperiode ved graviditet, medtages i den samlede vurdering [5].

Der er igennem de seneste årtier kommet fokus på at kunne tilbyde en ikkekirurgisk behandling, herunder

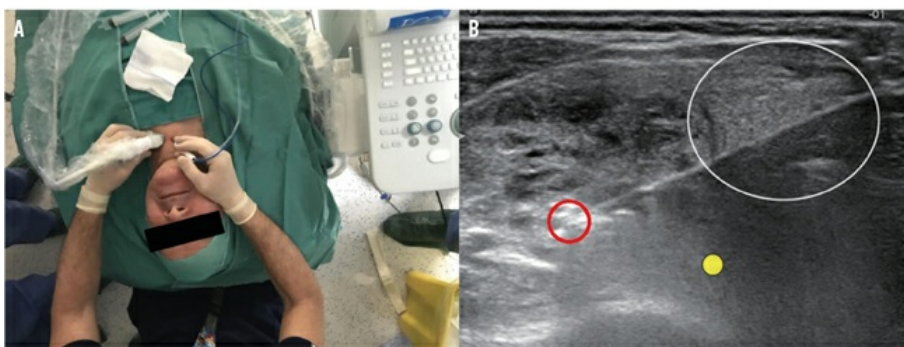
perkutan ethanolinjektion, LA og radiofrekvensablation (RFA) [6]. Disse teknikker har til formål at reducere symptomer, afhjælpe kosmetiske gener og bevare normal thyroideafunktion. I Danmark tilbydes LA af udvalgte cystiske thyroideaknuder på Odense Universitetshospital [7]. Der eksisterer således flere minimalt invasive teknikker, hvoraf kun én tilbydes i Danmark, på trods af at man i internationale guidelines beskriver, at de kan være relevante førstevalgsbehandlingstilbud for udvalgte benigne knuder [8, 9].

Efter mere end ti års klinisk anvendelse har gentagne studier vist, at UL-vejledt perkutan RFA er en sikker og effektiv behandling af både solide og cystiske benigne thyroideaknuder [10-13]. I lande som Korea og Japan, hvor ar på halsen er socialt stigmatiserende, har RFA vundet stor udbredelse. Korean Society of Thyroid Radiology publicerede allerede i 2012 en anbefaling af RFA til behandling af benigne knuder med lokale tryksymptomer eller kosmetiske gener og symptomgivende varme knuder [14]. Formålet med denne artikel er at belyse den nuværende viden om anvendelsen af RFA til behandling af thyroideaknuder og de fremtidige perspektiver for RFA i Danmark.

UL-VEJLEDT RADIOFREKVENSABLATION

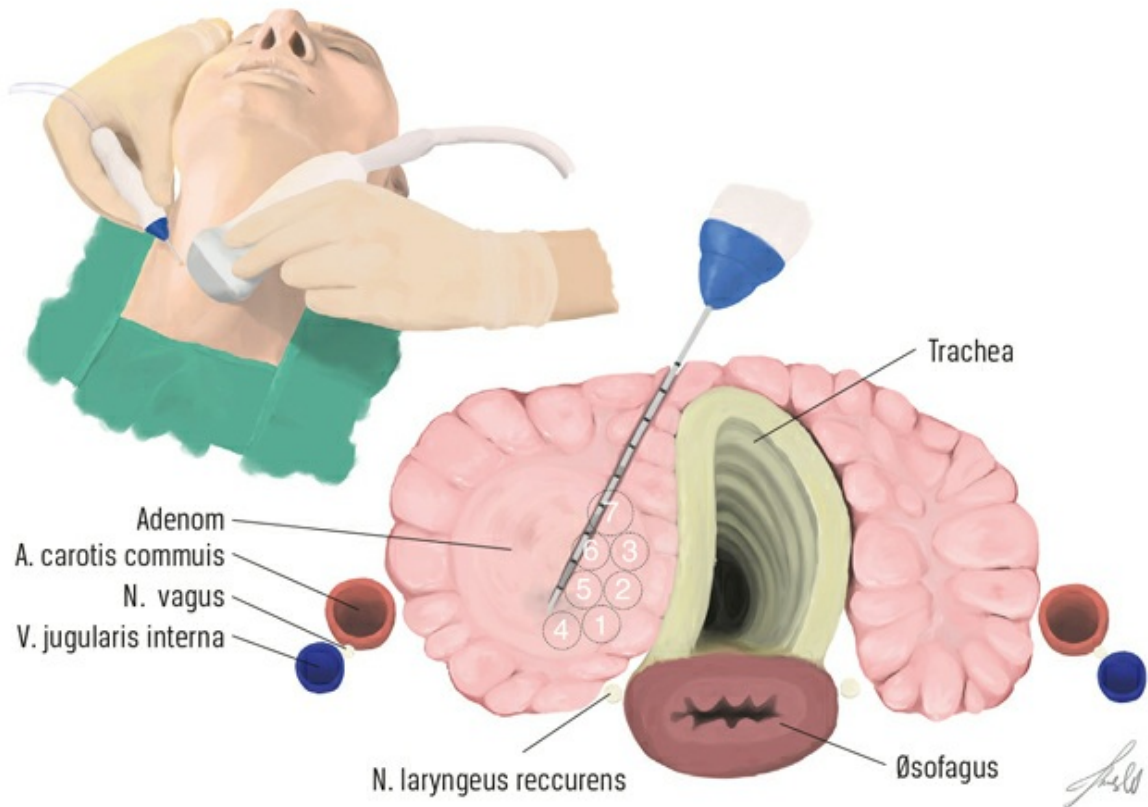
RFA inducerer via en nålelektrode med radiobølger en termisk ablation af vævet. Varmeudviklingen medfører en koagulationsnekrose af det omkringliggende væv [15]. Teknikken benyttes også til bl.a. behandling af hjerterytmeforstyrrelser og levertumorer. Proceduren udføres ambulant i lokalbedøvelse. Patienten positioneres i rygleje med moderat ekstension af nakken (**Figur 1**). Herved kan operatøren vurdere knudens beliggenhed og den bedste adgang. Før proceduren injiceres der lokalanæstesi subkutan og omkring thyroideakapslen. Om nødvendigt gives der præoperativt smertestillende og beroligende medicin (f.eks. midazolam). Ved procedurens begyndelse indføres nålelektroden UL-vejledt i knuden via et perkutant indstik (**Figur 2**). Indstikket foretages fra midtlinjen for at undgå kritiske strukturer og for at opnå, at hele elektroden kan ses på UL-skanningen. Knuden opdeles i mindre sektioner, som behandles konsekutivt (**Figur 2**). Denne fremgangsmåde minimerer risikoen for, at elektroden og derved varmeudviklingen påvirker den trakeo-øsofageale overgang med potentielle skader på n. laryngeus recurrens, trachea og øsofagus. Patienten observeres for udvikling af halssmerter, stemmeændring og hæmatomdannelse i 1-2 timer efter proceduren. Herefter hjemsendes patienten uden yderligere restriktioner.

FIGUR 1 / Indføring af nålelektroden (A) og visualisering af elektroden på en UL-skanning (B). Den hvide oval viser visualiseringen af elektroden igennem vævet, den gule cirkel viser n. laryngeus recurrens sinister, og den røde cirkel viser elektrodespidsen.



Gengivet med patientens tilladelse

FIGUR 2 / Illustration af midtlinjeadgang og moving shot-teknik. De nummererede sektioner viser rækkefølgen af de konsekutive ablationer.



For at udelukke malignitet anbefales det, at der før ablation foreligger én benign FNA ved spongiforme og rene cystiske knuder (EU-TIRADS grad 2) og for øvrige to separate benigne UL-vejledte FNA [9, 16]. Præoperativt undersøges thyroideafunktionen biokemisk, og stemmelæbernes bevægelighed undersøges ved fiberlaryngoskopi. Efter proceduren bør patienter følges med UL-skanning efter seks og evt. 12 måneder. Der er ingen absolutte kontraindikationer for RFA. Patienter, der er i antikoagulationsbehandling, kan bridges med lavmolekylær heparin. Defibrillator og pacemaker er relative kontraindikationer.

INDIKATIONER FOR RADIOFREKVENSABLATION

Indikationer for RFA er: 1) ≥ 2 cm, kolde, benigne thyroideaknuder hos patienter med lokale symptomer og/eller kosmetiske gener, 2) solide, cystiske og blandede knuder, 3) varme thyroideaknuder, hvor radiojodbehandling er kontraindiceret eller uønsket, 4) svær komorbiditet, hvor generel anæstesi frarådes, og 5) patienten ønsker ikke kirurgi.

GENNEMFØRLIGHED OG KNUDEREDUKTION

Et systematisk review inkl. metaanalyse med 65 patienter, der havde fået RFA, viste en gennemsnitlig knudevolumenreduktion på 76% efter seks måneders followup. Endvidere konkluderede man i studiet, at RFA trods færre behandlingssessioner var LA overlegen, hvad angår reduktion af benigne solide knuder [11].

Tilsvarende data er rapporteret fra et randomiserede studie fra Italien og Korea, hvor knudevolumen var reduceret med 66% i Italien og 77% i Korea seks måneder efter én RFA [12]. Et andet koreansk studie viste en knudevolumenreduktion på 55% og 80% hhv. seks og 24 måneder efter én RFA [17]. Man har kun få studier undersøgt langtidseffekten, men *Lim et al* påviste en gennemsnitlig volumenreduktion på 94% efter fire års followup af 111 patienter, der havde fået RFA [18]. Endvidere var ingen af knuderne maligne ved den sidste followup. Foruden en signifikant volumenreduktion viste alle de nævnte studier en signifikant bedring af lokale symptomer og kosmetiske gener. RFA har vist sig at være mere effektiv til at opnå volumenreduktion af især solide knuder end de øvrige tilgængelige minimalt invasive teknikker (Tabel 1) [19].

TABEL 1 / Sammenligning af kirurgi og ikkekirurgiske, minimalt invasive teknikker.

	Kirurgi	Ikkekirurgi	
		radiofrekvensablation	laserablation
Minimalt invasiv	Nej	Ja Ingen ardannelse Foretages i lokal anæstesi	Ja Ingen ardannelse
Cystiske knuder	Cystiske knuder behandles ofte med kirurgi i Danmark	Signifikant effekt på knudevolumen og symptomscore ved 6-mdr.s followup [9]	Tilbydes på Odense Universitetshospital 68% af patienter behandlet med laser har god effekt og bedring af symptomerne [9]
Solide knuder	Standardbehandlingen	Ja: 55-80% ved followup op til 24 mdr. Bedring af symptomscore og kosmetiske gener [11, 12, 17, 18]	Knudevolumenreduktion på 48, 52, 45 og 44% efter hhv. 6, 12, 24 og 36 mdr. [11]
Omkostninger	Ca. 30.000 DKK [21]	Ca. 10.000 DKK	Ca. 10.000 DKK
Reduktion af knudestørrelse efter 36 mdr.	Definitiv	94% for solide knuder [17]	44-58% for solide knuder [9, 11]
Mulighed for at gentage procedure	Sjældent relevant	Ja	Ja

Der er den 29. april 2021 foretaget en rettelse til Tabel 1. Tekst manglede i første række, og er nu indsat.

KOMPLIKATIONER

RFA er en procedure med lav risiko for alvorlige komplikationer. I et multicenterstudie med 1.459 patienter [20] og en metaanalyse af 24 studier med 2.412 patienter [10] fandt man en overordnet komplikationsrate på henholdsvis 3,3% og 2,4%. Smerte var den hyppigste gene under og umiddelbart efter proceduren, men det betragtes ikke som en egentlig komplikation. Permanent stemmeforandring pga. påvirkning af n. laryngeus recurrens var en sjælden komplikation (< 0,001%). Øvrige sjældne komplikationer var perityroidal blødning og hæmatomdannelse, som kunne behandles ambulantly og svandt i løbet af et par uger [17]. Tredjegradsforbrænding af huden er beskrevet kasuistisk [21]. For at minimere risikoen for komplikationer er det afgørende, at operatøren er erfaren i UL-vejledte procedurer og har et indgående kendskab til halsens anatomi [14].

RADIOFREKVENSABLATION VERSUS KONVENTIONEL BEHANDLING

Kirurgi og radiojod er de etablerede aktive behandlinger for thyroideaknuder i Danmark. Der findes to retrospektive studier, hvor man sammenligner RFA med kirurgi, men der findes endnu ingen studier, hvor man sammenligner RFA med radiojodbehandling.

I et italiensk studie blev 111 patienter behandlet med enten RFA eller hemityroidektomi [22]. RFA reducerede knudevolumen signifikant efter et år, og med hensyn til knuderrelaterede symptomer var behandlingerne ligeværdige. Kirurgisk behandling var overlegen ved knuder > 20 ml, da disse krævede flere RFA'er for at opnå

sufficient effekt. Ved de varme knuder afhjælp RFA 85% af patienternes knuderrelaterede symptomer, men komplet normalisering af thyroideafunktionen blev kun observeret hos 33% af patienterne [22]. Dette er i overensstemmelse med resultaterne af tidligere studier, hvor normalisering blev observeret hos 24% og 40% efter hhv. seks og 12 måneder [23, 24]. I samme studie fandt man, at RFA medførte færre komplikationer end kirurgi (2% versus 10%), og at kirurgi medførte hypothyroidisme hos 25% mod 0% ved RFA. Et andet studie med 400 patienter, der blev behandlet med enten RFA eller kirurgi (total- eller hemityroidektomi), viste tilsvarende, at RFA havde en signifikant lavere komplikationsrate end kirurgi (1% versus 6%). Hypothyroidisme blev observeret hos 72% af patienterne efter kirurgi, men ikke hos nogen efter RFA [25]. RFA-proceduren tog 30-45 minutter kortere tid og var ca. tre gange billigere end konventionel kirurgi [22].

LIVSKVALITET

I et systematisk Cochranereview fra 2014 konkluderede man, at både RFA og LA effektivt kunne reducere knudestørrelse samt afhjælpe trykrelaterede symptomer og kosmetiske gener [26]. Studiets resultater understreger, at der mangler undersøgelser af effekten på patienternes livskvalitet målt med health-related quality of life (HRQOL). Året efter publicerede en italiensk gruppe et toårigt followupstudie med 40 patienter og fandt, at RFA var associeret med en signifikant HRQOL-forbedring [17]. Disse fund blev bekræftet i et kinesisk studie fra 2016 med 404 patienter, hvor RFA resulterede i en signifikant bedre HRQOL-score end tyroidektomi [27].

DISKUSSION

RFA er en effektiv og veltålt behandling, der er hurtigere, mindre invasiv og mere skånsom for patienterne end kirurgi. Derfor bør RFA introduceres som mulig behandlingsstrategi hos patienter med symptomatiske, benigne, solide knuder og cyster i thyroidea. Hos patienter med meget store, solide knuder (> 20 ml) må kirurgisk behandling fortsat anses som førstevalg og RFA som et alternativ ved kontraindikation eller patientønske. Behandlingskrævende hypothyreose, som ses hos ca. 20% af de hemityroidektomerede patienter, er ikke en risiko ved RFA [10, 28].

For de varme knuder er radiojodbehandling førstevalg, hvis patienten har hypertyreose. Ved udtalte tryksymptomer fra store varme knuder kan RFA overvejes som volumenreducerende alternativ, da det medfører en hurtigere og større effekt og mindre stråledosis end radiojodbehandling. Hos yngre patienter med små varme knuder kan RFA overvejes pga. større sandsynlighed for normalisering af thyroideafunktionen og et ønske om at undgå unødigt bestråling.

Den nuværende litteratur består af et randomiseret, kontrolleret multicenterstudie og prospektive studier, men der foreligger endnu ikke evidens niveau 1-studier, hvor RFA sammenlignes med kirurgi, radiojodbehandling eller øvrige ablationsteknikker. Fremtidige studier bør derfor være randomiserede kliniske undersøgelser, hvor man undersøger dette.

På landsplan estimeres det, at 400-500 patienter årligt kan få gavn af behandlingen. Proceduren skal foretages af læger, der har erfaring med UL-skanning af gl. thyroidea og UL-vejledte producerer på halsen. Proceduren kan således varetages regionalt på øre-næse-hals-afdelinger eller ved subspecialiserede endokrinologer.

KONKLUSION

RFA er en effektiv og sikker behandling af benigne thyroideaknuder. Den primære patientgruppe for RFA er patienter med kolde, solide, benigne og symptomgivende thyroideaknuder 2 cm og under 20 ml. Kirurgi og

radiojod er fortsat førstelinjebehandling ved knuder i thyroidea, men RFA har nogle oplagte fordele og kan supplere disse behandlinger (Tabel 2) – herunder giver RFA færre komplikationer og har færre omkostninger.

TABEL 2 / Fordele og ulemper ved radiofrekvensablation.

Fordele

- Minimalt invasiv
- Ambulant
- Lav komplikationsrate
- Ingen livstruende bivirkninger
- Ingen ardannelse på halsen
- Billigere end kirurgisk intervention

Ulemper

- Operatørfhængig
- Ingen endegyldig patologisk vurdering
- Flere behandlinger kan være nødvendige ved større knuder
- Risiko for knudegenvækst på længere sigt

KORRESPONDANCE: *Kasper Daugaard Larsen*. E-mail: kasperdaugaardlarsen@hotmail.com

ANTAGET: 8. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. oktober 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: *Thomas Agerbo Gaist* takkes for grafisk arbejde med Figur 2.

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

RETTELSE: Der er den 29. april 2021 foretaget en rettelse til Tabel 1. Tekst manglede i første række, og er nu indsat.

SUMMARY

Ultrasound-guided radiofrequency ablation of benign symptomatic thyroid nodules

Kasper Daugaard Larsen, Kåre Håkansson, Michael Papesch, Tobias Todsen, Charlotte Landbo Tofteng & Preben Homøe

Ugeskr Læger 2020;182:V06200485

Ultrasound-guided radiofrequency ablation is an effective and safe treatment option for solid and cystic, cold, benign symptomatic thyroid nodules of ≥ 2 cm and < 20 ml. It is non-invasive, and in this review, we consider it well supported in the current literature for its efficacy, safety, patient satisfaction and cost. In addition, it is also a promising alternative therapy for hyperfunctioning nodules.

LITTERATUR

1. Knudsen N, Bülow I, Jorgensen T et al. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol* 2000;53:479-85.
2. DATHYRCA 2016. www.dahanca.oncology.dk (4. jul 2020).
3. Skowronska A, Milczarek-Banach J, Wiechno W et al. Accuracy of the European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EU-TIRADS) in the valuation of thyroid nodule malignancy in reference to the post-surgery histological results. *Pol J Radiol* 2018;83:e579-e586.
4. Rosato L, Avenia N, Bernante P et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004;28:271-6.
5. Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 2012;33:920-80.
6. Hegedus L. Therapy: a new nonsurgical therapy option for benign thyroid nodules? *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:476-8.
7. Døssing H, Bennedbæk FN, Hegedus L. Long-term outcome following laser therapy of benign cystic-solid thyroid nodules. *Endocr Connect* 2019;8:846-52.
8. Gharib H, Papini E, Paschke R et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010;33(suppl 5):51-6.
9. Papini E, Frasoldati A, Hegedus L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J* 2020;2020:172-85.
10. Chung SR, Suh CH, Baek JH et al. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2017;33:920-30.
11. Ha EJ, Baek JH, Kim KW et al. Comparative efficacy of radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1903-11.
12. Deandrea M, Sung JY, Limone P et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation versus observation for nonfunctioning benign thyroid nodules: a randomized controlled international collaborative trial. *Thyroid* 2015;25:890-6.
13. Jung SL, Baek JH, Lee JH et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules: a prospective multicenter study. *Korean J Radiol* 2018;19:167-74.
14. Na DG, Lee JH, Jung SL et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2012;13:117-25.
15. Baek JH, Lee JH, Valcavi R et al. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol* 2011;12:525-40.
16. Kim JH, Baek JH, Lim HK et al. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol* 2018;19:632-55.
17. Valcavi R, Tsamatropoulos P. Health-related quality of life after percutaneous radiofrequency ablation of cold, solid, benign thyroid nodules: a 2-year follow-up study in 40 patients. *Endocr Pract* 2015;21:887-96.
18. Lim HK, Lee JH, Ha EJ et al. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients. *Eur Radiol* 2013;23:1044-9.
19. Bernardi S, Stacul F, Zecchin M et al. Radiofrequency ablation for benign thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1003-13.
20. Baek JH, Lee JH, Sung JY et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. *Radiology* 2012;262:335-42.
21. Bernardi S, Lanzilotti V, Papa G et al. Full-thickness skin burn caused by radiofrequency ablation of a benign thyroid nodule. *Thyroid* 2016;26:183-4.
22. Bernardi S, Dobrinja C, Fabris B et al. Radiofrequency ablation compared to surgery for the treatment of benign thyroid nodules. *Int J Endocrinol* 2014;2014:934595.
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. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:784-91.

24. Faggiano A, Ramundo V, Assanti AP et al. Thyroid nodules treated with percutaneous radiofrequency thermal ablation: a comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4439-45.
25. Che Y, Jin S, Shi C et al. Treatment of benign thyroid nodules: comparison of surgery with radiofrequency ablation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1321-5.
26. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD004098.
27. Yue WW, Wang SR, Li XL et al. Quality of life and cost-effectiveness of radiofrequency ablation versus open surgery for benign thyroid nodules: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2016;6:37838.
28. Toft Kristensen T, Larsen J, Pedersen PL et al. Weight gain and serum TSH increase within the reference range after hemithyroidectomy indicate lowered thyroid function. *J Thyroid Res* 2014;2014:892573.