

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.12.1343

· 论 著 ·

甲状腺结节微波消融治疗后液化性坏死原因分析及处理

闫磊^{1,2△}, 章建全^{1,3△*}, 陈红琼³, 吴震中¹

1. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院超声诊疗科, 上海 200003

2. 解放军 100 医院超声科, 苏州 215007

3. 上海国际医学中心, 上海 201318

[摘要] 目的 探讨甲状腺结节微波消融治疗后消融区出现液化性坏死的可能原因及合适的处理方法。

方法 对 2008 年 1 月至 2017 年 12 月接受微波消融治疗的 3 480 枚甲状腺结节进行随访, 回顾性分析术后消融区液化性坏死患者的临床资料及处理方法与结果。**结果** 3 480 枚甲状腺结节中, 18 枚(0.52%)微波消融术后消融区出现液化性坏死。18 枚(100.00%)甲状腺结节术前最大长径均 ≥ 2.5 cm, 位置均紧邻甲状腺包膜, 术中均采用热阻断血流法, 液化性坏死发生后外周血白细胞计数及比例均在正常范围。18 例术后消融区发生液化性坏死的患者均临床痊愈, 其中 2 例口服抗炎药即自行消散, 消融区局部未作处理; 10 例行手术切开清除消融区液化性坏死物, 14~26 d 后切口愈合(2 例颈部皮肤形成明显瘢痕); 6 例行超声引导下扩开消融针穿刺窦道引流, 10~20 d 后液化坏死物消散, 皮下窦道愈合, 颈部均无瘢痕形成。16 例患者行液化坏死物标本细菌培养, 培养结果均为阴性。**结论** 微波消融治疗甲状腺结节术后消融区凝固性坏死组织液化是一种无菌性过程, 可能与结节体积大、位置贴近包膜、热阻断血流有关, “液化与吸收不平衡”假说或许为探索其潜在机制提供线索; 超声引导下扩开穿刺窦道可成功引流坏死物并避免颈部皮肤形成瘢痕。

[关键词] 甲状腺结节; 微波消融术; 并发症; 液化性坏死; 液化与吸收不平衡

[中图分类号] R 736.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)12-1343-05

Cause analysis and management of liquefactive necrosis of thyroid nodules after microwave ablation

YAN Lei^{1,2△}, ZHANG Jian-quan^{1,3△*}, CHEN Hong-qiong³, WU Zhen-zhong¹

1. Department of Ultrasound, Changzheng Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

2. Department of Ultrasound, No. 100 Hospital of PLA, Suzhou 215007, Jiangsu, China

3. Shanghai International Medical Center, Shanghai 201318, China

[Abstract] Objective To explore the possible causes and the appropriate management of liquefactive necrosis in ablative area after microwave ablation for thyroid nodules. **Methods** A total of 3 480 thyroid nodules treated with microwave ablation between Jan. 2008 and Dec. 2017 were followed up. The clinical data, treatment methods and outcomes of the patients with liquefactive necrosis in ablative area were analyzed retrospectively. **Results** Of the 3 480 thyroid nodules, 18 (0.52%) had liquefactive necrosis in ablative area after microwave ablation. The maximum diameters of the 18 (100.00%) thyroid nodules were all greater than or equal to 2.5 cm before microwave ablation, the locations were all closely adjacent to the thyroid capsule, blood flows surrounding the nodules were all blocked by microwave energy during ablative operation, and the counts and proportions of white blood cell in the peripheral blood were all normal after the occurrence of liquefaction. Eighteen patients with liquefactive necrosis in ablative area were all clinically cured. In 2 cases among them, the necrosis dissipated spontaneously after orally taking anti-inflammatory drugs without local treatment for the ablation area. Ten patients underwent surgical incision to remove the liquefactive necrotic substance in the ablation area, and the incision healed on 14-26 days; and 2 cases in them had obvious scar formation on the neck skin. Six patients underwent ultrasound-guided drainage to remove the necrosis, the subcutaneous sinus tract healed on 10-20 days, and all had no neck scar formation. Bacterial culture of liquefactive material was performed in 16 patients, and the results were all negative. **Conclusion** The liquefaction of coagulated necrotic tissue in the ablative area of thyroid nodules after microwave ablation is a sterile process,

[收稿日期] 2018-07-02 **[接受日期]** 2018-08-24

[基金项目] 国家自然科学基金(81171436). Supported by National Natural Science Foundation of China (81171436).

[作者简介] 闫磊, 硕士, 主治医师. E-mail: chaosheng2@126.com; 章建全, 博士, 主任医师, 硕士生导师.

[△]共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81886051, E-mail: wintersnow9090@sina.com

and may be related to the large size of nodules, the close location of nodules to the capsule and the thermal blockade of blood flow. The “liquefaction and absorption disequilibrium” hypothesis may provide clues for exploring its potential mechanism. Ultrasound-guided drainage by dilating the subcutaneous sinus can successfully remove the necrotic materials and avoid scarring of neck skin.

[Key words] thyroid nodule; microwave ablation; complications; liquefactive necrosis; liquefaction and absorption disequilibrium

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(12): 1343-1347]

随着肿瘤微创消融技术不断成熟,甲状腺结节的热消融治疗越来越多地应用于临床^[1-3]。超声引导下经皮微波消融是较常用的甲状腺结节热消融方法,具有定位精准、疗效确定、升温迅速、消融范围大、创伤轻微、无瘢痕、保护甲状腺功能等优点^[4-11],较外科开放性手术更易被医患双方接受。但少数病例在甲状腺结节微波消融术后会出现局部皮肤红肿、消融区液化,甚至向皮肤破溃的现象,进而影响疗效,也给患者带来痛苦。本研究通过回顾性分析接受微波消融术后消融区出现液化性坏死的18例患者18枚甲状腺结节的临床资料,以寻找消融区发生液化性坏死的原因及合适的处理方法。

1 资料和方法

1.1 一般资料 对2008年1月至2017年12月在海军军医大学(第二军医大学)长征医院及上海国际医学中心接受甲状腺结节微波消融治疗的2 857例患者(共3 480枚结节)进行随访,其中男1 012例、女1 845例,年龄为15~62岁,中位年龄为43岁。微波消融病例选择标准:(1)良性结节,如颈部明显隆凸表现、颈部压迫感明显、高功能腺瘤;(2)恶性结节,如局限在甲状腺包膜内的分化型甲状腺癌。本研究通过海军军医大学(第二军医大学)长征医院和上海国际医学中心伦理委员会审批。

1.2 消融方法及热阻断血流法 超声仪采用日本日立 HI VISION Preirus 型彩色多普勒超声仪,探头频率为7~14 MHz。微波消融仪采用南京维京九洲医疗器械研发中心 MTC-3 型微波消融仪(消融针为 MTC-3CA-III 型)及南京康友医疗科技有限公司 KY-2200 型微波消融仪(消融针为 KY-2450A 型)。常规体位,消毒铺巾,局部麻醉后使用微波针进行多点多平面消融。消融功率为35~45 W。术后超声造影提示消融区灌注均完全消失。当甲状腺结节血供较丰富时,为减少消融过程中的出血采用热阻断血流法^[12](以消融针穿刺至结节滋养血管旁使其凝固)对结节进行消融。对于环绕型血供的结节,根据彩色多普勒超声的显示情况调整消融平面,直至包围结节的血

流信号明显消失。

1.3 观察指标 收集微波消融术后出现甲状腺消融区液化性坏死患者的临床资料,包括术前甲状腺结节的大小、位置、超声表现和病理诊断,微波消融方式(是否采用热阻断血流法),以及微波消融术后发生液化性坏死的临床表现、坏死物物理性状、坏死物病理诊断、细菌培养、液化性坏死区超声表现和处理方法等。微波消融术后消融区液化性坏死的判断标准:甲状腺结节微波消融术后出现颈前区皮肤红肿或破溃,且高频超声检查甲状腺消融区内有液化征象。

2 结果

2.1 微波消融术前甲状腺结节超声表现、病理类型与热消融方式 在微波消融术后,3 480枚甲状腺结节中18枚(0.52%)出现消融区液化性坏死,且病例均为单发结节。其中男12例、女6例,年龄为25~62岁,中位年龄为49岁。18枚甲状腺结节最大长径均 ≥ 2.5 cm,为2.5~3.5 cm,中位数为2.9 cm。18枚(100.00%)结节位置均紧邻甲状腺包膜;12枚(66.67%)声像图表现为实性结节,6枚(33.33%)为实性为主的混合性结节。彩色多普勒超声显示18枚(100.00%)结节周边均见环形血流,且内部血流较丰富,为减少微波消融术中出血采用热阻断血流法进行消融。甲状腺结节穿刺活组织检查病理诊断:恶性结节2枚,均为甲状腺乳头状癌;良性结节16枚,其中甲状腺滤泡性腺瘤12枚、结节性甲状腺肿4枚。

2.2 患者甲状腺结节消融区液化性坏死发生时间与临床表现 11枚甲状腺结节消融区液化性坏死发生于术后14~28 d,4枚发生于术后29~35 d,3枚发生于术后第36天。18枚甲状腺结节消融区液化性坏死的首发症状均为消融区相应颈部体表皮肤红肿变硬,并非消融针穿刺点红肿(图1A),肿胀多继续加重,局部隆起,最后红肿范围扩大直至覆盖穿刺点,其中6例患者颈部皮肤破溃后有黄白色黏稠液体从原皮肤穿刺点流出(图1B);最严重者可形成颈部肿块状隆起,并可见皮肤多处破溃(图1C)。18例患者均无发热等全身症状,血

常规示白细胞计数及比例均在正常范围。



图 1 甲状腺结节微波消融术后发生液化性坏死患者的临床表现

Fig 1 Clinical manifestations of patients with liquefactive necrosis of thyroid nodules after microwave ablation

A: Redness and swelling of the neck skin; B: Neck skin redness and swelling, ruptured, and fluid leaking; C: Neck red, swollen and partially ruptured skin

2.3 液化性坏死区超声表现 超声可见 18 枚甲状腺结节消融区均与消融穿刺针道相连通, 直至皮下, 并且可见消融区无回声和皮肤破溃口之间沿针道走行的不规则或条索状无回声 (图 2A)。8 枚甲状腺结节消融区完全液化, 超声可见消融区

完全被低回声或无回声代替, 与周围组织分界模糊, 无回声区内透声差, 加压探头可见无回声流动 (图 2B); 10 枚甲状腺结节消融区部分液化, 超声可见消融区内 1 处至多处片状无回声区, 边界模糊, 透声差 (图 2C)。

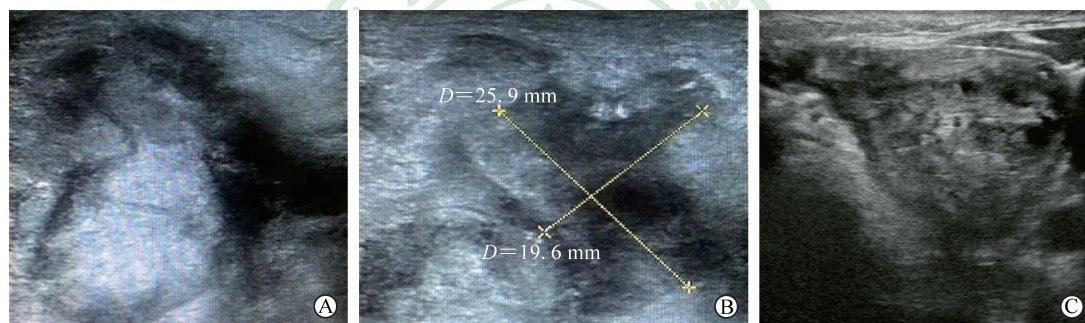


图 2 甲状腺结节微波消融术后液化性坏死区超声表现

Fig 2 Ultrasonic manifestations of liquefactive necrosis of thyroid nodules after microwave ablation

A: Liquefactive necrosis of ablation area collapsed along the needle path; B: The ablation area was completely liquefied; C: The ablation area was partially liquefactive. D: Diameter

2.4 液化性坏死的处理与转归 2 例患者术后消融区液化性坏死经口服抗炎药治疗后自行消散, 局部未作处理 (图 3)。10 例患者行手术切开放置皮片引流, 14~26 d 后切口愈合, 其中 3 例行患侧甲状腺坏死组织清除术和负压引流, 2 例颈部皮肤留下明显瘢痕。6 例采取超声引导下扩开穿刺窦道引流, 任坏死物自然引流或轻压辅助引流, 皮肤破溃处使用安尔碘消毒液擦洗, 用无菌纱布覆盖并每天更换, 10~20 d 愈合, 颈部皮肤均无瘢痕形成。

100.00% (16/16)。10 例手术切开引流患者同时行静脉血细菌培养, 亦均为阴性结果。

2.5 坏死物的病理诊断与细菌培养结果 引流及排出标本于光镜下观察均未见甲状腺滤泡结构, 但可见大量淋巴细胞 (图 4), 病理诊断均为坏死组织。除 2 例自行消散未行细菌培养, 余 16 例标本细菌培养均阴性, 细菌培养阴性率为



图 3 甲状腺结节微波消融术后发生液化性坏死患者的治疗效果

Fig 3 Therapeutic effect of patient with liquefactive necrosis of thyroid nodules after microwave ablation

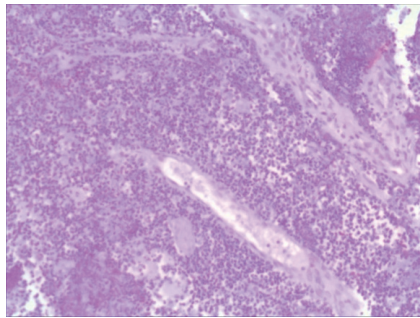


图4 甲状腺结节微波消融术后消融区液化性坏死物标本 H-E 染色结果

Fig 4 H-E staining of liquefactive necrotic material in ablation area of thyroid nodules after microwave ablation
No thyroid follicular structure and colloid were observed under microscope, and a large number of diffusely distributed lymphocytes were observed. Original magnification: $\times 200$

3 讨论

微波消融近年来已迅速发展为临床肿瘤治疗的一种主要模式,较多应用于肝脏、胸部、肾脏、肾上腺等多部位肿瘤的治疗^[13]。本团队于2005年在国内率先将超声引导下经皮微波消融应用于甲状腺结节的非开放性手术治疗,该治疗方法为不愿接受传统外科手术创伤的患者提供了一种全新的选择。外径为1.6 mm左右的微波消融针使得创伤轻微、无瘢痕,全程超声引导和监控下的穿刺、消融、造影确保了治疗的精准性、安全性和有效性。微波于极短时间内产热升温致甲状腺结节组织细胞凝固性失活,之后通过患者机体固有的创伤修复能力,使凝固性坏死组织被逐渐吸收。本团队开展该项技术10余年以来,临床治疗效果良好^[14-17]。液化性坏死是肿瘤微波消融后较少见的变化过程,2008年1月至2017年12月经本团队采用微波消融治疗的3480枚甲状腺结节中仅18枚消融区发生液化性坏死。消融区液化性坏死导致颈部局部红肿疼痛甚至皮肤破溃,成因不明,预防乏术,严重削弱了热消融超微创治疗的实际效果,故需引起重视,加强病因与处理方法的研究。

3.1 微波消融术后细胞与组织的病理变化 微波在生物组织中传播并导致组织与细胞内部生热是微波消融治疗肿瘤的基本机制。迅速而剧烈的升温致细胞快速失活,发生不可逆损伤,继发坏死过程。在坏死的早期阶段如微波消融术后即刻,细胞呈凝固性失活状态,坏死尚未开始,此时细胞形态可无改变;细胞死亡数小时至10 h后逐渐出现核固缩、核碎裂、核溶解、细胞质嗜酸性及间质崩解等坏死的形态学改变。研究发现,活体猪肝脏在微波消融后2~5 d,出现大片细胞坏死,坏死周围组织充血、水肿,炎症细胞浸润逐渐增多;7~10 d坏

死区周围炎症细胞浸润明显增多,以单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞为主;30~45 d坏死区域逐渐缩小,网状纤维及胶原纤维增多,炎症细胞先后消失^[13]。虽然不同细胞的热敏感性不同,但动物实验已证实肺、肾、胰腺、肌肉组织均有上述类似的病理变化过程^[13]。目前尚缺乏人体甲状腺组织微波消融术后动态病理变化的实验支撑,而通过动物实验亦可推测人类甲状腺结节经微波消融后组织细胞同样可能经历迅速失活、坏死、炎症细胞浸润等一系列病理学改变。

3.2 甲状腺结节微波消融术后消融区液化性坏死的可能机制及“液化与吸收失衡”假说 尽管消融区液化物外观类似脓液,但是本组18例患者的外周血白细胞计数及比例均在正常范围,外周血及消融区液化性坏死物的细菌培养均为阴性,提示消融区液化性坏死并非细菌感染所致。细胞和组织坏死较常见的结局是溶解吸收,坏死细胞及周围的中性粒细胞释放水解酶,使坏死组织液化溶解成大分子,再经由静脉或淋巴管运离局部,不能吸收的碎片则由巨噬细胞吞噬清除,进入静脉回流^[18]。理论上甲状腺结节微波消融治疗后消融区坏死组织细胞也同样存在被溶解吸收的结局。溶解液化与吸收吞噬处于速度平衡状态时,消融区坏死组织将逐步被液化并吸收,即液化与吸收平衡。在某些特殊情况下,当坏死组织液化的速度远远大于静脉、淋巴管吸收和巨噬细胞吞噬的速度时,将出现液化与吸收失衡,消融区域出现液体聚集。回顾性分析发现,本组发生消融区液化性坏死的18枚甲状腺结节,其位置均紧邻甲状腺包膜下,甲状腺结节与包膜接触面较大(结节最大径 ≥ 2.5 cm),结节血供丰富且有周边包绕血流、微波消融时对结节周围甚或甲状腺包膜上的粗大血管过度消融,消融区与甲状腺包膜之间缺乏正常腺体组织,从而推测这些共同现象与消融区液化性坏死可能有密切关系。虽然目前尚缺乏确凿证据,然而不难发现紧邻甲状腺包膜且血供丰富的大结节,接触甲状腺包膜范围比较大,为减少结节复发,微波消融时会先阻断血流。虽然阻断血流应以动脉血流为主,但在实际消融操作过程中位于甲状腺包膜上的动脉、静脉难以完全区分,导致包膜处的静脉常被消融,造成静脉损毁较严重,从而使消融区周围静脉回流受阻,影响坏死组织的吸收,支持“液化与吸收失衡”。由于本组病例在微波消融前后均未行相关检测,因此对于微波消融后水解酶集中大量释放的猜测,尚待动物实验模型进一步验证。

3.3 甲状腺结节微波消融术后液化性坏死区的临床处理 本组18例患者的处理方法包括口服抗炎药、外科手术切开引流与坏死组织清创和超声引导下扩开穿刺窦道引流。手术切开引流均为2016年

以前采用的治疗方法, 尽管能够充分引流和彻底清除坏死组织, 但手术切开引流的弊端却也十分明显, 即手术的二次损伤和明显的皮肤瘢痕形成, 这不符合热消融微创治疗的根本目的, 患者对此容易产生抱怨等负面情绪。因此, 本团队仍然倡导超声引导下扩开穿刺窦道引流方法优先, 对于能自然引流者任其自然引流, 自然引流不畅者则通过挤压坏死区促进坏死物排出, 同时辅以抗炎药治疗, 局部同样可以获得愈合, 并且颈部外观皮肤不受影响。患者对这种无需外科手术切开干预的方法依从性更高。

3.4 甲状腺结节微波消融术后消融区液化性坏死的预防尝试 (1) 从“液化与吸收失衡”假说提出的液化性坏死形成机制入手, 重点保护消融区附近的静脉回流。对于周围有正常腺体组织的结节, 消融时应避免过度消融正常腺体, 便于术后消融区坏死组织的吸收可籍正常腺体组织内的淋巴回流而疏解。(2) 正确理解和实施甲状腺结节滋养血管热阻断。对体积较大且紧贴甲状腺前包膜的结节, 消融时应避免过度消融包膜静脉。对血供丰富的甲状腺结节, 热阻断血流时应以彩色多普勒超声及脉冲多普勒超声甄别静脉, 阻断滋养动脉的同时, 尽量避免阻断可识别的静脉, 为消融区的逐步吸收提供较好的静脉回流途径。(3) 预防性口服抗炎镇痛药物, 减轻消融区局部炎症反应程度。患者微波消融术后3个月内须避免过度疲劳, 避免辛辣刺激的食物。(4) 局部皮肤出现红肿但超声检查未见消融区有液化征象时, 局部可采用中药外敷联合口服抗炎药物, 减轻局部炎症反应。

甲状腺结节微波消融治疗后消融区发生液化性坏死并导致颈部皮肤红肿破溃的现象, 虽然临床少见但并不罕见, 其确切的形成机制尚不清楚, “液化与吸收失衡”假说的提出为探索其潜在机制提供了线索。采用超声引导下扩开皮下窦道助其自然引流, 避免外科手术切开引流造成的二次损伤和颈部切口瘢痕形成, 符合患者选择微创消融治疗的初衷。本研究提供的4种甲状腺结节微波消融术后消融区液化性坏死的预防措施有一定效果, 但尚不能杜绝消融区液化性坏死的发生。

参考文献

[1] YANG Y L, CHEN C Z, ZHANG X H. Microwave ablation of benign thyroid nodules[J]. *Future Oncol*, 2014, 10: 1007-1014.

[2] KIM T H, KIM S M, JUNG A L, MOON S K, YANG D H, PARK C M, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation performed by an endocrinologist for benign thyroid nodules[J]. *Int J Thyroidol*, 2015, 8: 183-186.

[3] BAEK J H, LEE J H, VALCAVI R, PACELLA C M, RHIM H, NA D G. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser[J]. *Korean J Radiol*,

2011, 12: 525-540.

[4] KORKUSUZ Y, MADERA O M, KROMEN W, HAPPELA C, AHMAD S, GRÖNERA D, et al. Cooled microwave ablation of thyroid nodules: initial experience[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85: 2127-2132.

[5] YUE W, WANG S, WANG B, XU Q, YU S, YONGLIN Z, et al. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 222 patients[J/OL]. *Eur J Radiol*, 2013, 82: e11-e16. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.07.020.

[6] FENG B, LIANG P, CHENG Z, YU X, YU J, HAN Z, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: experimental and clinical studies[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166: 1031-1037.

[7] YUE W, WANG S, YUA S, WANG B. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of solitary T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: initial experience[J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30: 150-157.

[8] HAPPEL C, KORKUSUZ H, KOCH D A, GRÜNWARD F, KRANERT W T. Combination of ultrasound guided percutaneous microwave ablation and radioiodine therapy in benign thyroid diseases. A suitable method to reduce the ¹³¹I activity and hospitalization time?[J]. *Nuklearmedizin*, 2015, 54: 118-124.

[9] KORKUSUZ Y, KOHLHASE K, GRÖNER D, ERBELDING C, LUBOLDT W, HAPPEL C, et al. Microwave ablation of symptomatic benign thyroid nodules: energy requirement per ml volume reduction[J]. *Rofo*, 2016, 188: 1054-1060.

[10] 汪涛,李志民,陈文龙. 射频消融治疗甲状腺良性结节61例[J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16: 795-798.

[11] 杨映弘,吴晓莉,颜璟,吴艳军,蔺原,岳晓林,等. 超声引导下微波消融治疗甲状腺良性结节37例报告[J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16: 313-316.

[12] 章建全,仇明,盛建国,卢峰,赵璐璐,张航,等. 超声引导下经皮穿刺热消融治疗甲状腺旁腺结节[J]. *第二军医大学学报*, 2013, 34: 362-370.

[13] 范卫君,叶欣. 肿瘤微波消融治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012: 7.

[14] 章建全. 经皮热消融治疗在甲状腺乳头状癌及其区域淋巴结转移中的应用前景[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2014, 11: 606-609.

[15] 章建全. 甲状腺结节微创治疗新理念[J]. *现代实用医学*, 2015, 27: 279-282.

[16] 王淑荣,章建全,徐庆玲,于守君,张永林,王锡菊,等. 甲状腺结节性病变经皮热消融治疗的近期疗效评价[J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32: 1316-1321.

[17] 胡越,高毅娜,陈宝定,黄润生,俞力,章建全. 甲状腺结节微波消融治疗对甲状腺功能的近期影响[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2015, 25: 274-276.

[18] 李玉林. 病理学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 16.