

射频消融术与外科手术治疗甲状腺乳头状微小癌的临床价值对比

王雪瑞¹, 丰乃奇¹, 孙晓峰¹, 杨秀峰^{2a}, 徐霞^{2b}, 王淑敏^{2b,3}

作者单位:¹鄂尔多斯市东胜区人民医院超声科, 内蒙古自治区 鄂尔多斯017000;

²鄂尔多斯市中心医院,^a普外科,^b超声科, 内蒙古自治区 鄂尔多斯017000;

³北京大学第三医院超声科, 北京 100191

通信作者: 丰乃奇, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为超声介入, E-mail: 939285869@qq.com

基金项目: 国家重点研发计划数字诊疗装备研发重点专项(2016YFC0104700)

摘要: 目的 对比超声引导下射频消融(RFA)与外科手术治疗甲状腺乳头状微小癌(PTMC)的疗效以及并发症。**方法** 选择2012年1月至2017年10月鄂尔多斯东胜区人民医院及鄂尔多斯市中心医院收治的PTMC 171例, 分为射频消融组84例, 外科手术组87例。观察两组的手术时间、术中出血量、住院时间、术后24 h血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、术后7 d、术后30 d甲状腺相关激素变化以及并发症情况。**结果** 外科手术组的手术时间、术中出血量、住院时间明显高于射频消融组, CRP、IL-6、TNF- α 水平明显高于射频消融组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。外科手术组术后游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)(2.77 ± 0.69) pmol/L、游离甲状腺素(FT4)水平(9.39 ± 2.16) pmol/L低于RFA组[FT3: (4.22 ± 0.35) pmol/L, FT4: (12.74 ± 2.37) pmol/L, 促甲状腺激素(TSH)水平(18.56 ± 2.42) mIU/L]高于射频消融组(1.03 ± 1.44) mIU/L, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。交互作用显示FT3、FT4、TSH术后7 d和30 d的变化与治疗方案存在交互作用(均 $P < 0.05$)。射频消融组术后并发症发生率(2.4%)明显低于外科手术组(25.3%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与外科手术治疗相比, RFA治疗PTMC对机体创伤较小, 能有效缩短病人住院时间。

关键词: 甲状腺肿瘤; 导管消融术; 甲状腺切除术; 甲状腺原氨酸类; 甲状腺素; 住院时间; 治疗结果

Comparison of clinical value of radiofrequency ablation and surgical treatment for papillary thyroid carcinoma

WANG Xuerui¹, FENG Naiqi¹, SUN Xiaofeng¹, YANG Xiufeng^{2a}, XU Xia^{2b}, WANG Shumin^{2b,3}

Author Affiliations: ¹Department of Ultrasound, Dongsheng People's Hospital, Erdos, Inner mongolia autonomous region 017000, China; ^{2a}Department of General Surgery, ^{2b}Department of Ultrasound, Ordos Central Hospital, Erdos, Inner mongolia autonomous region 017000, China; ³Department of Ultrasound, Peiking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Abstract: Objective To compare the efficacy and complications of ultrasound-guided radiofrequency ablation (RFA) with surgical resection for thyroid papillary microcarcinoma (PTMC). **Methods** A total of 171 patients with PTMC who admitted to Dongsheng People's Hospital and Ordos Central Hospital from January 2012 to October 2017 were selected and assigned into two groups, including 84 patients in the RFA group and 87 patients in the surgery group. The operation time, intraoperative blood loss, hospital stay, 24 h postoperative serum C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and changes in thyroid-related hormones and complications at 7 and 30 days after surgery were observed. **Results** The operation time, intraoperative blood loss and hospitalization time in the surgery group were significantly higher than those in the RFA group. The levels of CRP, IL-6 and TNF- α were significantly higher than those in the RFA group ($P < 0.05$). The levels of free Triiodothyronine (FT3) (2.77 ± 0.69) pmol/L and free Thyroxine (FT4) (9.39 ± 2.16) pmol/L in the surgery group were lower than those in the RFA group [FT3 (4.22 ± 0.35) pmol/L, FT4 (12.74 ± 2.37) pmol/L, and the level of thyroid stimulating hormone (TSH) (18.56 ± 2.42) mIU/L was higher than that in the RFA group (1.03 ± 1.44) mIU/L ($P < 0.05$). The interaction showed that there was an interaction between the treatment protocols and the changes of FT3, FT4 and TSH at 7d and 30d after treatment ($P < 0.05$). The incidence of postoperative complications in the RFA group (2.4%) was significantly lower than that in the surgical group (25.3%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with surgery, RFA treatment of PTMC has less trauma to the body and can effectively shorten the length of hospital stay.

Key words: Thyroid neoplasms; Catheter ablation; Thyroidectomy; Thyronines; Thyroxine; Length of stay; Treatment outcome

随着甲状腺超声检查的普及和超声引导下细针穿刺的广泛应用,甲状腺乳头状微小癌(Papillary Thyroid Microcarcinoma, PTMC)的检出率呈上升趋势^[1-2]。甲状腺切除术作为PTMC的标准治疗方式,在治疗疾病的同时易损伤甲状旁腺和喉返神经等邻近重要结构、从而导致术后声音嘶哑等并发症,对病人造成较大伤害^[3-4]。超声引导下射频消融术(Radio Frequency Ablation, RFA)具有损伤小、治疗时间短、疗效确切、对周围结构及病人美观影响小、消融后恢复快、无须终身服药等优点,主要用于甲状腺良性结节的治疗^[5]。近期研究表明,超声引导下RFA对PTMC病人也具有较好的疗效^[6-7],但针对其临床价值目前尚无定论。本研究通过对比超声引导下RFA与外科手术在PTMC治疗中的疗效及并发症,分析RFA治疗PTMC的临床价值,以期找到在保证治疗效果前提下创伤更小的治疗方法,在治疗疾病的同时减轻病人痛苦。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2017年10月于鄂尔多斯东胜区人民医院及鄂尔多斯市中心医院经超声引导下细针穿刺活检(FNAB)确诊为甲状腺乳头状癌且结节最大径 ≤ 1.0 cm的病人171例。纳入标准:(1)FNAB证实为PTMC;(2)对侧叶甲状腺未见明显异常,无颈部淋巴结肿大或转移淋巴结;(3)肿瘤没有贴近包膜(距离 > 2.0 mm);(4)超声显像进针路径清晰。排除标准:(1)肿瘤内存在粗大钙化灶;(2)肿瘤对侧声带功能不正常;(3)合并严重心、肺等疾病。共纳入研究171例,根据病人病情以及病人意愿选择RFA或者外科手术并分为两组,其中射频消融组84例,外科手术组87例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,并由病人或近亲属签署知情同意书。

1.2 仪器 选择PHILIPS EPIQ7超声诊断仪,线阵探头(频率12 MHz),以及HITACHI 图腾超声诊断仪,线阵探头(频率13 MHz),用于超声引导。选择韩国STAR med射频治疗仪,频率50~60 Hz,实用功率25~40 W(可调),射频消融针型号:REF 18-07s10f,进行射频消融。

1.3 治疗方法 外科手术组:取胸骨上窝上方2 cm处,作长约5 cm横行切口,行病侧甲状腺乳头状微小癌根治术(病侧甲状腺及峡部切除+病侧VI区淋巴结清扫术),术后负压引流。

射频消融组:病人仰卧位,垫高肩部头后仰暴露颈部,消毒后2%利多卡因局部麻醉。尖刀于麻醉区点破皮2~3 mm,后根据病灶位置在超声引导

下选择进针位置。将射频电极准确定位至结节内部(临近重要组织者可根据肿瘤位置将生理盐水或生理盐水与2%利多卡因混合物注入甲状腺包膜周围形成“液体隔离带”)启动射频仪消融。消融过程中超声实时观察气化区变化及其覆盖范围,当气化区完全覆盖且超过病灶边缘时,结束消融。术后超声造影,确定消融是否彻底。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用独立样本 t 检验。计数资料用例数或百分率表示,两组间比较用 χ^2 检验。在术前、术后7 d、术后30 d,利用重复测量方差分析比较两组激素水平[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人一般情况比较 本研究纳入病人171例,其中外科手术组87例,射频消融组84例。两组病人一般情况,包括年龄、性别比例、结节最大直径等均差异无统计学意义($P > 0.05$),两组间具有可比性。

表1 甲状腺乳头状癌171例一般临床资料比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例		结节最大径/ (mm, $\bar{x} \pm s$)
			男	女	
外科手术组	87	46.2 $\pm$ 11.5	27	60	8.73 $\pm$ 1.44
射频消融组	84	45.8 $\pm$ 10.2	26	58	8.87 $\pm$ 1.32
$t(\chi^2)$ 值		0.240	(0.000)		0.662
P 值		0.810	0.990		0.509

2.2 两组临床指标的比较 外科手术组的血清学指标、手术时间、术中出血量、住院时间均明显高于射频消融组(均 $P < 0.05$),见表2。

表2 甲状腺乳头状癌171例临床指标对比/ $\bar{x} \pm s$

指标	外科手术组	射频消融组	t 值	P 值
例数	87	84		
CRP/(mg/L)	13.21 $\pm$ 1.96	0.82 $\pm$ 0.55	55.848	0.000
IL-6/(ng/L)	13.42 $\pm$ 3.69	3.88 $\pm$ 1.33	22.334	0.000
TNF- α /(ng/L)	52.44 $\pm$ 2.37	44.25 $\pm$ 4.38	15.279	0.000
住院时间/d	4.32 $\pm$ 1.03	1.59 $\pm$ 0.77	19.577	0.000
术中出血量/mL	34.21 $\pm$ 5.17	11.02 $\pm$ 1.12	40.206	0.000
手术时间/min	74.25 $\pm$ 13.91	24.02 $\pm$ 4.14	31.763	0.000

注:CRP为C反应蛋白,IL-6为白细胞介素6,TNF- α 为肿瘤坏死因子 α

2.3 两组术前及术后7 d、术后30 d甲状腺激素指标的比较 见表3以及图1~3。根据术前资料分析,射频消融组和外科手术组甲状腺激素水平在术前($P > 0.05$)。重复测量方差分析组内比较

发现:受试者 FT3、FT4 水平在术前至术后呈下降趋势($P < 0.05$);TSH 水平在术前至术后有明显的上升趋势($P < 0.05$)。射频消融组 FT3、FT4 水平均无明显变化($P > 0.05$);术后 TSH 水平呈明显下降趋势($P < 0.05$)。组间比较发现:外科手术组术后 FT3、FT4 水平显著低于射频消融组(均 $P < 0.05$),而术后 TSH 水平显著高于射频消融组(均 $P < 0.05$)。交互作用显示,受试者 FT3、FT4、TSH 术后 7 d 和 30 d 的变化与治疗方案存在交互作用(均 $P < 0.05$)。

表3 甲状腺乳头状癌 171 例术前及术后 7 d、术后 30 d 甲状腺激素指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FT3/(pmol/L)	FT4/(pmol/L)	TSH/(mIU/L)
外科手术组	87			
术前		4.29 ± 0.82	12.39 ± 1.89	2.15 ± 1.62
术后 7 d		3.24 ± 0.77	11.01 ± 2.52	12.98 ± 2.73
术后 30 d		2.77 ± 0.69	9.39 ± 2.16	18.56 ± 2.42
射频消融组	84			
术前		4.31 ± 0.42	12.45 ± 1.33	2.17 ± 1.74
术后 7 d		4.27 ± 0.37	12.93 ± 2.24	1.51 ± 1.07
术后 30 d		4.22 ± 0.35	12.74 ± 2.37	1.03 ± 1.44
时间 F, P 值		8.546, 0.000	9.257, 0.000	67.234, 0.000
组间 F, P 值		6.435, 0.000	8.867, 0.000	55.165, 0.000
交互 F, P 值		45.291, 0.000	31.378, 0.000	75.443, 0.000

注:FT3 为游离三碘甲状腺原氨酸,FT4 为游离甲状腺素,TSH 为促甲状腺激素

2.4 病人出现并发症情况的比较 外科手术组与射频消融组病人在治疗后的恢复过程中有病人出现了不同程度的咽部不适(7/0)、声音嘶哑(2/1)、疼痛(5/0)、甲状旁腺损伤(4/0)、切口感染(2/0)、饮水呛咳(2/1)之类的并发症,并发症发生率分别为 25.3%、2.4%($\chi^2 = 18.586, P = 0.000$),均在 3 个月后恢复正常。

3 讨论

单发 PTMC 恶性程度低,术后五年生存率高,但手术创伤大、病人恢复时间长或需终身服药等较大程度上影响了病人的生活质量^[8-9]。因此,寻找一种

疗效好、安全、微创、更为美观的治疗手段尤为必要。RFA 是在超声引导下将射频消融电极植入靶组织内,通过射频热效应使靶组织发生凝固性坏死,坏死组织经过一段时间会被机体吸收,最终达到治疗的目的,具有创伤小、恢复快、操作简单等优点^[10-11]。本研究对比超声引导下 RFA 与外科手术对 PTMC 的疗效以及对机体创伤的影响,旨在探索超声引导下 RFA 对 PTMC 的临床价值。

已知消融与手术创伤作为均属于外界环境刺激,可引起机体的非感染性应激反应,手术后应激反应的大小与持续时间反映了手术创伤的严重程度^[12-13]。所以手术中更低的创伤可以降低机体的应激反应强度。已知血清内 CRP、IL-6、TNF- α 水平受集体应激状态影响,是组织创伤的敏感标志,其水平高低均可反映机体所受损伤的严重程度^[14-16]。本研究通过测量术后病人体内这三种指标的水平来更确切的反应术后病人机体的应激反应程度。结果显示,外科手术组术后 24 h 的 CRP、IL-6、TNF- α 水平明显高于射频消融组($P < 0.05$)。说明外科手术组病人的应激反应更加强烈,射频消融对病人机体的创伤有明显的减小。同时本研究发现外科手术组的手术时间、术中出血量、住院时间明显高于射频消融组($P < 0.05$),表明射频消融治疗 PTMC 能明显减少对病人的创伤。这是因为超声引导下 RFA 是在超声实时引导下,避开穿刺路径里的大血管等重要脏器,将射频消融电极快速、准确地植入甲状腺肿瘤病灶内进行消融治疗。其具有操作简单、时间短、术中出血少、创伤应急反应小的优点^[17]。可促使病人早日恢复健康,缩短病人的住院时间,提高了病人的生活质量。

既往研究表明,甲状腺腺叶切除术可显著影响病人术后甲状腺激素水平,为探索 RFA 在甲状腺激素水平影响上与外科手术的差异,本研究分别测量了射频消融组与外科手术组病人术前、术后 7 d、术后 30 d 的甲状腺激素水平,对各个病人的甲状腺功

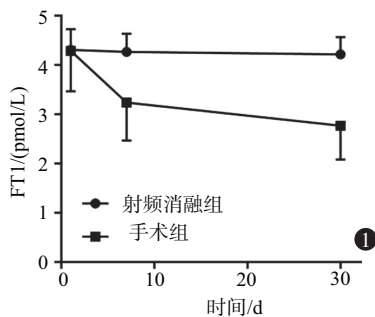


图1 甲状腺乳头状癌 171 例治疗前、治疗后 7 d、30 d FT3 水平趋势

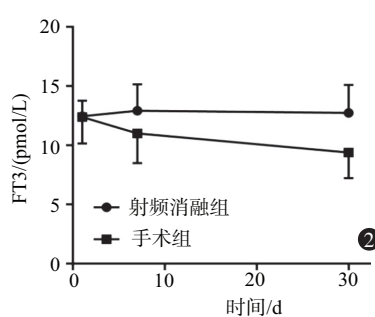


图2 甲状腺乳头状癌 171 例治疗前、治疗后 7 d、30 d FT4 水平趋势

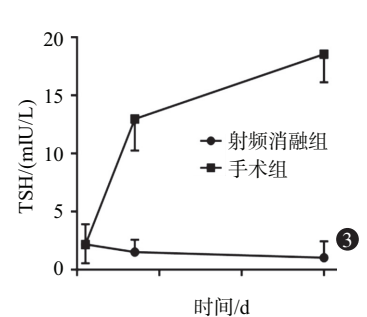


图3 甲状腺乳头状癌 171 例治疗前、治疗后 7 d、30 d TSH 水平趋势

能进行动态监测,以更好地反映出病人甲状腺功能在术后的动态变化过程。重复测量方差分析结果表明,外科手术组术后FT3、FT4水平有大幅度的降低,TSH则有明显的升高,考虑由于外科手术切除了部分甲状腺组织,让病人失去了部分内源性甲状腺功能,病人表现出较为明显的甲状腺功能减低的表现。射频消融组术后TSH水平略有降低,但变化并不明显,且术后长时间并无明显的升高,说明RFA相比外科手术能够更好地保护正常甲状腺组织,这与Kim等^[18]的研究相似。值得注意的是,射频消融组病人在术后7 d、术后30 d的FT3、FT4水平较外科手术组相比并无明显的变化,这表明RFA对病人甲状腺的损伤相对较小,术后病人甲状腺功能尚可保持一定的水平,并未发生较明显的甲状腺功能减低。而术后甲状腺功能能够维持较为平稳,意味着病人可以避免长期服用甲状腺激素类药物,提高生活质量。

研究中观察了两组病人术后并发症的发生情况。结果显示在84例接受射频消融治疗的病人,有2例病人发生了术后并发症,并发症总发生率为2.4%,而外科手术组的并发症总发生率为25.3%,提示RFA可在一定程度上降低病人术后并发症的发生率。其可能原因是,射频消融过程中通过“液体隔离带”等方法对临近组织进行保护,相较于外科手术可有效减少对其他重要组织结构的损伤。

综上所述,RFA治疗PTMC对机体创伤应激反应小,安全性较高,能有效缩短病人住院时间,提高病人的生活质量。且RFA对病人甲状腺腺体的损伤较小,病人术后甲状腺功能未受到明显影响,故RFA治疗PTMC具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] ITO Y, ODA H, MIYAUCHI A. Insights and clinical questions about the active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinomas [J]. *Endocrine Journal*, 2016, 63(4): 323-328.
- [2] 陈婧, 张亚芬, 林祥芳, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及甲状腺球蛋白抗体水平与甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的相关性分析[J]. *安徽医药*, 2019, 23(1): 22-25.
- [3] ITO Y, MIYAUCHI A, ODA H, et al. Revisiting Low-Risk Thyroid Papillary Microcarcinomas Resected Without Observation: Was Immediate Surgery Necessary? [J]. *World Journal of Surgery*, 2016, 40(3): 523-528.
- [4] 刘洋, 王平, 王勇, 等. 内镜与开放手术治疗cN0期甲状腺乳头状癌对比分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(5): 397-399.
- [5] LEE GM, YOU JY, KIM HY, et al. Successful radiofrequency ablation strategies for benign thyroid nodules [J]. *Endocrine*, 2019, 64(2): 316-321.
- [6] NISHIGAKI Y, TOMITA E, HAYASHI H, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in the caudate lobe of the liver [J]. *Hepatology Research*, 2013, 43(5): 467-474.
- [7] JEONG SY, BAEK JH, CHOI YJ, et al. Radiofrequency ablation of primary thyroid carcinoma: efficacy according to the types of thyroid carcinoma [J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(5): 611-616.
- [8] MAZZAFERRI EL. Managing thyroid microcarcinomas [J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(1): 1-14.
- [9] MORRIS LG, SIKORA AG, TOSTESON TD, et al. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care [J]. *Thyroid*, 2013, 23(7): 885-891.
- [10] HA EJ, BAEK JH, LEE JH, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules does not affect thyroid function in patients with previous lobectomy [J]. *Thyroid*, 2013, 23(3): 289-293.
- [11] HAMIDI O, CALLSTROM MR, LEE RA, et al. Outcomes of radiofrequency ablation therapy for large benign thyroid nodules: a mayo clinic case series [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(8): 1018-1025.
- [12] QIN M, ZOU F, ZHENG M, et al. Systemic stress responses after laparoendoscopic single-site hepatectomy: a perspective controlled study [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(116): 1204-1207.
- [13] 郭卫红, 刘曙艳. 微波消融与手术切除治疗甲状腺良性结节疗效和机体应激反应程度的比较[J]. *安徽医药*, 2019, 23(1): 10-14.
- [14] KWAIJTAAL M, VAN DR, BÄR FW, et al. Inflammatory markers predict late cardiac events in patients who are exhausted after percutaneous coronary intervention [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 182(2): 341-348.
- [15] DUVIS HE, VOGELZANGS N, KUPPER N, et al. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the netherlands study of depression and anxiety (NESDA) [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(9): 1573-1585.
- [16] KEMIK O, KEMIK AS, BEGENIK H, et al. The relationship among acute-phase response proteins, cytokines, and hormones in various gastrointestinal cancer types patients with cachectic [J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2012, 31(2): 117-125.
- [17] HA EJ, BAEK JH, LEE JH. The efficacy and complications of radiofrequency ablation of thyroid nodules. [J]. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes & Obesity*, 2011, 18(5): 310-314.
- [18] KIM JH, BAEK JH, JIN YS, et al. Radiofrequency ablation of low-risk small papillary thyroid carcinoma: preliminary results for patients ineligible for surgery [J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2017, 33(2): 212-219.

(收稿日期: 2019-05-31, 修回日期: 2019-06-24)