

RADIOFREQUENTIE ABLATIES

Minimaal-invasieve therapie voor de schildkliernodus



Tim Boers



Manon van der Meeren



Sicco Braak



Peter Veendrick



Katya Duvivier



Pim de Graaf

In een Europees onderzoek, uitgevoerd door de *European Thyroid Association* in 2020¹, komt naar voren dat slechts 4,8 procent van de 221 respondenten (radiologen en endocrinologen) ablaties als primaire behandeloptie kiest. Het ontbreken van richtlijnen, zorgen over complicaties en het mogelijk missen van een maligniteit worden als redenen genoemd waarom respondenten niet voor een minimaal-invasieve optie kiezen.¹ Ook de gelimiteerde beschikbaarheid van minimaal-invasieve opties (23 procent van de centra) en het niet verwijzen naar centra die hierover wel beschikken, maakt dat een ablatie weinig wordt geïndiceerd als eerste keus voor behandeling.¹ Zijn deze zorgen en trage adaptatie van minimaal-invasieve behandelopties gegrond? Of is het 'onbekend maakt onbemind'?

Schildkliernodi

De resolutieverbetering binnen echografie en het vaker scannen met een beeldvormende modaliteit zorgt ervoor dat in de volwassen populatie bij rond de 65 procent een schildkliernodus gevonden wordt.² Het grootste deel van de schildkliernodi is benigne, maar een deel kan klachten veroorzaken. Vaak betreft dit mechanische klachten gerelateerd aan compressie op de trachea/oesophagus. Naast deze klachten kan een nodus ook overmatig schildklierhormoon produceren, de zogeheten toxische nodus. Afhankelijk van verschillende factoren is de kans op een maligniteit 5-20 procent.^{3,4} Om deze maligniteiten beter op te kunnen sporen, hebben verschillende internationale beroepsverenigingen, risicostratificatiesystemen geïntroduceerd, genaamd *Thyroid Imaging Reporting and Data System* (TI-RADS). De meest gebruikte TI-RADS is die van het ACR.⁵ Afhankelijk van de TI-RADS-score en klinische gegevens volgt de aanbeveling follow-up of *Fine Needle*

Aspiration (FNA). Op basis van de beeldvorming en cytologie wordt daarna het definitieve beleid gekozen: expectatief, ablatie of hemithyreoïdectomie.

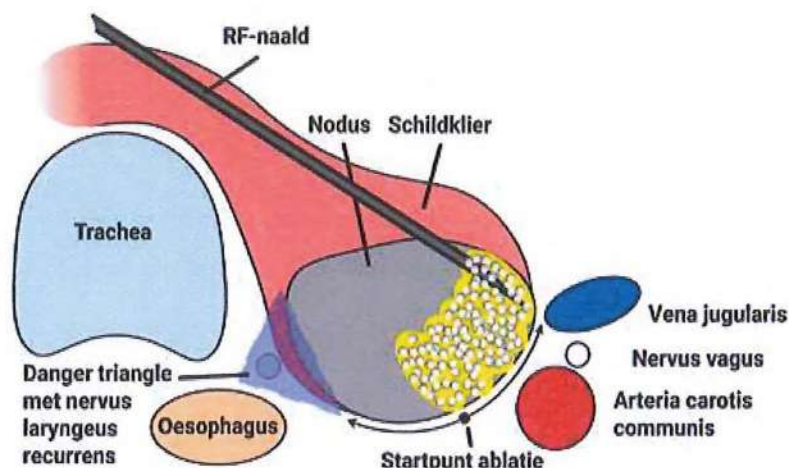
Minimaal-invasieve technieken

Naast de traditionele hemithyreoïdectomie zijn ablatietechnieken te gebruiken om schildkliernodi te behandelen. Ablatie werkt door verhitting, chemicaliën of bevriezing. Bij maligne tumoren is de doelstelling de laesie te behandelen, inclusief een goede marge rondom de tumor. Bij benigne tumoren is de doelstelling volumereductie. Dit verhelpt de klachten veelal. In Nederland wordt bij schildkliernodi gebruik gemaakt van ethanol ablatie (EA) en/of radiofrequentie ablatie (RFA). Dit zijn minimaal-invasieve technieken met goede resultaten en nagenoeg geen littekenvorming.

Opwarming van weefsel

EA wordt tegenwoordig voornamelijk ingezet bij nodi met voornamelijk cys-

teuze componenten. Na aspiratie van het cysteuze vocht wordt er ethanol geïnjecteerd in de cyste. De ethanol ableert door middel van een chemische reactie de cyste-wand. Dit levert in de meeste gevallen volumereductie van de cyste op. RFA maakt gebruik van opwarming van het weefsel. RFA doet dit door middel van elektriciteit met een hoge frequentie (megahertz). Dit laat het weefsel trillen en dat leidt tot frictie. Deze frictie genereert warmte (vergelijk het met wrijven in de handen). Bij 60 graden Celsius of hoger zal het weefsel coaguleren en afsterven. Bij RFA loopt de elektriciteit van de naald naar een ander punt op de naald (bipolaire naald) of van de naald naar een grounding (aarde) pad op de schouder of het dijbeen van de patiënt (monopolaire naald). Bij de monopolaire naald zijn, door de vrijelijk bewegende elektriciteit, implantaten zoals een cochleair implantaat en een pacemaker contra-indicaties. Hiervoor wordt een bipolaire naald geadviseerd.



Figuur 1. RFA van schildkliernodus, met in geel het ablatiegebied en als grijze bollen de gasbellen.

Leercurve

Het uitvoeren van RFA is een vaardigheid met een leercurve. Daarnaast heeft het gebruikmaken van de *moving-shot-technique* (MST) via een trans-isthmische benadering de voorkeur. Deze benadering houdt in om de naald te plaatsen via de isthmus naar de nodus. Hiermee is het makkelijker om de *danger triangle* vrij te houden van ablatie en zo de nervus laryngeus recurrens (innervatie van de ipsilaterale stemband) niet te beschadigen, (zie figuur 1). Door gebruik te maken van de MST creëren we meerdere kleine overlappende ablatiezones binnen de nodus, zonder omringende weefsels te verhitten. Hierbij wordt gekeken in transversale richting en start de ablatie in het dorsolaterale deel van de nodus, waarna telkens na ablatie wordt teruggetrokken naar mediaal tot in die lijn de gehele breedte van de nodus behandeld is. Vervolgens wordt meer ventraal geableerd van lateraal naar mediaal. Is zo de hele nodus in dit transversale vlak geableerd, dan kiest de behandelaar een vlak meer craniaal of caudaal in de nodus en plaatst men de naald weer in het dorsale deel.

Zo is de hele nodus vaak vanuit één of twee insteekopeningen te behandelen. Dit heeft als voordeel dat de gasbellen die ontstaan als gevolg van de ablatie niet interfereren met het echobeeld. Zo blijft er overzicht gehouden over welk deel geableerd is.

‘Radiofrequentie en ethanol ablatie zijn minimaal-invasieve technieken met goede resultaten en nagenoeg geen littekenvorming’

RFA bestaat al zo'n 10 jaar en is inmiddels goed geëvalueerd.⁶⁻⁹ Naast deze behandeloptie zijn ook laserablatie en microwave-ablatie beschikbaar. Het blijkt echter dat RFA betere resultaten behaalt voor wat betreft volumereductie, met een gemiddelde volume reductieratio van 77 procent, één jaar na de behandeling.⁷⁻⁹ Voor toxische nodi is een normalisering van de schildklierfunctie gevonden van 71,2 procent in een meta-analyse van

overwegend retrospectieve studies.¹⁰ Het risico op een kleine complicatie ligt rond de 3-4,5%, en 0-3,8% voor complicaties van voorbijgaande aard, zoals heesheid die binnen 3 maanden verdwenen is.⁶⁻⁹ In vergelijking met chirurgie met een complicatierisico van 10 procent is dit een verbetering, en 4,4% van de postoperatieve patiënten heeft persisterende klachten na 6 maanden.

Lokale verdoving

Dit is met name te verklaren door letsel van de nervus laryngeus recurrens en iatrogene hypocalciëmie wanneer de bij-schildklieren tijdens de operatie niet zijn te sparen. De RFA dient onder lokale verdoving te worden uitgevoerd (zie figuur 2). Hierdoor kan de patiënt tijdig pijnklachten of stemverandering aangeven. Er zijn ook groepen die de ingreep onder sedatie uitvoeren. Het complicatierisico van schildklierablaties onder diepe sedatie is onbekend, maar het niet kunnen aangeven van pijn of stemverandering brengt een hoger risico met zich mee. RFA onder

lokale anesthesie zou op grond hiervan dus altijd de voorkeur moeten hebben bij het behandelen van benigne nodi.

Gezien de goede resultaten en het lage complicatierisico zou RFA de voorkeur moeten genieten voor de behandeling van benigne nodi ten opzichte van de invasieve en non-invasieve behandelopties. We kunnen dus stellen dat onbekend toch echt onbemind maakt. ▶



Figuur 2. A. Schildkliernodus met inhoud van 22 cc (maximale diameter 4 cm). B. Start RFA-procedure posterieur in de nodus waarbij rond de naald echo-rijke luchtbellen ontstaan. C. Vervolgens herpositioneren van de naald meer naar ventraal.

Multicenter studie RATED

Om meer inzicht te krijgen in de huidige status van RFA in Nederland zijn we de 'Radiofrequency-Ablation-Treatment-Evaluation-in-Dutch-hospitals' (RATED) begonnen. De eerste arm betreft een retrospectieve studie naar parameters zoals volumereductie en complicaties om inzicht te krijgen in de Nederlandse resultaten sinds de introductie in 2016. De tweede arm van de RATED betreft een prospectief onderzoek naar diezelfde uitkomstmaten in combinatie met de kwaliteit van leven van patiënten door middel van schildklierspecifieke vragenlijsten gedurende een follow-up periode van één jaar. Deze studie wordt op het moment uitgevoerd in het Amsterdam UMC, Rijnstate, ZGT en Elkerliek. De resultaten verwachten we begin 2024.

Multicenter studie RABITO

De huidige standaardbehandeling voor patiënten met hyperthyreoïdie veroorzaakt door een toxische nodus is een radioactief jodium ($I-131$) behandeling. Dit kent een hoge effectiviteit ten aanzien van de behandeling, echter ook aanzienlijke complicaties. Dertig tot zestig procent van de patiënten ontwikkelt op de lange termijn een hypothyreoïdie. Dit vraagt dagelijkse schildklierhormoonsubstitutie en is geassocieerd met een verminderde kwaliteit van leven.¹¹⁻¹³

'RFA moet de voorkeur
genieten voor
de behandeling
van benigne nodi
ten opzichte van
(non-)invasieve
behandelopties'

In de studie *ultrasound-guided-Radiofrequency-Ablation-versus-radioactive-Iodine-as-treatment-for-hyperthyroidism-caused-by-solitary-autonomous-Thyroid-nOdules* (RABITO) worden patiënten gerandomiseerd tussen de standaardbehandeling ($I-131$) en RFA. Deze studie wordt gesubsidieerd door ZonMw. De uitkomstmaten van deze landelijke multicenter RCT zijn: prevalentie van hypothyreoïdie en normaliseren van de schildklierfunctie en (schildklier gerelateerde) kwaliteit van leven. Secundaire uitkomstmaten zijn



de beïnvloedende factoren voor implementatie van de behandelmodaliteiten en kosteneffectiviteit. De resultaten van de 1-jaars follow-up verwachten we eind 2024 en die van de 5-jaars follow-up in 2028.

**Tim Boers¹, Manon van der Meeren^{2,4},
Sicco J. Braak³, Peter Veendrick⁴, Katya
Duvivier⁵ en Pim de Graaf⁵**

Affiliatie:

¹ Vakgroep Multi-Modality Medical Imaging, Universiteit Twente, Enschede

² Afdeling Interne geneeskunde, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

³ Afdeling Radiologie, Ziekenhuiscgroep Twente, Almelo

⁴ Afdeling Radiologie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

⁵ Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam UMC, Amsterdam

Referenties

1. Hegedüs L, et al. European Thyroid Association Survey on Use of Minimally Invasive Techniques for Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J*. 2020;9(4):194-204.
2. Guth S, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(8):699-706.
3. Hegedüs L. A thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-71.
4. Brito JP, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1253-63.
5. Tessler FN, et al. ACR Thyroid Imaging, Re-

porting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-95.

6. Trimboli P, et al. Efficacy of thermal ablation in benign non-functioning solid thyroid nodule: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020;67(1):35-43.
7. Ha EJ, 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 May;100(5):1903-11.
8. Cho SJ, et al. Long-term results of thermal ablation of benign thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab*. 2020;35(2):339-50.
9. Guo DM, et al. Comparison of radiofrequency ablation and microwave ablation for benign thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(1):187-96.
10. Kim HJ, et al. Efficacy and safety of thermal ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021;31(2):605-15.
11. Ahmad A, et al. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2002 Jun 1;146(6):767-75.
12. Ceccarelli C, et al. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Mar 1;62(3):331-5.
13. Yano Y, et al. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med*. 2011 Dec 5;25(10):749-54.