

Zoran Anđelković¹

MOGU LI LEKOVI DA SMANJE TIROIDNE NODUSE?

Sažetak: Iako su povoljni efekti primene ekstrakta štitaste žlezde u lečenju struma uočeni još pre više od jednog veka, opravdanost TSH supresivne terapije kod benignih nodoznih struma još uvek je predmet rasprava u stručnoj literaturi. Nedostatak dokaza o univerzalnoj povoljnoj terapijskoj efikasnosti ostavlja mogućnost primene L-tiroksina samo kod pojedinačnih slučajeva. Ovakvom stavu doprinose činjenice da su u dosadašnjim studijama uključivani bolesnici sa difuznim, difuzno-nodoznim i polinodoznim strumama iz područja sa različitim unosom joda. Ostvarena regresija veličine, definisana kao povoljan ishod, kretala se u rasponu do ~50%, s tim što su bolji rezultati ostvarivani kod difuzno polinodoznih struma. S druge strane, izveštaji iz nekoliko randomizovanih kontrolisanih studija ukazuju da kratkoročna primena L-tiroksina kod solitarnih netoksičnih nodoznih struma nema prednosti u odnosu na placebo. Primena kalijum-jodida jednako je efikasna kao i supresija L-tiroksinom ali je praktično napuštena zbog neželjenih sporednih efekata.

Ukoliko je lečenje L-tiroksinom izbor, lek treba dati u dozi da suprimira TSH na nivo od 0,1 do 0,3 mU/L. Lečenje treba sprovoditi 6 do 12 meseci. Dužetrajnija terapija rezervisana je samo za slučajeve sa ehotomografski potvrđenom redukcijom veličine nodusa. Imati u vidu mogućnost osteoporoze kod postmenopausalnih žena i kardijalnih komplikacija kod starijih.

Perkutana aplikacija etanola u benigne afunkcionalne solitarne noduse, kao i terapija radiojodom uz prethodno davanje rekombinantnog humanog TSH kod benignih netoksičnih polinodoznih struma jesu načini lečenja koji obećavaju ali zahtevaju čvršće dokaze za širu terapijsku primenu.

Ključne reči: tiroidni nodusi, supresivna terapija tiroksinom

Abstract: Although the good effects of applying thyroid gland extracts in treating goiters were noticed more than a century ago, the justification of TSH suppressive therapy in treating benign thyroid nodules is still

¹ Prof. dr Zoran Anđelković, Vojnomedicinska akademija, Klinika za endokrinologiju, 11 000 Beograd, Crnotravska 17; e-mail: zandjelkovic18@gmail.com

controversial. Because of the lack of evidence of its beneficial therapeutical efficiency, it is possible to apply L-thyroxine in only selected cases. This attitude is supported by the fact that, up to now, only the patients with the diffuse, diffuse-nodular and multinodular goiters, from the areas with various iodine intake, were included into studies. The achieved size regression, defined as a successful curing, was in the ratio up to ~50%, the better results being achieved in curing diffuse multinodular goiters. On the other hand, the reports from several randomized trials lead to the conclusion that a short-term application of L-thyroxine in solitary nontoxic thyroid nodules does not have an advantage over the placebo. The application of iodine is equally efficient as the suppression by L-thyroxine, but it was practically abandoned because of the side effects.

If treating by L-thyroxine is the choice, the dose of the given drug should be the one necessary to suppress the level of TSH from 0,1 to 0,3 mU/L. The treating period should be from 6 to 12 months. A long-term therapy is reserved only for the cases where the nodule size reduction has been confirmed by echotomography. But note that there is a possibility of osteoporosis in postmenopausal women, as well as of cardiac complications in elderly.

Percutaneous ethanol injection into benign solitary cold nodules, as well as iodine therapy following the application of a recombinant human TSH in benign nontoxic multinodular goiters, are the ways of curing that promise, but a more solid evidence is necessary for their broader therapeutical application.

Key words: thyroid nodule, thyroxine suppressive therapy

Uvod

Sporadična, obična netoksična struma definiše se kao dobroćudno uvećanje štitaste žlezde kod eutiroidnih osoba koje žive u područjima sa dovoljnim unosom joda. Uže morfološki definisana, struma može biti difuzna, nodozna i polinodozna sa velikim varijacijama u veličini, izgledu, progresiji rasta i simptomatologiji. Ovaj klinički entitet je česta pojava u kliničkoj praksi najčešće u formi blagog difuznog uvećanja i/ili postojanja jednog ili više nodusa. Prema rezultatima Whickham-ske studije (1), zastupljenost tiroidnih nodusa prepoznatih palpacijom u odrasloj populaciji muškaraca iznosi 0,8% a kod žena 6,4%. Slične rezultate pruža nam i Framingham-ska studija (2), koja navodi da 1,5% muškaraca i 6,4% žena životne dobi između 30 i 50 godina imaju palpabilne noduse. Skorašnje studije koje su koristile ultrazvučni (UZ) pregled ukazuju da približno 50% osoba sa palpabilnim solitarnim nodusom ili difuznom strumom, pored difuzne strume, imaju barem još jedan nodus. Na osnovu

UZ kriterijuma procenjuje se da oko 50% populacije ima tiroidne noduse čak i kada je palpatorni nalaz normalan (3). Manje je poznata funkcionalna aktivnost nodusa. Prema raspoloživim podacima, 5% su toksični, 10% su topli dok su 85% hladni nodusi (4).

Bez obzira što je tek oko 5% tiroidnih nodusa maligno, potvrda odnosno isključivanje maligniteta je primarni cilj u dijagnostičko-terapijskom pristupu. I dok su principi lečenja malignih struma uglavnom dobro definisani, terapijski pristup benignim promenama i dalje je predmet brojnih rasprava i neusaglašenih stavova. Nedavno su sprovedena istraživanja na bazi upitnika u Evropi i Severnoj Americi i ilustruju sve dileme i razlike u stavovima unutar i između udruženja tiroidologa na planu lečenja solitarnih (5, 6) i polinodoznih netoksičnih, benignih struma (7, 8). Osnovne indikacije za lečenje benignih (poli)nodoznih struma kod eutiroidnih bolesnika su kompresivne smetnje zbog potiskivanja traheje ili jednjaka, osećaj nelagodnosti pri bazi vrata, smetnje iz estetskih razloga ili strah od postojanja nodusa. Radi lakšeg prikaza odvojeno ćemo razmatrati terapijske stavove kod polinodoznih i solitarnih netoksičnih struma, iako je u praksi često teško napraviti jasnu razliku između ovih patomorfoloških entiteta.

Difuzna-polinodozna netoksična struma

Ne postoji univerzalni obrazac u terapijskom pristupu. Prema već pomenutim istraživanjima (7, 8), ukoliko nema kompresivnih smetnji, jedna trećina kliničara neće primeniti nijedan oblik lečenja kod bolesnika sa polinodoznom eutiroidnom strumom kod kojih je malignitet isključen. Na prvi pogled, logičan pristup bio bi nadoknada joda s obzirom na dokazanu povezanost postojanja strume čak i kod blagog deficita unosa joda (9). U kontrolisanoj studiji (10) koja je sprovedena na području sa deficitom unosa joda, dnevna doza od 400 µg joda tokom 8 meseci bila je jednako efikasna na redukciju veličine strume kao i 150 µg L-tiroksina (L-T₄). Najveće ograničenje ovakvom pristupu je već davno uočena mogućnost pojave hipertireoze kod naglo povećanog unosa joda. S druge strane, postoje izveštaji koji ukazuju na učestaliju pojavu papilarnog karcinoma i limfocitarnog tiroiditisa u toku lečenja jodom (11). Zbog ovih razloga terapija jodom je u Evropi (osim u Nemačkoj) i Severnoj Americi napuštena (7, 8). Na planu nehirurškog lečenja ostaju dve mogućnosti: L-T₄ supresivna terapija i primena radioaktivnog J¹³¹.

Povoljni efekti primene ekstrakta štitaste žlezde u lečenju struma uočeni su još pre više od jednog veka (12) i imali široku terapijsku primenu u prvoj polovini prošlog veka. Patofiziološku osnovu predstavlja saznanje da, u neautonomnom tiroidnom tkivu, supresija lučenja TSH u toku lečenja tiroidnim hormonima usporava ili dovodi do regresije rasta strume. Kada su u pitanju difuzne strume povoljni efekti u lečenja tiroidnim hormonima potvrđeni su u nekoliko kontrolisanih studija. Pokazano je da

se tokom 3 meseca lečenja postiže redukcija veličine strume za 15–40%. Međutim, po prestanku lečenja dolazi do ponovnog rasta (13, 14). Primena samo T_4 ili T_4 u kombinaciji sa $L-T_4$ ne razlikuje se u efektima u odnosu na monoterapiju sa $L-T_4$, ali je pokazano da efekti lečenja T_4 nakon izostavljanja leka duže traju (15). I pored izvesnih neslaganja prihvaćeno je da uspeh lečenja zavisi od stepena supresije TSH, da $L-T_4$ dovodi do bolje supresije TSH u poređenju sa jodom i da su efekti lečenja difuznih struma bolji u poređenju sa nodoznim (10). Nemački tiroidolozi predlažu da se u lečenju difuznih endemskih struma u prvih 6 meseci primeni 200 μg joda u kombinaciji sa 100 μg $L-T_4$ a zatim nastavi samo sa jodom (16). Ovakve preporuke Evropska tiroidna asocijacija (ETA) ne prihvata.

Iz aspekta medikamentnog lečenja polinodoznih struma, rezultati kontrolisanih prospektivnih studija, u kojima je ukupna regresija veličine nodusa merena ehotomografski, pokazuju bolje efekte u poređenju sa placeboom ali ipak nedovoljno da bi ovakav stav bio opšteprihvaćen. Lima i sar. (17), u randomizovanoj studiji, izveštavaju da je 30% lečenih imalo uspešan ishod (regresija veličine nodusa $\geq 50\%$), 23% delimično uspešno (regresija veličine 20–50%), dok je efekat izostao kod 47% lečenih. U kontrolnoj grupi kod 87% bolesnika nije bilo promene veličine ili je došlo do porasta strume. Bergout i sar. (18), u randomizovanoj duplo slepoj studiji, pratili su bolesnike u periodu od 9 meseci. Kod 58% lečenih došlo je do redukcije veličine za 25% (kriterijum uspešnosti: regresija $> 13\%$), dok je u placebo grupi registrovan porast veličine strume za 20%. Konačno, Wesche i sar. (19) su poredili $L-T_4$ sa terapijom radioaktivnim J^{131} . Nakon 24 meseca praćenja u J^{131} grupi veličina strume je regredirala za 38% nakon godinu dana, odnosno 44% nakon dve godine. Za razliku, u $L-T_4$ grupi, nakon godinu dana regresija veličine je iznosila 7% a nakon dve godine 1%. U $L-T_4$ grupi, više od jedne trećine je ispoljilo simptome hipertireoze i značajan gubitak mineralnog denziteta kosti. Pomenute studije pokazuju da je efekat $L-T_4$ terapije skroman i da se ubedljivo smanjenje veličine strume može očekivati kod malog broja bolesnika.

Mogući problemi primene $L-T_4$ terapije sadržani u preporukama da vrednosti TSH budu subnormalne 0,1–0,3 mU/L (7, 8), što ima za posledicu supkliničku hipertireozu sa neželjenim efektima na kostima i kardiovaskularnom sistemu (20). Ne postoje dokazi da bolesnici sa supkliničkom hipertireozom imaju povećanu sklonost ka frakturama ali je kod postmenopauzalnih žena dokazana značajna redukcija mineralnog denziteta. Rizik od atrijalne fibrilacije je u inverznoj korelaciji sa nivoom TSH, što kod osoba starijih od 60 godina značajno povećava rizik od neželjenih kardijalnih događaja. Da bi se izbegla ponovna pojava strume $L-T_4$ terapiju treba sprovoditi doživotno (18), što ovaj način lečenja čini nepogodnim za većinu bolesnika. Bez obzira što značajan broj tiroidologa uvodi $L-T_4$ terapiju kao prvi izbor (6, 7), postavlja se pitanje njene opravdanosti, što je u skladu sa najnovijim ekspertskim preporukama (21).

Pored tireosupresivne, na planu nehirurškog lečenja polinodoznih struma, u poslednje dve dekade sve je više dokaza o povoljnim efektima primene J^{131} na smanjenje veličine polinodozne netoksične strume. Polaznu osnovu predstavlja saznanje da primena radiojoda kod hipertiroidnih bolesnika dovodi do smanjenja veličine žlezde čak i kada se hipertiroidno stanje ne koriguje. Pokazano je da J^{131} redukuje veličinu strume za 40% do 60% unutar 1–2 godine. Polovina ovih efekata ispolji se već nakon 3 meseca (22). Malo se zna o dugoročnim efektima terapije J^{131} i mogućnosti ponovnog rasta strume. Izvesnu nepovoljnost može da predstavlja potreba za primenom većih doza J^{131} s obzirom na mali stepen akumulacije u žlezdi. Povoljnu mogućnost predstavlja primena rekombinantnog TSH koji ima potencijal da udvostruči stepen fiksacije nakon 24 sata. Na ovaj način postiže se homogenija distribucija J^{131} unutar žlezde, prethodno hipofunkcionalni nodusi se bolje prikazuju a ukupna doza aplikovanog J^{131} je značajno manja. Potencijalne mogućnosti primene rekombinantnog TSH su intrigantne i otvaraju mogućnost za širu terapijsku primenu J^{131} . Ograničavajući faktori bi mogli biti prolazno uvećanje strume u ranoj fazi, radijacioni tiroiditis, indukcija autoimune bolesti štitaste žlezde i pozna hipotireoza (23).

Solitarni netoksični nodusi

Sudeći prema anketama tiroidologa u Evropi (ETA) i Severnoj Americi (ATA), primena $L-T_4$ supresivne terapije još uvek je čest način lečenja eutiroidnih bolesnika sa benignim solitarnim nodusima (5, 6). Slično kao i kod polinodoznih struma, princip se zasniva na supresiji lučenja TSH koji kontroliše rast zdravog ali i tkiva u nodusu. Lečenje se sprovodi s ciljem da se veličina nodusa smanji, što može da bude povoljan znak u isključivanju maligniteta. Postoje dokazi da su promene veličine nodusa zavisne od postignutog nivoa TSH, kao i to da se najbolji rezultati postižu kod manjih parenhimskih nodusa. Rezultati nerandomizovanih studija pokazuju da kod približno 30% lečenih dolazi do regresije veličine nodusa za 50%, što treba prihvatiti sa rezervom budući da nije bilo kontrolnih grupa, dijametar nodusa nije određivan objektivnim metodama, često su uključivani i bolesnici sa supkliničkim hipotiroidizmom kod kojih je terapijski efekat očekivano dobar.

U kontrolisanim randomizovanim studijama u kojima je uspešnost lečenja definisana kao redukcija veličine nodusa za $\geq 50\%$ mereno ultrasonografski procenat uspešnog lečenja kretao se od 14% do 39% u poređenju sa 0%–35% u kontrolnim grupama, bez statističke značajnosti (27). Skorašnja meta analiza, kojom je obrađeno 346 bolesnika iz kontrolisanih randomiziranih studija, ukazuje da se regresija veličine nodusa od $\geq 50\%$ postiže tek kod 22% bolesnika u toku $L-T_4$ terapije u poređenju sa 10% u kontrolnim grupama (24). Iako kumulativni terapijski odgovor ne dostiže statističku značajnost uočeno je da ipak postoji trend smanjenja za više od 50% tokom 6–12 meseci lečenja.

Sa stanovišta kliničke prakse, interesantnija su zapažanja da lečenjem može da se zaustavi ili uspori rast i spreči pojava novih nodusa. Verovatnoća za uspeh lečenja je veća ukoliko je TSH manji od 0,1 mU/L nego ako je manji od 0,3 mU/L. U randomizovanoj studiji, koja je trajala 5 godina, supresija TSH ispod 0,1 mU/L značajno smanjuje učestalost pojave novih nodusa (8% lečenih u poređenju sa 29% nelečenih). Najbolji terapijski odgovor postiže se pri supresiji TSH od $\leq 0,1$ mU/L. Ovakav stepen supresije, po definiciji, uvodi bolesnika u stanje subkliničkog hipertiroidizma sa povećanim rizikom za atrijalnu fibrilaciju, kardiološke poremećaje i smanjenje mineralnog denziteta kostiju. Zbog navedenih sporednih efekata i neubedljive terapijske efikasnosti, ukoliko je L-T₄ supresivna terapija izbor lečenja, može se primeniti kod mladih osoba sa manjim nodusima parenhimske strukture (cistična degeneracija ne veća od 20% volumena nodusa) u trajanju do godinu dana. Žene u postmenopauznom periodu i starije osobe predstavljaju rizičnu grupu. Iznenaduje činjenica da je približno 50% kliničara ATA i ETA spremno da u dužem periodu održava subnormalne vrednosti nivoa TSH (5, 6). Slično kao kod polinodoznih struma, noviji terapijski vodiči ne preporučuju tireosupresivnu terapiju kao opciju kod solitarnih nodoznih struma (21).

Levotiroksin nema efekata na recidiv ciste nakon evakuacije sadržaja aspiracijom.

Sve je više izveštaja koji promovišu perkutanu aplikaciju etanola u solitarne hladne noduse (25). Apsolutni etanol (95%) aplikovan u nodus izaziva ćelijsku dehidraciju, koagulacionu nekrozu i mikrotromboze, što dovodi do smanjenja veličine za 50–80% i olakšanja kliničkih simptoma. Neželjeni efekti su zanemarljivo mali i prvenstveno zavise od veštine i iskustva lekara.

Ultrazvučno vođena intersticijalna laser fotokoagulacija je metoda koja na jednostavan način redukuje veličinu nodusa za približno 50% uz iščezavanje kompresivnih smetnji (26). Obe procedure još uvek treba prihvatiti kao alternativnu mogućnost za slučajeve koji ne mogu ili neće da prihvate standardne načine lečenja.

Zaključak

Supresivna terapija ne dovodi do značajne redukcije veličine tiroidnih nodusa ali može da bude od koristi u prevenciji pojave novih. Ne predlaže se kao univerzalni način lečenja kod svih bolesnika sa benignim nodoznim strumama, naročito ne kod postmenopauznih žena i starijih sa kardiovaskularnim oboljenjima. Budući da ne postoji jedinstveno dobar, opšteprihvaćen način lečenja, može se primeniti kod posebno odabranih mladih osoba kod kojih na početku postoji dobar terapijski odgovor čak i u periodu dužem od godinu dana. U tom slučaju vrednosti serumskog TSH održavati na nivo donje granice normalnih vrednosti (0,3 mU/L), uz praćenje efekata lečenja i izbegavanja posledica supkliničke hipertireoze.

Literatura

1. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481–493.
2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of 15-year study of incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med.* 1968; 69: 537–40.
3. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 696–700.
4. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, DigePetersen H, Jørgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 224–230.
5. Bennedbæk FN, Perrild H, Hegedüs L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 357–363.
6. Bennedbæk FN, Hegedüs L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2493–2498.
7. Bonnema SJ, Bennedbæk FN, Wiersinga WM, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 5–12.
8. Bonnema SJ, Bennedbæk FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 112–117.
9. Medeiros-Neto G. Iodine deficiency disorders. In: de Groot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2000; 1529–1539.
10. Hintze G, Kobberling J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. *Thyroidology* 1992; 4: 37–40.
11. Harach HR, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 701–706.
12. Angerer O. *Munchen Med. Wchnschr.* 1895; 43: 69–71.
13. Hintze G, Kobberling J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. *Thyroidology* 1992; 4: 37–40.
14. Gullu S, Gurses MA, Baskal N, Uysal AR, Kamel AN, Erdogan G. Suppressive therapy with levothyroxine for euthyroid diffuse and nodular goiter. *Endocr J* 1999; 46: 221–226.
15. Perrild H, Hansen JM, Hegedüs L, Rytter L, Holm B, Gundtofte E, Johansen K. Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic scanning. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100: 382–387.
16. Schumm-Draeger PM. Drug therapy of goiter. Iodine, thyroid hormones or combined therapy. *Z Gesamte Inn Med* 1993; 48: 592–598.

17. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997; 7: 691–697.
18. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Smits NJ, Touber JL. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet* 1990; 336: 193–197.
19. Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 998–1005.
20. Toft AD. Clinical practice Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512–516.
21. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 493–505.
22. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Søre-Jensen P, Hansen JM Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *Br Med J* 1993; 307: 828–832.
23. Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Time to reconsider nonsurgical therapy of benign non-toxic multinodular goitre: focus on recombinant human TSH augmented radioiodine therapy *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 515–528.
24. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4154–4159.
25. Bennedbæk FN, Nielsen LK, Hegedüs L Effect of percutaneous ethanol injection therapy vs. suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 830–835.
26. Døssing H, Bennedbæk FN, Karstrup S, Hegedüs L Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation—initial experience. *Radiology* 2002; 225: 53–57.
27. Wood AJ. Treatment of Benign Nodular Thyroid Disease. *N Engl J Med* 1998; 338(20): 1438–1447.