

超声引导下经皮无水酒精注射在 良性甲状腺囊性结节治疗中的研究进展

张雨康, 牛丽娟, 刘隽颖, 李正江

中国医学科学院肿瘤医院超声科, 北京 100021

[摘要] 随着超声技术等检查方法的发展和普及, 甲状腺结节的检出率逐渐增高。手术是治疗甲状腺结节的传统治疗方法。但因手术创伤、并发症和治疗后生活质量等因素, 微创治疗逐渐被推荐应用。国外大量研究认为, 对于单纯囊性和囊实性甲状腺良性病变较常用的微创治疗方法为超声引导下经皮无水酒精注射。现回顾近年来国外有关经皮无水酒精对囊性甲状腺良性结节治疗的研究, 并作一综述。

[关键词] 经皮无水酒精注射; 甲状腺囊性结节; 超声; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.018

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)01-0112-05

Advances in research on ultrasound-guided percutaneous ethanol injection for treatment of benign cystic thyroid nodules ZHANG Yukang, NIU Lijuan, LIU Junying, LI Zhengjiang (Department of Ultrasound, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Correspondence to: NIU Lijuan E-mail: niulijuan8197@126.com

[Abstract] Because of development and popularization of the ultrasound techniques, the detection rate of nodal thyroid has increased. Surgery is the long-established therapeutic option. However, due to the surgical trauma, complications and the effect on quality of life, various minimally invasive treatments have been proposed and widely used. A large number of foreign studies have shown that ultrasound-guided percutaneous ethanol injection is a more commonly used minimally invasive way to treat benign pure cystic and predominantly cystic thyroid nodules. This article provides an up-to-date review of the overseas studies and summarized on percutaneous ethanol injection for the treatment of benign cystic thyroid nodules.

[Key words] Percutaneous ethanol ablation; Cystic thyroid nodule; Ultrasound; Treatment

近年来, 随着甲状腺结节检出率的日益提高, 超声引导下经皮无水酒精注射(percutaneous ethanol injection, PEI)在甲状腺良性结节特别是有囊性成分的结节中应用广泛。甲状腺结节中有15%~25%的无临床症状结节为囊性(囊性成分>90%)或以囊性为主(囊性成分占50%~90%), 且大部分为良性^[1]。目前, 治疗甲状腺囊性结节的主要方法为外科手术。但因手术创伤大、影响美观、术后生活质量明显下降及价格等因素的影响, 微创介入技术如PEI、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融等广泛应用于临床。本研究主要阐述国外PEI在良性甲状腺囊性结节治疗方面的研究进展。

1 原理

甲状腺囊性成分来源于化生的鳞状上皮细胞、甲状舌管的柱状上皮细胞和甲状腺滤泡性肿瘤或腺瘤的退行性变。临床常见的囊性为主的甲状腺结节通常是由滤泡性肿瘤或其他良性肿瘤退行性改变而形成^[2-3]。

无水酒精可以引起细胞脱水、蛋白质变性或凝固坏死, 嗜伊红性滤泡细胞形成, 产生无菌性炎性反应, 破坏囊壁细胞的分泌功能, 形成微血栓阻断瘤体供血, 从而使结节囊腔黏连闭合, 体积缩小。无水酒精使结节体积减小的另一个原因为无水酒精使局部多核巨细胞聚集形成肉芽肿, 进而结节逐渐被肉芽组织替代^[4]。

2 操作方法

患者治疗前需完成甲状腺功能、血常规化验及凝血功能的测定。为了确保所治疗结节为良性,排除恶性的标准包括:超声观察结节没有明确恶性征象,若有任一恶性征象,则需采用细针穿刺活检判断其良恶性。当穿刺结果为恶性、可疑恶性或不定时,则建议接受其他治疗方式^[5-7]。

无水酒精注射前,需常规对甲状腺结节内的囊性成分进行抽吸。根据囊性结节的结构和研究者的操作方式不同,结节囊性成分的抽吸程度也各有差异。大部分研究倾向最大程度抽吸囊性成分^[8-10],也可保留部分囊液,在保证疗效的同时,在很大程度上减少局部刺激。对于有分隔的囊性结节,则抽吸较大囊腔中的液体成分。

无水酒精的注入量与结节的体积和抽出液体量有关。结节体积的计算公式常用有2种,分别是 $V(\text{结节体积})=\pi\times a(\text{结节左右径})\times b(\text{结节前后径})\times c(\text{结节上下径})/6$ ^[6,8-9,11]、 $V=a\times b\times c\times 0.52$ ^[12]。注入无水酒精量为抽出液体量的1/3~1/2^[6-9,12]。无水酒精的注入量的选择有较大差异。Basu等^[5]注入无水酒精的体积占总抽出液体体积的50%~100%。而有学者则注入与抽出液体体积相同的无水酒精^[2,7],当仅能抽出少量液体(<10%总囊性成分体积)时,则在囊腔内注入0.5~1.0 mL无水酒精,并在1~3个月后,再次用无水酒精消融^[2]。很多学者将第一次注射的无水酒精全量留在病灶内。而其他一些学者则倾向将第一次注射的酒精留滞病灶内一定时间后(一般为5~10 min),然后全部抽出或部分抽出^[8-10]。操作结束后,需观察患者30 min,如无异常,嘱复查,方可使其离开。

3 并发症

PEI对囊性甲状腺良性结节及疗效已被广泛认可^[13-14],最常见的并发症为局部疼痛和灼烧感,此外还有单侧声带麻痹(0.7%)^[15]、注射部位血肿(0.2%~23%)^[15-16]、发音困难(2.6%~4.7%)^[16-17]、短时低血压(0.2%)^[15]、短时间内甲状腺功能亢进(3.2%)、局部组织纤维

化以至于后续外科手术分离困难(3.2%)^[18],也可发生脸红、食管损伤、气管损伤、囊内出血、无水酒精泄露、局部紧缩感、发热和感染^[5]。

4 疗效及影响因素

PEI治疗有效的标准为结节体积缩小超过最初体积的50%。PEI对所有甲状腺良性结节的治疗成功率为38%~85%,成功率可能与不同研究纳入的研究对象数量不同、评价结节的标准不同有关^[5,13-14]。

4.1 PEI对不同类型结节的疗效比较及影响因素

以往的研究结果提示,PEI对囊性或囊实性的甲状腺结节疗效较实性结节或实性成分为主结节的效果好^[14]。有学者就此进行研究,PEI治疗后随访1年发现,实性结节体积平均减小74%,而囊性结节体积平均减小92%,且无复发^[12]。这充分证明了PEI对于囊性或囊实性结节比对实性结节的治疗更有效。原因可能是无水酒精在实性结节中弥散效果不佳,且实性结节内的血流较丰富从而使局部无水酒精含量降低^[19]。

Basu等^[5]对一组甲状腺结节囊性成分>50%且囊性成分体积>2 mL的患者进行PEI治疗。随访9个月后,发现单纯囊性(囊性成分>90%)和囊性成分为主结节(囊性成分占50%~90%)PEI治疗有效率分别为92.86%和44.4%。该研究认为,PEI的疗效与结节囊性成分的多少、抽取结节内液体的量、液体的性状及无水酒精的注入量无关,其唯一有关因素为结节囊性成分的比例。PEI对囊性成分为主的结节比单纯囊性结节缓解率低、复发率高,且需多次PEI。这一观点也被Kim等^[8]和Jang等^[9]证实,且结节内血流的多少与PEI的疗效密切相关。在此基础上,Jang等^[9]还认为,实性成分的多少是影响PEI疗效的独立预后因素,但血流不是。Kim等^[8]认为影响PEI的疗效独立影响因子为结节最初大小、实性成分所占的比例和血流。对于囊性成分为主的结节而言,结节最初的大小及血流是PEI疗效的独立预后因素,但对于单纯囊性结节的PEI治疗,则无独立影响因子^[8]。与

Basu等^[5]的结论不同, Kim等^[19]的研究结果表明, 腺瘤经PEI治疗后体积缩小率与囊液抽出量及酒精注射量呈正相关($P<0.05$), 但与囊肿初始体积无关($P>0.05$)。由此认为术中应尽可能抽尽囊内液体, 在安全的范围内注射最大量的酒精以保证疗效。

PEI对于囊性成分<50%的良性结节的疗效和临床适应证尚存在争议。有报道称实性成分为主的甲状腺结节的PEI有效率仅为60%。结节大小、囊性成分的多少及无水酒精的注入量、PEI的注射次数与PEI疗效并无太大关系, 但对于血流不丰富的实性成分为主甲状腺结节, PEI的效果较好^[7]。

In等^[2]创造性地研究囊液的性状对PEI疗效的影响。通过PEI前细针抽吸, 发现囊性成分颜色最多的是褐色和黄绿色。治疗无效标准为: 不论结节大小是否改变, 结节内囊性成分持续存在; 治疗有效标准: 结节内的囊性成分完全消失。PEI治疗后随访14个月, 发现囊液完全抽吸和大部分抽吸的成功率分别为93.3%与75.0%, 而轻微或不抽吸的成功率仅为33.3%和37.5%。结节囊液为黄绿色的PEI治疗成功率较低, 有效率为53.8%。结节囊性成分的多少、抽吸的体积、注射无水酒精的量与PEI的疗效影响不大。由此说明PEI的成功与结节囊性成分的抽吸百分比、抽吸内容物颜色密切相关^[2]。

4.2 PEI治疗次数对囊性结节疗效的影响

目前还没有一项研究可以明确PEI的治疗次数的选择标准。一般认为, 具体治疗次数要根据结节的最初体积、肿瘤对无水酒精的吸收程度和随访的疗效进行选择。Sung等^[10]认为, 若发现治疗后结节内囊性成分体积>1 mL, 或患者的临床症状、外观没有完全改善则再次进行PEI。但有学者认为, 多次PEI不会使PEI的成功率增高, 并发症发生率也不会增高, 但却使整个治疗过程所花费的时间加倍^[7]。国外学者对单纯囊性或以囊性成分为主的结节进行初次PEI 1个月后, 对疗效不明显的结节再次行PEI, 发现只有30%的结节治疗有效。由此得出结论, 对PEI疗效不明显的结节, 行再次PEI效果不会

有较大程度的提高^[5]。这与Kim等^[7]研究PEI对实性成分为主的甲状腺良性结节疗效的影响因素分析的相吻合。

5 复发治疗方法及疗效影响因素

虽然PEI对囊性或囊性为主的甲状腺结节疗效显著, 但仍有5%~25%的结节可复发^[5]。对于囊性成分为主的高功能甲状腺结节, PEI的成功率相对较低(64%~95%, 结节体积减少约66%), 复发率较高且需要多次治疗^[4]。有文献报道, 甲状腺囊性或囊实性结节复发治疗的最有效措施为PEI^[12,20], 其成功率达到50%~80%^[12]。

最近有学者研究PEI治疗囊性成分为主结节的复发率及其影响因素。复发的标准为: ① PEI后剩余结节的实性成分有内部血流; ② 外观未恢复(外观评分>3)或有持续症状(症状评分>1); ③ 患者因需要解决外形或症状问题而要求后续治疗。PEI后超声随访时间为(10.1±8.5)个月, 在初次PEI后1个月后结节的复发率为18.7%, 延迟复发率(PEI后1个月复发)为19.6%, 总复发率为38.3%。以囊性为主的结节经PEI治疗后复发的独立影响因素为结节的最初大小(>20 mL)和血流^[6,8-9]。

复发结节的主要治疗方式为PEI和RFA。但如前所述, 多次PEI的疗效还有争议。再次PEI的疗效可能与实性成分的比例、结节的原始大小和注射的无水酒精量有关^[19, 21], 其中实性成分的多少影响最大^[8]。Jang等^[9]认为, 当结节内实性成分达10%时, 需要行RFA的结节比例为14.3%, 而实性成分为20%~50%时, 需要行RFA的比例为44.4%~66.7%。有学者认为结节的大小、血流和实性成分的多少基本不会影响RFA的疗效^[11, 22-23]。对于PEI治疗后结节复发, RFA为有效的治疗方法, 且不受残余结节内部特征的影响^[6]。

6 其他

Bevan等^[24]在2009年提出无水酒精的致癌理论; 而Schrut等^[25]对此理论提出质疑, 对PEI治疗前后结节进行细针穿刺活检, 发现PEI治疗前后结节的细胞学结果差异并无统计学意

义,但PEI可以使巨噬细胞数量增多,且增加细针穿刺活检的不能诊断率或取材不满意率(2.5% vs 18.9%)。上述研究者认为,通过细胞学的观察,PEI并没有致癌性。但PEI的安全性和有效性需要长期的大量临床试验证实。

有学者发现,行PEI治疗后的囊性结节的超声表现与恶性结节相似。用超声随访行PEI治疗后的囊性甲状腺结节平均约18.2个月,发现结节的超声表现出现以下恶性征象:回声较低、边缘毛刺、微小钙化及纵横比>1等。超声对行PEI治疗后结节的诊断结果为:不确定、可疑恶性和恶性的总比例为87.5%,其中可疑恶性和恶性的比例为75%^[26]。说明囊性甲状腺良性结节在PEI治疗后易表现出恶性结节的超声特征,这一发现对临床诊断PEI治疗后甲状腺结节的性质有较大意义,避免对PEI后结节的不必要穿刺和治疗。

7 结语

国外大量研究证实,PEI对单纯囊性甲状腺良性结节治疗效果明显,为一线治疗方法。对于囊实性甲状腺良性结节,虽然疗效不如单纯囊性结节,但因其安全、疗效显著,依然是重要的辅助治疗手段。在我国,无水酒精治疗甲状腺结节存在一定争议。如何发展和应用可用于人体治疗的无水酒精或其有效的替代硬化剂,如盐酸精氨酸盐^[27]、十四烷基硫酸钠^[13, 28]和四环素^[29-30]等,需要进一步研究和大量试验证实。

国外有学者提出PEI可以引起细胞恶变,但目前没有确切证据。该结论需要长时间的随访和大规模的临床研究来验证。PEI在甲状腺囊性结节中的复发率较高是需要解决的问题,如何提高甲状腺囊性、囊实性结节的疗效,根据不同情况选择不同治疗方式以期达到最佳治疗效果还需探索。

[参 考 文 献]

[1] CHOI W J, BAEK J H, CHOI Y J, et al. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: role of simple aspiration of internal fluid [J]. *Endocr Res*, 2015, 40(4): 215-219.

- [2] IN H S, KIM D W, CHOO H J, et al. Ethanol ablation of benign thyroid cysts and predominantly cystic thyroid nodules: factors that predict outcome [J]. *Endocrine*, 2014, 46(1): 107-113.
- [3] SENCHENKOV A, STAREN E D. Ultrasound in head and neck surgery: thyroid, parathyroid, and cervical lymph nodes [J]. *Surg Clin North Am*, 2004, 84(4): 973-1000.
- [4] PAPINI E, PANUNZI C, PACELLA C M, et al. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(2): 411-416.
- [5] BASU N, DUTTA D, MAISNAM I, et al. Percutaneous ethanol ablation in managing predominantly cystic thyroid nodules: an eastern India perspective [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, 18(5): 662-668.
- [6] SUH C H, BAEK J H, HA E J, et al. Ethanol ablation of predominantly cystic thyroid nodules: evaluation of recurrence rate and factors related to recurrence [J]. *Clin Radiol*, 2015, 70(1): 42-47.
- [7] KIM D W, RHO M H, PARK H J, et al. Ultrasonography-guided ethanol ablation of predominantly solid thyroid nodules: a preliminary study for factors that predict the outcome [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1015): 930-936.
- [8] KIM Y J, BAEK J H, HA E J, et al. Cystic versus predominantly cystic thyroid nodules: efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(7): 1573-1578.
- [9] JANG S W, BAEK J H, KIM J K, et al. How to manage the patients with unsatisfactory results after ethanol ablation for thyroid nodules: role of radiofrequency ablation [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(5): 905-910.
- [10] SUNG J Y, KIM Y S, CHOI H, et al. Optimum first-line treatment technique for benign cystic thyroid nodules: ethanol ablation or radio frequency ablation? [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(2): 210-214.
- [11] NA D G, LEE J H, JUNG S L, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations [J]. *Korean J Radiol*, 2012, 13(2): 117-125.
- [12] PEREZ C L, FIGHERA T M, MIASAKI F, et al. Evaluation of percutaneous ethanol injections in benign thyroid nodules [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(9): 912-917.
- [13] KALRA N, AHUJA C K, DUTTA P, et al. Comparison of sonographically guided percutaneous sodium tetradecyl sulfate injection with ethanol injection in the treatment of benign nonfunctioning thyroid nodules [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25(8): 1218-1224.
- [14] HA E J, BAEK J H. Advances in nonsurgical treatment of benign thyroid nodules [J]. *Future Oncol*, 2014, 10(8): 1399-1405.
- [15] LEE S J, AHN I M. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid

- diseases: long-term follow-up experience [J]. *Endocr J*, 2005, 52(4): 455-462.
- [16] LIMA M A, FAGUNDES T A, RAFFAELLI C M, et al. Alcoholization in the treatment of thyroid nodule in colloid goiter endemic region [J]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2007, 51(6): 1007-1012.
- [17] ALCANTARA-JONES D M, ARAUJO L M, ALMEIDA ADE M, et al. Percutaneous ethanol injection for the treatment of thyroid nodules [J]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2006, 50(1): 97-104.
- [18] BENNEDBAEK F N, KARSTRUP S, HEGEDUS L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases [J]. *Eur J Endocrinol*, 1997, 136(3): 240-250.
- [19] KIM J H, LEE H K, LEE J H, et al. Efficacy of sonographically guided percutaneous ethanol injection for treatment of thyroid cysts versus solid thyroid nodules [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 180(6): 1723-1726.
- [20] GHARIB H, HEGEDÜS L, PACELLA C M, et al. Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10): 3949-3957.
- [21] VALCAVI R, FRASOLDATI A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules [J]. *Endocr Pract*, 2004, 10(3): 269-275.
- [22] BAEK J H, LEE J H, VALCAVI R, et al. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser [J]. *Korean J Radiol*, 2011, 12(5): 525-540.
- [23] LIM H K, LEE J H, HA E J, et al. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(4): 1044-1049.
- [24] BEVAN R J, SLACK R J, HOLMES P, et al. An assessment of potential cancer risk following occupational exposure to ethanol [J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2009; 12(3): 188-205.
- [25] SCHRUT G C, MIYASAKI F Y, PAZ-FILHO G, et al. Changes associated with percutaneous ethanol injection in the treatment of thyroid nodules [J]. *Endocr Pathol*, 2011, 22(2): 79-85.
- [26] PARK N H, KIM D W, PARK H J, et al. Thyroid cysts treated with ethanol ablation can mimic malignancy during sonographic follow-up [J]. *J Clin Ultrasound*, 2011, 39(8): 441-446.
- [27] ZHAO Y, GUAN X, LIU Y, et al. The efficacy of percutaneous AHI (arginine hydrochloride injection) for the treatment of recurrent thyroid cysts [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2015, 76(3): 281-285.
- [28] PARK S E, PARK E J, KIM S S, et al. Treatment of digital mucous cysts with intralesional sodium tetradecyl sulfate injection [J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(11): 1249-1254.
- [29] THUMMALAKUNTA PL, PANDITI S. Comparison of success rates of transvaginal aspiration and tetracycline sclerotherapy versus only aspiration in the management of non-neoplastic ovarian cysts [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(11): 1342.
- [30] ASHINDOITANG J A. Preliminary report of the effectiveness of tetracycline sclerotherapy in treatment of ganglion [J]. *Plast Surg Int*, 2012; 2012: 624209(Epub 2012 Mar.26).
- (收稿日期: 2015-11-30 修回日期: 2015-12-25)