

反覆出現的良性甲狀腺囊腫之處置： 超音波導引下經皮酒精注射治療

葉美成¹ 吳仁宏² 蘇炯睿³

奇美醫學中心¹ 內科部內分泌暨新陳代謝科² 放射診斷科³ 復健部

摘 要

甲狀腺結節 (thyroid nodules) 是很常見的一個疾病，絕大多數都是良性且無症狀的，但部分結節可能造成壓迫或是外觀上的困擾。有些甲狀腺結節是以液體為主的囊腫性結節 (cystic nodules)，囊腫性結節通常以細針抽吸做為初步的細胞學診斷及治療，單純抽吸後可讓囊腫性結節體積變小，但復發 (recurrent) 的比率很高。反覆出現的良性甲狀腺囊腫治療方法除了開刀將囊腫性結節切除之外，也可以使用超音波導引下經皮酒精注射治療，根據目前的證據顯示是安全而且有效的治療方式。甲狀腺囊腫的復發率在酒精注射治療後降至20%以下，如果經過酒精注射治療後仍然反覆復發的病人，第二線治療可以選擇酒精注射治療加上射頻消融術 (radiofrequency ablation, RFA) 或改用外科手術治療。

關鍵詞： 反覆出現的良性甲狀腺囊腫 (recurrent cystic benign thyroid nodules)
超音波導引下經皮酒精注射治療 (ultrasound-guided ethanol injection therapy)
超音波導引下細針抽吸 (ultrasound-guided fine-needle aspiration)

前 言

甲狀腺結節 (thyroid nodules) 是很常見的一個疾病，可能是經由身體檢查或是其他目的的影像學檢查無意間被發現¹，盛行率經由觸診發現甲狀腺結節的比例為 3-7%，而超音波檢查發現甲狀腺結節的比例為 20-76%²。絕大多數的結節都是良性且無症狀的，但其中大約 15% 的結節會逐漸變大，可能造成壓迫或是外觀上的困擾³。

甲狀腺結節的成因是多重因素的，可能與基因、地域、環境、和性別等因素有關。其他危險因子包括抽菸、食用含有甲狀腺腫

素 (goitrogens) 之食物、情緒壓力以及藥物等因素相關⁴。根據外科術後回顧性研究分析顯示甲狀腺結節 32% 為囊腫性 (cystic)，68% 為實質性 (solid)。而甲狀腺囊腫性結節 (cystic nodules) 當中 4% 是單純性囊腫 (pure cysts)，82% 是複雜性囊腫含有液體之組成 (complex cysts with fluid component)，另外的 14% 為惡性，其中複雜性囊腫含有液體之組成 (complex cysts with fluid component) 通常是先前即存在的結節 (preexisting nodules) 出血後漸漸退化 (subsequent degeneration) 或是膠質囊腫 (colloid nodules)⁵⁻⁷。結節組成以液體為主的囊腫性結節 (predominantly cystic nodules)，通常以細針抽吸

(fine-needle aspiration) 做為初步的細胞學診斷及治療⁸，抽吸後可讓囊腫性結節體積變小，但單純細針抽吸治療後復發的比率可以高達 58%⁹。

醫師經常會面臨到的問題是病人的囊腫性結節已造成外觀上的困擾或是有壓迫的症狀，做完細針抽吸治療後囊腫暫時縮小、症狀改善或是症狀消失，但是過了幾天甚至幾週後，囊腫性結節又變回原本的大小，經過反覆抽吸，卻還是反覆出現。

良性甲狀腺結節之治療選項以及經皮酒精注射治療的角色

良性甲狀腺結節的治療選項包括觀察追蹤、藥物治療、外科手術、雷射燒灼術 (laser ablation)、射頻消融術 (radiofrequency ablation, RFA)，或超音波導引下經皮酒精注射治療 (ultrasound (US)-guided percutaneous ethanol injection (PEI) therapy) 都是現行治療的選項。其中超音波導引下經皮酒精注射治療特別適合用於甲狀腺囊腫性結節，適合包括甲狀腺單純性囊腫或複雜性囊腫含有液體之組成 (complex cysts with fluid component)。根據美國甲狀腺協會 2015 年的指引建議無症狀的囊腫性結節可以保守追蹤，若有壓迫症狀或是囊腫性結節會造成美觀上的困擾 (cosmetics concerns)，可以考慮開刀或使用超音波導引下經皮酒精注射治療¹⁰。美國臨床內分泌學協會 2016 年指引以及近期的許多研究也都建議反覆復發的良性甲狀腺囊性結節應該以酒精注射治療當作第一線治療，而固體結節 (solid nodule) 則不建議酒精注射治療¹¹⁻¹³。

甲狀腺囊腫經皮酒精注射治療之起源

甲狀腺囊腫的酒精注射治療在 1980 年代已有文獻紀載¹⁴，後續也有人嘗試使用在以實心為主的節結¹⁵，但目前的證據顯示使用於實心為主的結節，包括自主分泌甲狀腺素的結節 (autonomously functioning nodule) 和不會自主分泌甲狀腺素的結節 (non-autonomously functioning solid nodules) 治療效果不如囊腫性結節，而且併發症多，因此不建議使用於實心為主之結節¹⁶；而單純囊腫性結節或是以囊腫為主的

結節效果良好而且安全¹⁷。此外，Polidocanol sclerotherapy 硬化劑治療也是一個可以考慮的選項，美國 FDA 已核准使用，效果與酒精注射治療相當且少數研究顯示併發症機率有可能較低，但藥物價格較酒精高，且台灣目前尚未核准使用於甲狀腺之治療¹⁸。

酒精注射治療囊腫性結節之原理

絕大多數甲狀腺囊腫性結節是先前即存在的結節出血後漸漸退化 (subsequent degeneration) 或膠質囊腫。酒精注射治療使用 95-99% 之高濃度酒精，使囊腫 (cyst) 周圍細胞脫水及蛋白質變性，接著細胞凝固性壞死 (coagulative necrosis)、纖維化 (fibrosis)，囊腫壁上小血管梗塞 (thrombosis)，藉由造成微創傷 (microtrauma) 以達到治療效果，而微創傷侷限於囊腫內^{12,19}。

甲狀腺囊腫酒精注射適應症 (indication)^{11,20}

如果甲狀腺囊腫經細胞學確認為良性、內容物以液體為主、經過細針抽吸後反覆復發，且甲狀腺囊腫有症狀，包括壓迫的症狀或是造成美觀上的困擾，可以考慮使用超音波導引下經皮酒精注射治療。不同型態之甲狀腺囊腫性結節，符合酒精注射治療的條件如下：

一、單純性囊腫的情況下

細胞學檢查結果常常是無診斷性 (non-diagnostic) 或不滿意 (unsatisfactory) 之檢體，就算反覆抽吸做細胞學檢查也是同樣的結果。因單純性囊腫之惡性機率極低，即使細胞學為無診斷性，也可以使用酒精注射治療。

二、囊腫為主的結節

在治療前須取固體部分之細胞學樣本。若超音波具有典型的良性特徵 (如 spongiform appearance or intra-cystic comet tail artifact)，僅須作至少一次細針抽吸證實為良性後可以執行。

三、在其他情況下

以囊腫為主但包含固體成分之結節 (pre-

dominantly cystic nodules with some solid portion) 至少需要兩次良性的細針抽吸固體部分證實為良性後可以執行酒精注射治療。

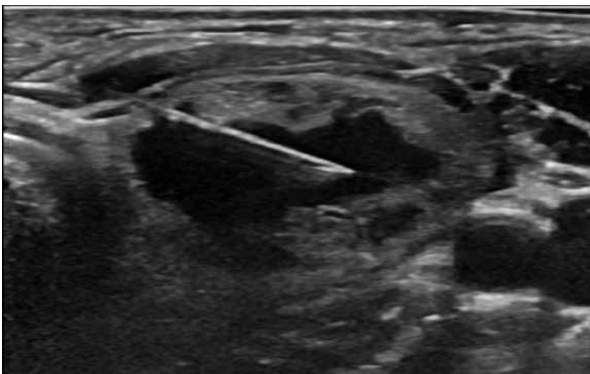
囊腫大小及數量在目前的共識 (consensus) 沒有明確之限制²⁰，美國梅約醫學中心的一篇文獻所收錄使用酒精注射治療的病人囊腫初步體積 (initial volume) 最大為 118.1 毫升¹⁹。至於囊腫的大小是否與治療的效果 (efficacy) 相關，各個研究顯示結果不盡相同，有些顯示負相關 (negative correlation)²¹、有些呈現正相關 (positive correlation) 或無相關性 (no correlation)^{22,23}。

酒精注射治療的標準流程^{12,20}

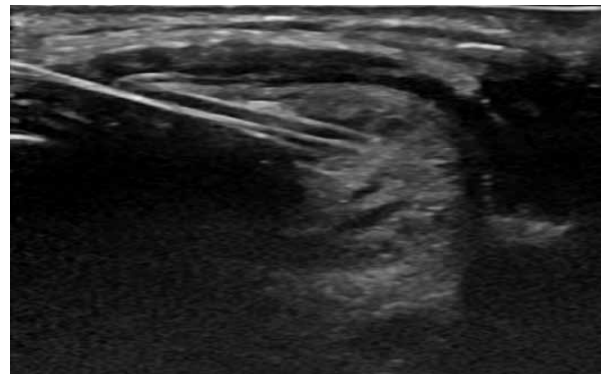
病人身體仰臥姿勢、脖子微抬頭 (neck mild extension)，以 1-2% lidocaine 注射局部下針點 (puncture site) 麻醉後，超音波導引下將針尖插入囊腫的正中央 (圖一)，進入甲狀腺部分，需要穿過部分正常腺體避免造成酒精外漏。針具的選擇方面，可使用 16-20G 針頭，液體若較濃稠可以使用較粗之針頭。建議使用經峽部方式

進針 (trans-isthmus approach)，避免因為病人吞嚥或是移動而造成針尖位移。針尖插入囊腫的正中央後將囊腫內的液體盡可能全部抽出 (圖二)，若液體較濃稠可以考慮使用生理食鹽水沖洗 (irrigation)。接著注射 95-99% 的高濃度酒精至原本的空間 (圖三)，注射的酒精體積根據抽出囊腫液體體積來做決定，從抽出液體體積的 30~100% 都有醫療團隊使用，但大多數的醫療團隊選擇注射抽出液體體積 50% 的酒精，但最多不建議超過 10ml 的酒精。

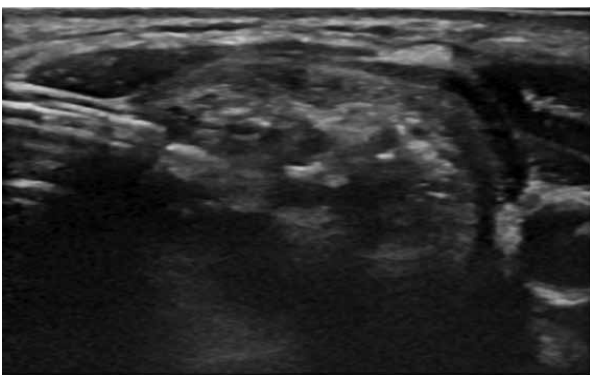
先前的許多研究團隊選擇不抽出注入的酒精^{22,24-26}，也有研究團隊選擇將酒精停留後抽出，停留的時間有兩分鐘、五分鐘或十分鐘等皆有²⁷⁻²⁹，因此酒精移除與否，目前尚無定論。美國梅約醫學中心治療方式為酒精在囊腫內停留八至十分鐘後將酒精抽吸移除¹⁹。而韓國研究團隊則是將研究對象分成三個組別，比較酒精在囊腫內停留時間分別為兩分鐘、五分鐘和十分鐘，結果顯示三組沒有明顯的差異，因此認為酒精停留兩分鐘即足夠³⁰。若選擇抽吸移除酒精 (圖



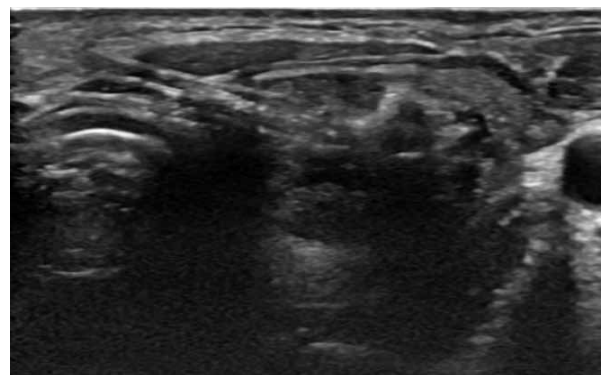
圖一：超音波導引下，針尖插入囊腫正中央。



圖二：將囊腫中液體抽出。



圖三：注射高濃度酒精。



圖四：酒精停留後，將酒精抽出。

四)，快速拔針後輕壓針孔處 5-10 分鐘²⁰。

酒精注射的副作用及併發症

酒精注射在熟悉超音波導引的醫師操作下，副作用及併發症大多數是輕微而且暫時的。最常見的副作用為局部輕微至中等的疼痛，發生的機率為 2.5%-30%³¹，臉部潮紅和酒醉感覺 (drunkenness) 大約佔 10.4%，輕微發燒機率非常低¹⁸，其他有可能出現的情況包括血腫和暫時性的甲亢症狀³²。副作用通常會自行緩解，其中血腫通常可以經由拔針後確實壓迫而避免²⁰。比較嚴重但是不常見的併發症是發聲困難 (dysphonia)，可持續數分鐘到兩個月之久，發生的機率大約 0.53%~0.7%，為自限性 (self-limiting)，大多數文獻記載處理方式為等待自行恢復^{13,27,31,33}，也有部分的文獻使用類固醇每日肌肉注射治療兩週 (betametasone 1.5 mg intramuscularly / day for 2 weeks)³²。發聲困難可能的原因是酒精滲漏至喉返神經附近，因此治療接近解剖位置時應謹慎^{13,33}。

酒精注射之效果

許多證據顯示，酒精注射治療對於單純性囊腫和囊腫為主的結節治療效果良好且安全，因此酒精注射治療可以當作第一線的治療^{11,27,34}，甲狀腺囊腫的復發率在酒精注射治療後可降至 20% 以下²⁷，而囊腫體積減少可以高達 85-92%，壓迫症狀皆有明顯的改善^{25,33,35}。

目前的證據認為酒精注射治療後復發 (recurrence)，固體部分 (solid component) 是最主要的因素，在一個追蹤十年的研究顯示囊腫為主的結節比單純性囊腫容易復發²²。治療成功與否的關鍵之一是固體部分的血管分布 (vascularity)，如果固體部分的血管分布較豐富，治療的失敗率較高²⁰。此外，囊腫為主的結節如果固體部分所占體積 <20%，酒精注射治療的效果較好³⁶。先前的研究中，酒精注射治療的次數從一次到三次都有，平均次數為 1.8 次^{11,19,22}，因此酒精注射治療後復發的病人可以重覆再做酒精注射治療，或加上射頻消融術處理固體的部分，或是選擇外科手術為第二線的治療³⁶⁻³⁹。

結論

甲狀腺囊腫性結節絕大多數為良性，雖然囊腫性結節可以經由簡單抽吸而體積縮小，但多數時候囊腫性結節經過簡單抽吸後仍反覆出現，這樣的狀況下可以考慮外科手術或是超音波導引下經皮酒精注射治療。而其中超音波導引下經皮酒精注射治療可以當作第一線的治療，以目前的證據顯示是安全而且有效的。甲狀腺囊腫的復發率在酒精注射治療後降至 20% 以下。如果經過酒精注射治療仍然復發的病人可以重覆再做酒精注射治療，或加上射頻消融術處理固體的部分，或是選擇外科手術為第二線的治療。

利益衝突

無接受任何來源之贊助，以及無利益衝突。
(Financial disclosure: nil, conflict of interest: nil)

參考文獻

1. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126(3):226-31.
2. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(3):707-35.
3. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015;313(9):926-35.
4. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102-32.
5. de los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med* 1990;150(7):1422-7.
6. 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. *Int J Hyperthermia* 2021;38(1):995-1001.
7. Yasuda K, Ozaki O, Sugino K, et al. Treatment of cystic lesions of the thyroid by ethanol instillation. *World J Surg* 1992;16(5):958-61.
8. Choi WJ, Baek JH, Choi YJ, et al. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: role of simple aspiration of internal fluid. *Endocr Res* 2015;40(4):215-9.
9. Miller JM, Zafar SU, Karo JJ. The cystic thyroid nodule. Recognition and management. *Radiology* 1974;110(2):257-61.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid

- Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
11. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES--2016 UPDATE. *Endocr Pract* 2016;22(5):622-39.
 12. Ozderya A, Aydin K, Gokkaya N, Temizkan S. PERCUTANEOUS ETHANOL INJECTION FOR BENIGN CYSTIC AND MIXED THYROID NODULES. *Endocr Pract* 2018;24(6):548-55.
 13. Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Sung JY, Kim JK, Shong YK. Radiofrequency versus Ethanol Ablation for Treating Predominantly Cystic Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *Korean J Radiol* 2015;16(6):1332-40.
 14. Rozman B, Bencezigan Z, Tomicbrzac H, Skreb F, Pavlinovic Z, Simonovic I. Sclerosation of thyroid cysts by ethanol. *Periodicum Biologorum* 1990;91(4):453.
 15. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Work in progress. *Radiology* 1990;175(3):827-9.
 16. Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM, Baek JH, Papini E. Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(10):3949-57.
 17. Solymosi T. [Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of benign thyroid nodules. Ten-year follow-up of 254 patients]. *Orv Hetil* 2020;161(6):224-31.
 18. Gong X, Wang F, Du H, Chen X, Shi B. Comparison of Ultrasound-Guided Percutaneous Polidocanol Injection Versus Percutaneous Ethanol Injection for Treatment of Benign Cystic Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med* 2018;37(6):1423-9.
 19. Iñiguez-Ariza NM, Lee RA, Singh-Ospina NM, Stan MN, Castro MR. Ethanol Ablation for the Treatment of Cystic and Predominantly Cystic Thyroid Nodules. *Mayo Clin Proc* 2018;93(8):1009-17.
 20. Hahn SY, Shin JH, Na DG, et al. Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol* 2019;20(4):609-20.
 21. Cho YS, Lee HK, Ahn IM, et al. Sonographically guided ethanol sclerotherapy for benign thyroid cysts: results in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(1):213-6.
 22. Del Prete S, Caraglia M, Russo D, et al. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series. *Thyroid* 2002;12(9):815-21.
 23. Lee SJ, Ahn IM. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: long-term follow-up experience. *Endocr J* 2005;52(4):455-62.
 24. Papini E, Pacella CM, Verde G. Percutaneous ethanol injection (PEI): what is its role in the treatment of benign thyroid nodules? *Thyroid* 1995;5(2):147-50.
 25. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, et al. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules. *Thyroid* 1996;6(5):403-8.
 26. Basu N, Dutta D, Maisnam I, et al. Percutaneous ethanol ablation in managing predominantly cystic thyroid nodules: An eastern India perspective. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(5):662-8.
 27. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5773-7.
 28. Monzani F, Lippi F, Goletti O, et al. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):800-2.
 29. Suh CH, Baek JH, Ha EJ, et al. Ethanol ablation of predominantly cystic thyroid nodules: evaluation of recurrence rate and factors related to recurrence. *Clin Radiol* 2015;70(1):42-7.
 30. Kim YJ, Baek JH, Ha EJ, et al. Cystic versus predominantly cystic thyroid nodules: efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors. *Eur Radiol* 2012;22(7):1573-8.
 31. Halenka M, Karasek D, Schovanek J, Frysak Z. Safe and effective percutaneous ethanol injection therapy of 200 thyroid cysts. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020;164(2):161-7.
 32. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid* 2004;14(2):125-31.
 33. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004;10(3):269-75.
 34. Yang CC, Hsu Y, Liou JY. Efficacy of Ethanol Ablation for Benign Thyroid Cysts and Predominantly Cystic Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36(1):81-95.
 35. Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R, et al. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study. *Thyroid* 1999;9(8):763-7.
 36. Jang SW, Baek JH, Kim JK, et al. How to manage the patients with unsatisfactory results after ethanol ablation for thyroid nodules: role of radiofrequency ablation. *Eur J Radiol* 2012;81(5):905-10.
 37. Lee JH, Kim YS, Lee D, Choi H, Yoo H, Baek JH. Radiofrequency ablation (RFA) of benign thyroid nodules in patients with incompletely resolved clinical problems after ethanol ablation (EA). *World J Surg* 2010;34(7):1488-93.
 38. Kim JH, Baek JH, Lim HK, et al. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol* 2018;19(4):632-55.
 39. Park HS, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Innovative Techniques for Image-Guided Ablation of Benign Thyroid Nodules: Combined Ethanol and Radiofrequency Ablation. *Korean J Radiol* 2017;18(3):461-9.

The Management of Recurrent Cystic Benign Thyroid Nodules: Ultrasound-Guided Ethanol Injection Therapy

Mei-Chen Yeh¹, Reng-Hong Wu², Daniel Chiung-Jui Su³

¹Division of Metabolism and Endocrinology,

Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center;

²The Department of Diagnostic Imaging, Chi Mei Medical Center;

³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Chi Mei Medical Center

Thyroid nodules are common disease in our clinical practice. Most of the nodules are benign and asymptomatic, whereas, some of the nodules cause compressive symptoms or cosmetic concerns. Some proportions of the nodules are cystic and ultrasound-guided fine-needle aspiration is usually performed for the purpose of diagnosis and treatment but with high recurrence rate. In addition to surgery, the efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy for the management of pure cysts or predominantly cystic nodules has been well documented. The recurrent rate could be decreased to under 20% by percutaneous ethanol injection therapy. If recurrence occurs after ethanol injection, combination of ethanol injection plus radiofrequency ablation or operation can be a second line treatment.