

甲状腺结节与甲状腺癌专题

· 综述 ·

经皮无水乙醇注射治疗甲状腺结节：老方法的新认识

张雅 相萍萍 徐书杭 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院(江苏省中医药研究院)内分泌科 210028

通信作者:徐书杭, Email: shuhangxu@163.com

【摘要】 经皮无水乙醇注射(PEI)是治疗甲状腺结节常用的方法之一。目前指南推荐其作为复发性甲状腺囊肿的首选治疗方式,亦有研究发现其对实性和混合性结节、自主功能性结节甚至低危甲状腺微小乳头状癌和复发性甲状腺癌都有一定的疗效。PEI 的疗效主要受结节囊性成分的影响,而对于实性为主的冷、热结节及低危甲状腺微小乳头状癌和复发性甲状腺癌疗效均不优于热消融治疗。由于操作方便、价格低廉、并发症发生率低,PEI 在甲状腺结节治疗中仍占有重要的一席之地。

【关键词】 甲状腺结节;甲状腺癌;经皮无水乙醇注射;酒精消融

基金项目:江苏省卫生健康委 2020 年度医学科研项目(M2020102);2020 年江苏省重点研发计划(BE2020726)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210926-09075

Percutaneous ethanol ablation for thyroid nodules: new perspectives on an old paradigm Zhang Ya, Xiang Pingping, Xu Shuhang, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

【Abstract】 Percutaneous ethanol injection (PEI) is one of the most commonly used methods for treating thyroid nodules. The current guidelines recommend PEI as the primary treatment for recurrent thyroid cysts. Recent studies have found that PEI also have certain effects on solid and mixed nodules, autonomous functional thyroid nodule, low-risk papillary thyroid microcarcinoma and recurrent thyroid cancers. The efficacy of PEI is mainly affected by the cystic components of nodules. For solid cold and hot nodules, low-risk papillary thyroid microcarcinoma and recurrent thyroid cancers, the therapeutic effect is not superior to that of thermal ablation. However, PEI still plays an important role in the treatment of thyroid nodules because of its advantages of easy operation, low costs and low incidence of complications.

【Keywords】 Thyroid nodule; Thyroid cancer; Percutaneous ethanol injection; Ethanol ablation

Fund program: Medical Scientific Research Foundation of Jiangsu Province of China (M2020102); Jiangsu Provincial Key Research and Development Program (BE2020726)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210926-09075

甲状腺结节是内分泌科的常见疾病之一。近年来,随着超声的广泛使用,甲状腺结节的检出率日益增高。对良性甲状腺结节合理处置,避免不合理手术,已成为当前甲状腺结节管理的重要挑战。超声引导下经皮无水乙醇注射(PEI)治疗,即酒精消融,已用于甲状腺结节治疗 30 余年。其原理是通过无水乙醇直接引起细胞脱水、蛋白质凝固变性坏死,产

生无菌性炎症反应,并抑制囊壁细胞的分泌功能,形成小血栓,阻断瘤体的血供,进而导致结节囊腔粘连闭合、体积缩小。迄今为止的研究均表明,PEI 对良性,尤其是囊性或囊性为主甲状腺结节具有良好的疗效和安全性,亦在甲状腺癌的治疗中发挥一定作用。近几年,随着各类甲状腺结节相关指南的问世,甲状腺结节和肿瘤的规范化诊疗亦受到重视。因

此,回顾 PEI 在甲状腺结节治疗中的地位,尤其是与热消融联合治疗的价值,有助于进一步提升甲状腺结节的临床管理质量。

1 良性结节的 PEI 治疗

1.1 临床疗效及影响因素 目前可采用 PEI 治疗的良性甲状腺结节包括甲状腺囊肿或囊腺瘤、自主功能性甲状腺结节、良性孤立性实性甲状腺冷结节等。治疗前患者需行甲状腺细针穿刺排除恶性可能。

1.1.1 无功能性结节 对出现症状的囊性和囊性为主结节,首选甲状腺囊液抽吸治疗,但复发率较高。因此,对首次囊液抽吸后复发结节可行 PEI 治疗^[1]。有学者比较了乙醇置留法及乙醇抽吸法,发现最终两组囊肿的体积缩小率(VRR)无明显差异,但置留组的患者治疗后颈部疼痛更加明显^[2]。对于乙醇注射量尚无一致推荐,但一项研究发现,无论结节初始体积和囊液的性质如何,低剂量乙醇治疗纯囊性结节的有效率都是 100%^[3]。是否需要多次注射,多次注射后疗效如何,目前亦存在争议。一般而言,乙醇注射的次数基于结节初始体积大小、治疗反应及随访结果决定,多数需注射 2~3 次。Yim 等^[4]发现,对于复发的结节,简单观察亦可获得良好疗效,是否需要额外治疗应根据临床症状及超声特征决定。也有研究表明,即使对纯囊性及囊性为主结节再次行 PEI 治疗,也仅有约 30% 的结节治疗有效^[5]。鉴于此,2017 年韩国甲状腺放射学会(KSThR)推荐,对此类经初次 PEI 治疗后症状尚未完全缓解的结节,可行 PEI 和射频消融(RFA)联合治疗^[6]。

PEI 疗效的最主要影响因素是结节性质。总体而言,囊肿的治疗反应最佳,其次是囊腺瘤及实性腺瘤。最近的一项研究显示,平均随访 12.3 个月后,纯囊性结节(囊性成分>90%)的 PEI 治疗有效率可达 92.86%,而囊性为主结节(50%≤囊性成分≤90%)仅为 44.44%^[5]。另一项研究发现,囊性成分为 50%~75% 的结节 10 年 VRR 为 79%,而囊性成分高于 90% 的结节 VRR 高达 98%^[7]。由此可见,PEI 的疗效与结节囊性成分的比例有关。此外,结节初始体积及血流亦可影响 PEI 疗效。Suh 等^[8]的研究表明,初始体积大于 20 ml、超声血流评分大于 1 级的结节,在 PEI 治疗后更容易复发。

1.1.2 功能性结节 现有的研究已表明,PEI 对自主功能性结节和毒性结节性甲状腺肿具有一定的疗效。据报道,对体积小于 30 ml 的孤立性自主功能性甲状腺结节 PEI 疗效最好,而对于体积大于 40 ml 的甲状腺功能亢进结节的效果同样很好^[1]。但也有学者总结相关文献后认为,PEI 治疗后甲亢持续或复发、结节再生长情况较为常见^[9]。因此,目前多不推荐 PEI 用于治疗此类结节。

1.2 与热消融比较或联合治疗 近年来,超声引导下热消融技术快速发展,主要包括激光消融(LTA)、RFA、微波消融(MWA)和高强度聚焦超声(HIFU)。国内外已有多项研究证实,热消融对于良性甲状腺结节具有良好的治疗效果。笔者的研究表明,对良性甲状腺结节进行 MWA 治疗,术后 12 个月时 VRR 中位数为 86.67%,有效率达 100.0%^[10]。2020 年欧洲甲状腺学会(ETA)发布的良性甲状腺结节热消融临床实践指南推荐,LTA 和 RFA 作为良性结节热消融的一线选择,但考虑到成本、复杂程度,对纯囊性结节和囊性为主结节首选 PEI^[11]。

目前,有少数研究比较了热消融与 PEI 治疗甲状腺结节的疗效。一项评估不同消融技术疗效和安全性的荟萃分析显示,大多数热消融术(包括 RFA、LTA 和 HIFU)均可显著缩小良性甲状腺结节体积,但对于囊性甲状腺结节,PEI 的疗效最佳^[12]。另一项荟萃分析比较了 PEI 与其他非手术疗法对囊性甲状腺结节的疗效,结果发现 PEI 可获得更高的 VRR,而治疗有效率并不高于其他疗法^[13]。Baek 等^[14]比较 RFA 和 PEI 对囊性为主结节的疗效后发现,两种方法的 VRR 无明显差异,但 PEI 治疗花费少。

最近有研究发现,PEI 联合热消融可提高甲状腺结节的效率(表 1)。我国一项研究发现,RFA 联合 PEI 可显著提高良性实性甲状腺结节的 VRR,并显著改善压迫症状和外观不适^[15]。同时,PEI 联合 MWA 治疗囊性为主结节可明显缩短手术时间,并降低复发率^[16]。意大利学者报道了 PEI 联合 LTA 治疗 1 例 100 ml 囊性为主结节,最终囊性成分完全消失,结节体积缩小至 17 ml^[17]。此外,也有研究比较 HIFU 联合 PEI 与单独 HIFU,结果表明联合治疗的疗效明显优于单独治疗^[18]。

表 1 PEI 联合热消融的临床研究总结

作者	发表时间	受试对象	研究方法	治疗方法	随访时间	效果	不良反应
朱亚琼等 ^[15]	2020 年	98 例良性实性结节患者,随机分为 PEI+RFA 组和 RFA 组,每组 49 例	随机对照研究	PEI+RFA 组在超声引导下,将消融针插入目标结节的实性部分,在多个部位注射少量无水乙醇(每点注射 0.2 ml),直到无水乙醇固化结节内组织产生的高回声覆盖结节大部分区域,等待 1~2 min,大部分高回声褪去后,行 RFA。RFA 组仅行 RFA	12 个月	PEI+RFA 组平均 RFA 时间、消融能量和消融功率均显著低于 RFA 组,两组间 VRR 无明显差异	两组治疗过程中无明显不适,各组仅有 3 例患者出现轻至中度疼痛,术后未出现严重并发症
Su 等 ^[16]	2021 年	201 例患者,205 个囊性或囊性为主(囊性部分>50%)结节,存在压迫症状	回顾性研究	超声引导,吸净囊液后,生理盐水反复冲洗,根据患者耐受性,99.9%无水乙醇再次反复冲洗,注射器内液体无色清洁时停止。冲洗后,滞留 1~2 ml 无水乙醇在结节中,之后行 MWA	(13.30±9.25)个月	205 个结节中有 200 个(97.6%)体积显著减小。仅 5 个(2.4%)结节复发。甲状腺结节体积从基线时的(17.40±3.21) ml 降至 12 个月时的(1.17±0.37) ml	10 例患者(4.8%)经历了暂时的声音嘶哑,但在 3 个月内自行恢复
Negro 等 ^[17]	2018 年	1 例 59 岁女性患者,结节体积 100 ml,囊性为主结节,拒绝手术,存在压迫症状	病例报道	PEI 引流囊性液体 6 次,此后接受 LTA 治疗	6 个月	术后 6 个月体积缩小至 17 ml,较基线时缩小了 82%	未报道
Lang 等 ^[18]	2021 年	181 例(55.2%)患者单独接受 HIFU,而 147 例(44.8%)患者同时接受 HIFU+PEI,实性或实性为主结节	回顾性研究	超声引导,HIFU 组先经峡部入路将 2 ml 95%无水乙醇注射到目标结节中,后行 HIFU。HIFU 组仅行 HIFU	6 个月	HIFU+PEI 组术后 3 个月、6 个月的 VRR 明显高于 HIFU 组,且显著缩短治疗时间	HIFU+PEI 组术中及术后 2 h 疼痛评分显著低于 HIFU 组,与治疗相关的声带麻痹、皮肤灼伤、恶心或呕吐的发生率在两组间无显著差异

注:PEI:经皮无水乙醇注射;RFA:射频消融;MWA:微波消融;LTA:激光消融;HIFU:高强度聚焦超声;VRR:体积缩小率

2 甲状腺癌

2.1 低危甲状腺微小乳头状癌 甲状腺癌是近年来发病率上升最快的恶性肿瘤之一,主要是分化型甲状腺癌,其中绝大部分为甲状腺微小乳头状癌(PTMC)。手术是治疗 PTMC 的传统治疗方法,积极观察和热消融也被推荐用于低危 PTMC,鲜有 PEI 治疗 PTMC 的报道。Hay 等^[19]在 2010—2017 年间对 15 例低危 PTMC 患者行 PEI 治疗后发现,所有肿瘤体积均缩小,超声多普勒血流信号消失。完全消融需要多达 5 次的 PEI 治疗,尽管未出现重大并发症,但局部疼痛和不良反应可能会频繁发生。笔者对 73 例低危 PTMC 患者行 MWA 治疗,结果发现,术后 1 年 VRR 中位数为 80.28%,35.29%患者消融灶完全消失^[20]。因此,相比 PEI,热消融更适用于低危 PTMC 的治疗。

2.2 复发性甲状腺癌 复发性甲状腺癌再次手术的并发症风险很高。2018 年,KSThR 发布的 PEI 共识声明推荐,对于手术风险高或拒绝反复手术及 RFA 的患者,PEI 是局部复发性甲状腺癌的替代治疗选择^[1]。已有研究显示,PEI 治疗后肿瘤体积平均减少 37.5%~96.0%,31%~65%的患者病灶完全消失;治疗成功率为 70.8%~98.0%^[21]。一项荟萃分析表明,RFA 和 PEI 都是治疗复发性甲状腺癌的有效方法,在 83.3%的研究中 RFA 治疗的平均次数

小于 1.3 次,而在 75%的研究中 PEI 的治疗次数大于 2 次^[22]。一项回顾性研究发现,PEI 治疗复发性分化型甲状腺癌,有 23%(5 例)患者出现局部进展,与 RFA 相比复发率更高^[23]。因此,考虑到更少的治疗次数、更低的复发风险,RFA 较 PEI 更适合治疗复发性甲状腺癌。

3 总结

在近十年的各类甲状腺结节诊治指南中,PEI 被多次推荐用于甲状腺结节的治疗。相较于既往技术,现有的 PEI 技术已在不断进步。PEI 目前已成为复发性甲状腺囊肿的首选治疗方式,低剂量乙醇注射亦可获得良好的疗效,乙醇抽吸法也可明显减轻颈部疼痛,与热消融联合治疗能提高疗效。但目前不推荐将其用于功能性结节的治疗。此外,由于 PEI 治疗低危 PTMC 和复发性甲状腺癌的次数更多,并发症风险更大,而且复发性甲状腺癌的复发率更高。此时,相比而言,如患者无法或拒绝手术治疗时,更应优先考虑热消融。

总之,PEI 作为甲状腺结节非手术治疗的传统治疗方法,操作方便、价格低廉、并发症发生率低,可以节省治疗费用,并提高治疗满意度,尤其适用于囊性或囊性为主的良性甲状腺结节。该方法在甲状腺结节的治疗选择上仍有一席之地,值得被重视和推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hahn SY, Shin JH, Na DG, et al. Ethanol ablation of the thyroid nodules; 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology [J]. Korean J Radiol, 2019, 20 (4): 609-620. DOI:10.3348/kjr.2018.0696.
- [2] Park HS, Yim Y, Baek JH, et al. Ethanol ablation as a treatment strategy for benign cystic thyroid nodules; a comparison of the ethanol retention and aspiration techniques [J]. Ultrasonography, 2019, 38(2): 166-171. DOI:10.14366/usg.18033.
- [3] Cho W, Sim JS, Jung SL. Ultrasound-guided ethanol ablation for cystic thyroid nodules; effectiveness of small amounts of ethanol in a single session [J]. Ultrasonography, 2021, 40 (3): 417-427. DOI:10.14366/usg.20170.
- [4] Yim Y, Baek JH, Chung SR, et al. Recurrence and additional treatment of cystic thyroid nodules after ethanol ablation; validation of three proposed criteria [J]. Ultrasonography, 2021, 40 (3): 378-386. DOI:10.14366/usg.20039.
- [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. DOI:10.4103/2230-8210.139229.
- [6] Kim JH, Baek JH, Lim HK, et al; Guideline Committee for the Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline; Korean Society of Thyroid Radiology [J]. Korean J Radiol, 2018, 19(4): 632-655. DOI:10.3348/kjr.2018.19.4.632.
- [7] Deandrea M, Trimboli P, Creanza A, et al. Long-term follow-up of cystic thyroid nodules treated with percutaneous ethanol injection (PEI) using two different approaches [J]. Eur J Endocrinol, 2020, 183(5): 489-495. DOI:10.1530/EJE-20-0213.
- [8] Suh CH, Baek JH, Ha EJ, 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. DOI:10.1016/j.crad.2014.09.008.
- [9] Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM, et al. Clinical review; nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (10): 3949-3957. DOI:10.1210/jc.2013-1806.
- [10] 陈莱, 徐书杭, 许洋, 等. 经皮微波消融治疗良性无功能甲状腺结节疗效和超声形态分析 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39 (5): 294-297, 301. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.002.
- [11] Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, et al. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules [J]. Eur Thyroid J, 2020, 9(4): 172-185. DOI:10.1159/000508484.
- [12] He L, Zhao W, Xia Z, et al. Comparative efficacy of different ultrasound-guided ablation for the treatment of benign thyroid nodules; systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2021, 16 (1): e0243864. DOI:10.1371/journal.pone.0243864.
- [13] Yang CC, Hsu Y, Liou JY. Efficacy of ethanol ablation for benign thyroid cysts and predominantly cystic nodules; a systematic review and meta-analysis [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2021, 36 (1): 81-95. DOI:10.3803/EnM.2020.833.
- [14] Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, et al. Radiofrequency versus ethanol ablation for treating predominantly cystic thyroid nodules; a randomized clinical trial [J]. Korean J Radiol, 2015, 16 (6): 1332-1340. DOI:10.3348/kjr.2015.16.6.1332.
- [15] 朱亚琼, 金壮, 张颖, 等. 无水乙醇提高甲状腺良性实性结节射频消融治疗效率的前瞻性随机对照研究 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42 (3): 331-337. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.11512.
- [16] Su C, Liu YJ, Qian LX. Modified percutaneous ethanol injection method combined with microwave ablation for the treatment of symptomatic, predominantly cystic, benign thyroid nodules; a retrospective study of 201 cases [J]. Int J Hyperthermia, 2021, 38 (1): 995-1001. DOI:10.1080/02656736.2021.1924407.
- [17] Negro R, Greco G. Percutaneous ethanol injection in combination with laser ablation for a 100 ml partially cystic thyroid nodule [J]. Case Rep Endocrinol, 2018, 2018: 8046378. DOI:10.1155/2018/8046378.
- [18] Lang BHH, Woo YC, Chiu KW. Combining high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation with percutaneous ethanol injection (PEI) in the treatment of benign thyroid nodules [J]. Eur Radiol, 2021, 31(4): 2384-2391. DOI:10.1007/s00330-020-07317-3.
- [19] Hay ID, Lee RA, Kaggal S, et al. Long-term results of treating with ethanol ablation 15 adult patients with cT1aN0 papillary thyroid microcarcinoma [J]. J Endocr Soc, 2020, 4 (11): bvaa135. DOI:10.1210/jendso/bvaa135.
- [20] Lu C, Li X, Chu X, et al. Clinical effects of microwave ablation in the treatment of low-risk papillary thyroid microcarcinomas and related histopathological changes [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 751213. DOI:10.3389/fendo.2021.751213.
- [21] Jeong SY, Baek JH, Choi YJ, et al. Ethanol and thermal ablation for malignant thyroid tumours [J]. Int J Hyperthermia, 2017, 33 (8): 938-945. DOI:10.1080/02656736.2017.1361048.
- [22] Suh CH, Baek JH, Choi YJ, et al. Efficacy and safety of radiofrequency and ethanol ablation for treating locally recurrent thyroid cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. Thyroid, 2016, 26(3): 420-428. DOI:10.1089/thy.2015.0545.
- [23] Guenette JP, Monchik JM, Dupuy DE. Image-guided ablation of postsurgical locoregional recurrence of biopsy-proven well-differentiated thyroid carcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24 (5): 672-679. DOI:10.1016/j.jvir.2013.02.001.

(收稿日期: 2021-09-26)