

分类号：
学 号：20222114064

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



超声引导下热消融治疗 Bethesda IV 甲状腺结节的 meta 分析

学 位 申 请 人	姚加山
指 导 教 师	习羽副教授
申 请 学 位 类 别	专业硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	外科学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子
2025 年 5 月

分类号：
学 号：20222114064

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



超声引导下热消融治疗 Bethesda IV 甲状腺结节的 meta 分析

学 位 申 请 人	姚加山
指 导 教 师	习羽副教授
申 请 学 位 类 别	专业硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	外科学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2025 年 5 月

**Ultrasound-guided thermal ablation for Bethesda IV thyroid
nodules: a Meta-analysis**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Clinical Medicine

By

Yao Jia-shan

(Surgery)

Dissertation Supervisor: Assoc. Prof. Xi Yu

May, 2025

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：姚加山

时间：2025年5月26日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：姚加山

时间：2025年5月26日

导师签名：刁羽

时间：2025年5月26日

摘要

目的:本研究旨在通过汇总超声引导下热消融治疗 Bethesda IV 型甲状腺结节的各种预后数据,评价热消融治疗 Bethesda IV 型甲状腺结节(滤泡性肿瘤)的有效性和安全性。

方法:系统检索 PUBMED、EMBASE、Web of Science、Cochrane Library、中国知网及万方数据库,收集 2014 年 3 月至 2025 年 2 月期间发表的 Bethesda IV 型甲状腺结节患者行热消融治疗的相关文献。采用 MINORS 量表(非随机研究方法学质量评价工具)对纳入文献进行质量评估。使用专业统计软件对研究数据进行整合分析。主要结局指标有 1、3、6、12 个月的甲状腺结节体积减少率(VRR)、完全消失率(CDR)、并发症发生率。所有数据使用 STATA 17 和 Revman5.3 进行分析。

结果:纳入了 6 项符合条件的研究,共 244 名患者。结果表明,热消融是一种安全有效的方法。热消融后 12 个月肿瘤平均体积变化的标准平均差(SMD)为-1.12(95% CI: -1.35~-0.89)。具体来说,射频消融(RFA)和微波消融(MWA)后 12 个月肿瘤体积的平均变化分别为-1.17(95% CI: -1.71~-0.63)和-1.25(95% CI: -1.70~-0.80)。热消融后 1、3、6 和 12 个月的 VRR 分别为 37%(95% CI: 20%~54%)、47%(95% CI: 26%~69%)、70%(95% CI: 63%~76%)和 86%(95% CI: 81%~91%)。RFA 和 MWA 术后 12 个月的 VRR 分别为 84%(95% CI: 76%~91%)和 88%(95% CI: 81%~95%)。12 个月时,按初始结节体积大小分层 VRR 分别为>2ml 组 84%(95% CI: 77%~91%)和<2ml 组 86%(95% CI: 78%~94%)。最后随访时的 CDR 为 56%(95% CI: 50%~61%)。并发症发生率为 5.0%(95% CI: 2.0%~9.0%),其中疼痛和声音嘶哑是最常见的并发症;无危及生命的并发症记录。

结论:射频消融术和微波消融术可能是治疗 Bethesda IV 类甲状腺结节的一种安全有效的方法,但未来仍需开展更多前瞻性、多中心、大样本研究加以验证。

关键词: 热消融; 射频消融; 微波消融; Bethesda IV; 甲状腺结节

Abstract

Object: This study aims to evaluate the efficacy and safety of ultrasound-guided thermal ablation in the treatment of Bethesda IV thyroid nodules (follicular neoplasms) by synthesizing various prognostic data related to this therapeutic approach.

Methods: A comprehensive search was conducted in PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, and Wan Fang Database for literature published between March 2014 and February 2025 on thermal ablation in patients with Bethesda IV thyroid nodules. The methodological quality of included literature was evaluated using the MINORS scale (Methodological Index for Non-Randomized Studies). Outcome measures, including volume reduction rate (VRR), complete disappearance rate (CDR), and complication rates at 1, 3, 6, and 12 months post-procedure, were pooled and analyzed using STATA 15 and Revman5.3.

Results: Six eligible studies involving 244 patients were included. Results demonstrated that thermal ablation is a safe and effective approach. The standardized mean difference (SMD) for nodule volume change at 12 months post-ablation was -1.12 (95% CI: -1.35 ~ 0.89). Specifically, the mean volume reductions at 12 months for radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA) were -1.17 (95% CI: -1.71 ~ 0.63) and -1.25 (95% CI: -1.70 ~ 0.80), respectively. The VRR at 1, 3, 6, and 12 months post-ablation was 37% (95% CI: 20% ~ 54%), 47% (95% CI: 26% ~ 69%), 70% (95% CI: 63% ~ 76%), and 86% (95% CI: 81% ~ 91%), respectively. At 12 months, VRR for RFA and MWA was 84% (95% CI: 76% ~ 91%) and 88% (95% CI: 81% ~ 95%), respectively. Stratified by initial nodule volume, VRR at 12 months was 84% (95% CI: 77% ~ 91%) for nodules >2 ml and 86% (95% CI: 78% ~ 94%) for nodules <2 ml. The CDR at the final follow-up was 56% (95% CI: 50% ~ 61%). The complication rate was 5.0% (95% CI: 2.0% ~ 9.0%), with pain and hoarseness being the most common; no life-threatening complications were reported.

Conclusion: Radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA) are safe and effective therapeutic approaches for Bethesda IV thyroid nodules, but more prospective, multicenter, large-sample studies are still required for further validation.

Key words: Thermal ablation; Radiofrequency ablation; Microwave ablation; Bethesda IV; Thyroid nodules

目录

摘要	I
ABSTRACT	II
目录	IV
中英缩略词对照表	V
第 1 章 前言	1
第 2 章 材料与方法	3
2.1 文献检索	3
2.2 纳入和排除标准	4
2.3 文献筛选	5
2.4 数据提取	5
2.5 文献质量评估	5
2.6 结局指标及定义	5
2.7 统计学分析	6
第 3 章 结果	7
3.1 文献检索与筛选	7
3.2 纳入文献基本特征	8
3.3 纳入文献质量评价	8
3.4 META 分析结果	9
3.4.1 热消融后结节体积变化	9
3.4.2 热消融后结节体积减少率变化	11
3.4.3 热消融后甲状腺功能变化	13
3.4.4 结节完全消失率	15
3.4.5 并发症发生率	15
3.4.6 敏感性分析	16
3.4.7 发表偏倚检验	18
第 4 章 讨论	20
第 5 章 结论	23
参考文献	24
综述	28
致 谢	40
作 者 简 介	41
导师评阅表	42

中英缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
PTMC	Papillary Thyroid Micro-carcinoma	甲状腺乳头状微小癌
TBSRTC	The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology	甲状腺细胞病理学报告系统
TA	Thermal Ablation	热消融术
FNA	Thyroid Fine-Needle Aspiration	甲状腺细针穿刺
FN	Follicular Neoplasm	滤泡性肿瘤
RFA	Radiofrequency Ablation	射频消融术
MWA	Microwave Ablation	微波消融术
LA	Laser Ablation	激光消融术
VRR	Volume Reduction Ratio	体积减少率
CDR	Complete Disappearance Rate	完全消失率
FT3	Free Triiodothyronine	游离三碘甲状腺原氨酸
FT4	Free Thyroxine	游离甲状腺素
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	促甲状腺激素

第 1 章 前言

甲状腺弹性超声的发展使患者进行甲状腺的体检更方便，甲状腺癌发现率上升趋势日益明显，全球甲状腺癌已超过 82 万例，位居癌症发生率第 7 位^[1]。分化型甲状腺癌（differentiated thyroid carcinoma, DTC）作为甲状腺恶性肿瘤中最主要的病理类型，其临床特征和流行病学特点始终是内分泌肿瘤领域的研究重点。根据国际权威研究数据显示，DTC 在甲状腺癌总体病例中的占比超过 95%^{[2][3]}，这一显著优势主要源于其两大亚型——甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma, PTC）和甲状腺滤泡状癌（follicular thyroid carcinoma, FTC）的广泛分布，其中 PTC 因其相对惰性的生物学行为（病灶多局限于甲状腺包膜内且转移潜能较低）占据绝对主导地位。值得关注的是，2014 年世界卫生组织发布的全球癌症统计报告揭示了一个重要的流行病学转变：在当年新确诊的甲状腺癌病例中，直径 ≤ 1 cm 的甲状腺乳头状微小癌（PTMC）占比突破 50% 大关^[4]。这种现象与医学影像技术的革新密切相关，高分辨率超声（可探测 2-3 mm 结节）和超声引导下细针穿刺活检（FNAB）的普及显著提高了微小癌的检出率。尽管 PTMC 在病理学上具有典型乳头状癌核特征（如毛玻璃样核、核沟等），但其临床进程多呈惰性，患者十年生存率较高，这促使学界对 PTMC 的过度诊疗问题展开持续讨论。主动监测可能是低风险微小乳头状癌的合理选择。微创技术已成为被认为手术风险高的患者或希望接受比 AS 更积极治疗方法的患者的替代选择，热消融（Thermal Ablation, TA）(包括射频、微波、激光)作为一项微创手术已被广泛使用，在良性无功能甲状腺结节、自主功能甲状腺结节、甲状腺癌乳头状微小癌（PTMC）以及复发性甲状腺癌方面显示出了有效性和安全性^[5]。目前常用的消融技术包括射频消融（RFA）、微波消融（MWA）和激光消融（LA），他们消融的原理不同，各具优势，但也存在一定的局限性。微波消融技术通过发射高频电磁波，使生物组织内的水分子发生高速旋转运动，分子间的摩擦作用将电磁能转化为热能，从而产生热效应实现组织消融。而射频消融技术则是利用交变电场使电极周围组织中的离子产生高频震荡，通过离子间的电阻产热效应使局部温度升高，最终诱导细胞发生凝固性坏死。一项针对^[6]甲状腺良性结节的研究结果显示，在 6-12 个月的随访中，RFA 显示出了优于 MWA 的结果，在症状、美容或并发症发生率（包括出血、声音嘶哑、皮肤烧伤、咳嗽和交感神经损伤）方面无显著差异。另外一项针对^[7]T1N0M0 甲状腺乳头状癌的研究结果显示，在 12 个月的体积缩小率（VRR）方面，射频消融（RFA）的疗效优于微波消融（MWA）。此外，激光消融（LA）的病灶完全消失率（93.00%）显著高于 RFA（81.00%）和 MWA（71.00%）。

在甲状腺细胞病理学报告系统（TBSRTC）中，甲状腺结节分为六类（I-VI 类），目前热消融术已被广泛应用于 TBSRTCII 类，即良性甲状腺结局的治疗，在自主功能甲状腺结节、原发性小低危甲状腺癌（PTMC）以及复发性甲状腺癌方面热消融也显示出了有效性和安全性，TBethesda IV 作为一种不确定的细胞学类型，包括滤泡性肿瘤（FN）或可疑的滤泡性肿瘤（SFN），在所有甲状腺细针抽吸样本中占 2%-25%^[8]。Bethesda IV 估计有 10%-40%的恶性肿瘤风险^[9]。为了扩大微创手术在甲状腺结节保守治疗中的适应证并降低过度手术的发生率，已经有研究使用 RFA 治疗滤泡性肿瘤，有研究认为不应该将 RFA 用于滤泡病变或滤泡肿瘤，可能会导致恶性肿瘤的延迟手术^[10]，也有研究表明 TA 治疗 Bethesda IV 甲状腺结节是可行的，特别是对于手术禁忌症或拒绝手术的患者^{[11][12]}。

热消融技术应用在 Bethesda IV 甲状腺结节的适应证、有效性、安全性方面都是不明确的，本 meta 分析旨在通过收集有关热消融术治疗 Bethesda IV 甲状腺结节的文献，汇总文献中有效性和安全性的数据并进行 meta 分析，来进一步明确 Bethesda IV 甲状腺结节患者热消融术随访期间的结果，探讨射频消融术、微波消融术对于 Bethesda IV 甲状腺结节的有效性和安全性。

第 2 章 材料与方法

2.1 文献检索

本研究是根据 PRISMA^[13]指南进行的。使用中文检索词：“甲状腺结节”、“射频消融”、“微波消融”、“激光消融”和“热消融”在中国知网、万方数据库进行全面检索，以英文关键词“Thyroid Nodule”、“radiofrequency ablation”、“Microwaves”、“Laser Therapy”、“Thermal Ablation”构建检索式，在 PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 平台开展系统性文献检索。研究时间跨度覆盖 2014 年 3 月至 2025 年 2 月，纳入文献类型限定为中文或英文论文。具体检索策略见表 2-1。

表 2- 1 文献检索策略

英文检索式	
最 终 检 索 式	Search: (((((((((((Radiofrequency Ablation[MeSH Terms])OR (Ablation, Radio-Frequency[Title/Abstract]))OR (Ablation, Radio Frequency[Title/Abstract])) OR (Ablation, Radiofrequency[Title/Abstract])) OR (Radio-Frequency Ablation[Title/Abstract])) OR (Radio Frequency Ablation[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((Microwaves[MeSH Terms]) OR (Microwave[Title/Abstract])) OR (Micro Wave[Title/Abstract])) OR (Micro Waves[Title/Abstract]))OR (Ultrahigh Frequency Waves[Title/Abstract])) OR (Ultrahigh Frequency Wave[Title/Abstract])) OR (Wave, Ultrahigh Frequency[Title/Abstract])) OR (Wave, Micro[Title/Abstract])) OR (Waves, Micro[Title/Abstract])) OR (Microwave Radiation[Title/Abstract])) OR (Microwave Radiations[Title/Abstract])) OR (Radiation, Microwave[Title/Abstract])) OR (EHF Waves[Title/Abstract])) OR (EHF Wave[Title/Abstract])) OR (Wave, EHF[Title/Abstract])) OR (Extremely High Frequency Radio Waves[Title/Abstract])))) OR (((((((((((((((((((((((((((((((Laser Therapy[MeSH Terms]) OR (Laser Therapies[Title/Abstract])) OR (Therapies, Laser[Title/Abstract])) OR (Ablation, Laser Tissue[Title/Abstract])) OR (Tissue Ablation, Laser[Title/Abstract])) OR (Pulsed Laser Tissue Ablation[Title/Abstract])) OR (Laser Photoablation of Tissue[Title/Abstract]))

表 2-1 文献检索策略

续表

英文检索式

OR (Nonablative Laser Treatment[Title/Abstract])) OR (Therapy, Laser[Title/Abstract]))
 OR (Vaporization, Laser[Title/Abstract])) OR (Laser Vaporization[Title/Abstract])) OR
 (Laser Ablation[Title/Abstract])) OR (Ablation, Laser[Title/Abstract])) OR (Laser Tissue
 Ablation[Title/Abstract])) OR (Laser Treatment, Nonablative[Title/Abstract])) OR (Laser
 Treatments, Nonablative[Title/Abstract])) OR (Nonablative Laser
 Treatments[Title/Abstract])) OR (Laser Scalpel[Title/Abstract])) OR (Laser
 Scalpels[Title/Abstract])) OR (Scalpel, Laser[Title/Abstract])) OR (Scalpels,
 Laser[Title/Abstract])) OR (Laser Knives[Title/Abstract])) OR (Knife,
 Laser[Title/Abstract])) OR (Knives, Laser[Title/Abstract])) OR (Laser
 Knife[Title/Abstract])) OR (Laser Knife[Title/Abstract])) OR (Knife,
 Laser[Title/Abstract])) OR (Knives, Laser[Title/Abstract])) OR (Laser
 Knives[Title/Abstract])) OR (Laser Surgery[Title/Abstract])) OR (Laser
 Surgeries[Title/Abstract])) OR (Surgeries, Laser[Title/Abstract])) OR (Surgery,
 Laser[Title/Abstract])) OR (((Ablation Techniques[MeSH Terms]) OR (Ablation
 Technique[Title/Abstract])) OR (Technique, Ablation[Title/Abstract])) OR (Techniques,
 Ablation[Title/Abstract])) AND ((((((Thyroid Gland[MeSH Terms]) OR (Thyroid
 Glands[Title/Abstract])) OR (Thyroid[Title/Abstract])) OR (Thyroids[Title/Abstract]))OR
 (Gland, Thyroid[Title/Abstract])) OR (Glands, Thyroid[Title/Abstract]))

2.2 纳入和排除标准

纳入标准：(1)超声引导下细针穿刺抽吸活检（FNA）确诊 Bethesda IV 型甲状腺结节，且不存在颈部淋巴结转移情况；(2)患者年龄大于 18 岁；(3)患者只接受一种形式的 RFA、MWA 或 LA；(4)本研究采用的研究类型为随机对照试验、回顾性分析或前瞻性分析；(5)结局：报告足够详细的结果以评估体积缩小、完全消失率、并发症和肿瘤进展。

排除标准：(1)不属于本研究领域的文章；(2)没有明确疗效、安全性数据的研究；(3)患者或结节数据重叠的研究；(4)评论文章、社论、信函、评论或案例系列报告。

2.3 文献筛选

两位学者依据既定的纳入与排除条件，各自独立开展文献检索与筛选工作。若遇到分歧或疑问，双方通过讨论协商达成一致意见。

2.4 数据提取

研究者通过 Excel 表格从最终选定的文献中提取数据，包括以下内容：（1）研究基本信息：作者、国家、发表时间、机构、研究时长、设计类型及样本量；（2）患者的人口学和临床特征：平均年龄、性别、热消融技术（RFA、MWA、LA）、随访时间；（3）有效性数据：肿瘤体积变化[最终肿瘤体积-初始肿瘤体积]、体积缩小率（VRR）、完全消失率（CDR）；（4）安全性数据：并发症发生率；（5）甲状腺功能指标：TSH、FT3、FT4 水平。

2.5 文献质量评估

使用 MINORS 量表^[14]进行文献质量评价。由两名研究者分别独立评分，若出现分歧，则通过讨论达成一致。MINORS 量表包含 12 个条目，每条评分范围为 0-2 分（0 分：未提及；1 分：提及但不完整；2 分：完整描述），总分 24 分。9-16 分为中等质量研究，17-24 分为高质量研究。对于无对照组的研究，后四项不参与评分。

2.6 结局指标及定义

为证明热消融的有效性，分析热消融后 1、3、6、12 月份的结节体积变化、体积减少率(Volume Reduction Ratio, VRR)、最终随访时完全消失率(Complete Disappearance Rate, CDR)，计算并发症的发生率来评价热消融的安全性。 $VRR = (\text{初始体积} - \text{最终体积}) \times 100\% / \text{初始体积}$ ^[15]，一般 $VRR > 50\%$ 被认为治疗有效。完全消失被定义为以下任何描述：“完全消失”、“完全吸收”或“完全解决”。CDR 由热消融术后随访过程中超声检查结果提示肿瘤体积完全吸收的患者百分比定义。根据介入放射学会的报告标准评估并发症^[16]，主要并发症如短暂性（持续 > 1 个月）或永久性声音改变、术后甲状腺功能减退症、甲状旁腺功能减退症或甲状腺功能亢进症、臂丛神经损伤和吞咽困难）和轻微并发症（如不到 1 个月的声音变化、出血、呕吐、皮肤烧伤、发热、局部感染和需要药物

治疗的剧烈疼痛)。

2.7 统计学分析

本研究已在 PROSPERO 平台注册(编号:CRD42025637140)。数据分析采用 Revman 5.3 和 Stata 17 软件。异质性通过 I^2 和 Q 检验评估,当 $P \geq 0.05$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时采用固定效应模型;若 $P < 0.05$ 且 $I^2 > 50\%$, 则异质性较高,需进行敏感性分析以确定来源;若异质性仍显著,则使用随机效应模型。针对甲状腺结节体积与血清 TSH、FT3、FT4 变化的相关研究,根据各组基线数据差异情况,选用平均差值 (MD) 或标准化均数差 (SMD) 作为效应量指标,同时通过统计学方法确定其 95% 置信区间 (95%CI) 及对应的显著性水平 (P 值)。术后体积缩小率、完全消失率和并发症发生率数据以 ES (95%CI) 呈现。敏感性分析采用逐一排除法,发表偏倚通过 Egger 检验结合漏斗图评估。所有检验均以双侧 $P < 0.05$ 为显著性阈值。

第 3 章 结果

3.1 文献检索与筛选

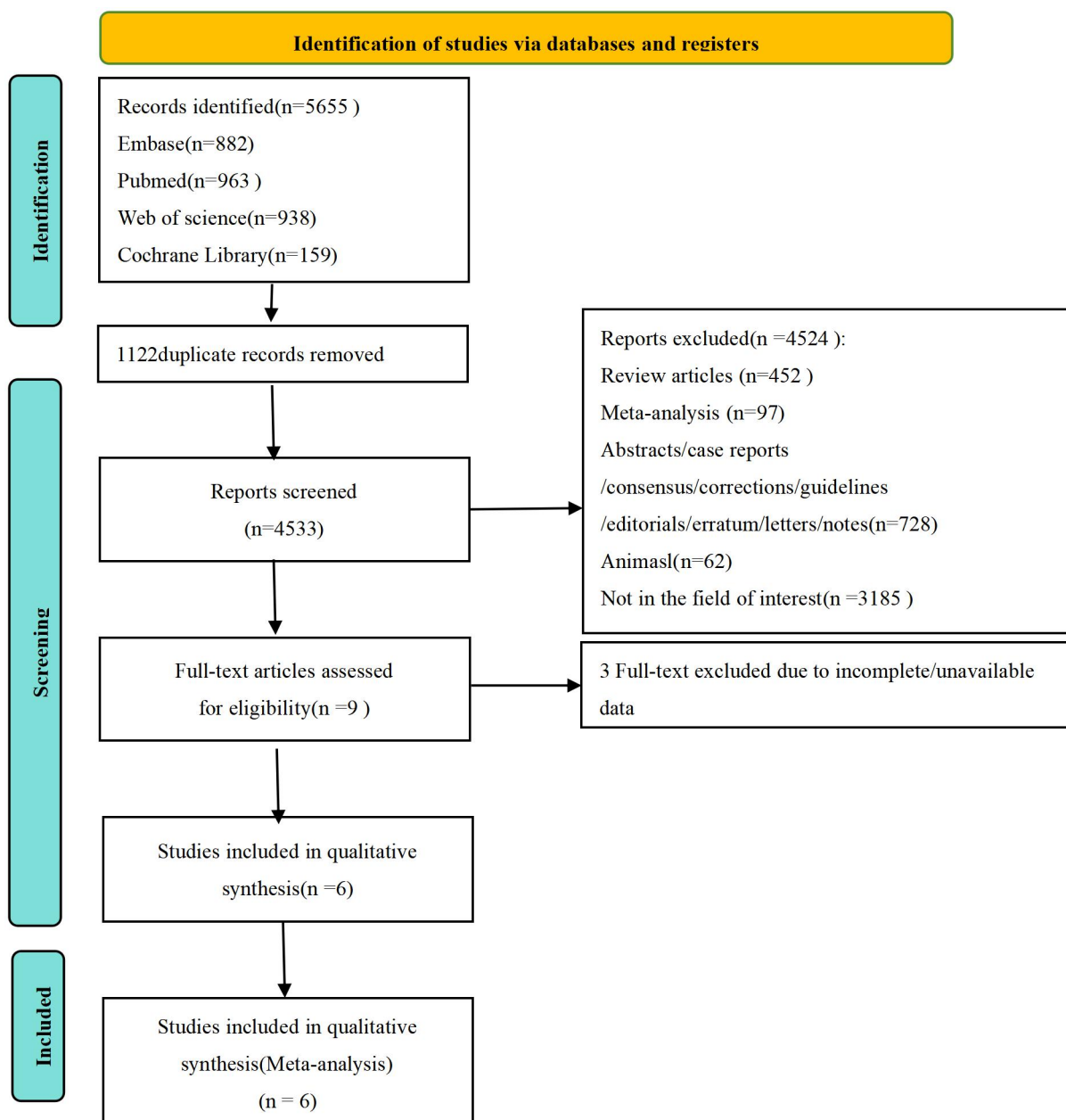


Figure3-1 文献检索流程图

经过系统检索中英文数据库，初步获得 5655 篇文献。利用 Endnote 软件结合人工核查，剔除 1122 篇重复文献，保留 4533 篇。基于标题或摘要初筛排除 4524 篇非研究型文献（综述/会议摘要/动物实验/指南/共识等），其中 3185 篇因内容不符被剔除。进