

纳米碳示踪剂用于 cN0T1/T2 期甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫的效果及影响因素

龚勤俭¹ 张莹华¹ 杨再军¹ 马洁¹ 李志辉²

【摘要】 目的 探讨纳米碳示踪剂应用于 cN0T1/T2 期甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫的效果及影响因素。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月期间接受手术治疗的 cN0T1/T2 期甲状腺乳头状癌患者 153 例作为研究对象,随机数字表法分为示踪剂组(76 例)和常规组(77 例),其中示踪剂组接受术中注射纳米碳示踪剂并进行中央区淋巴结清扫,常规组接受常规中央区淋巴结清扫。采用 SPSS 21.0 进行临床数据分析,围术期指标及淋巴结清扫数量等计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,独立 t 检验;术后并发症、复发率采用 χ^2 检验;预后情况绘制 kaplanmeier 生存曲线,对淋巴结检出因素进行单因素和多因素 logistic 回归分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。**结果** 示踪剂组人均清扫淋巴结数量为(9.3 ± 2.3)枚,淋巴结检出阳性率 95.1%,均明显优于常规组($P < 0.05$)。示踪剂组在术后 1 d、3 d、术后 3 个月血钙和 PTH 水平,明显高于常规组($P < 0.05$)。示踪剂组甲状旁腺受损情况明显低于常规组($P < 0.05$);两组在喉返神经损伤情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。示踪剂组复发率(15.8%)明显低于常规组(29.9%), $P < 0.05$ 。两组组内复发与未复发患者淋巴结清扫数量比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。所有患者的 24 个月总生存率为 91.5%,不同淋巴结清扫数量与生存预后无相关性。体重指数、淋巴结平均直径、医师经验是纳米碳示踪剂检出淋巴结清扫数量的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 纳米碳示踪剂能够明显增加 cN0T1/T2 期甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫数量,同时对预防手术并发症及术后复发有积极作用。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 纳米管, 碳; 淋巴转移; 淋巴结切除术; cN0T1/T2 期

Effect and influencing factors of nano-carbon tracer on lymph node dissection in central area of cN0T1/T2 stage papillary thyroid carcinoma

Gong Qinjian¹, Zhang Yinghua¹, Yang Zaijun¹, Ma Jie¹, Li Zhihui²

¹Department of Breast and Thyroid Surgery, Anyue County People's Hospital, Anyue 642300, China;

²West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610061, China

Fund Project: Subsidized Project by Sichuan Health and Planning Commission (17JP111)

Corresponding author: LI Zhihui, Email: 452863580@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect and influencing factors of nano-carbon tracer on lymph node dissection in the central area of cN0T1/T2 stage papillary thyroid carcinoma. **Methods** 153 patients with cN0T1 / T2 stage thyroid papillary carcinoma who underwent surgical treatment from January 2015 to December 2017 were selected as the research subjects. The random number table method was used to divide the tracer group (76 cases) and the routine group (77 cases) by 1 : 1 ratio, the tracer group received intraoperative injection of nano-carbon tracer and central lymph node dissection, but the routine group received routine central lymph node dissection only. SPSS 21.0 were used for clinical data analysis. Measurement data such as perioperative indicators and number of lymph node dissections were expressed as ($\bar{x} \pm s$), and compared with independent t test; postoperative complications and recurrence rate were measured by χ^2 tests; prognosis was plotted by kaplanmeier survival Curve, the univariate and multivariate

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2020.05.024.

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会资助项目(17JP111)

作者单位:642300 四川安岳县,资阳市安岳县人民医院乳腺甲状腺外科¹; 610061 成都,四川大学华西医院²

通信作者:李志辉, Email: 452863580@qq.com

logistic regression analysis was used for the detected factors of lymph nodes, $P < 0.05$ was statistically significant. **Results** The number of lymph nodes per person in the tracer group was (9.3 ± 2.3) , and the positive rate of lymph node detection was 95.1%, which were significantly better than those in the routine group ($P < 0.05$). The serum calcium and PTH levels in the tracer group were significantly higher than the routine group at 1 and 3 days and 3 months after surgery ($P < 0.05$). The damage of the parathyroid glands in the tracer group was significantly lower than that in the conventional group ($P < 0.05$). The relapse rate in the tracer group (15.8%) was significantly lower than the routine group (29.9%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 24-month overall survival rate of all patients was 91.5%. There was no significant difference in survival prognosis between different numbers of lymph node dissections ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed, mean lymph node diameter, and physician experience were independent risk factors for the number of lymph node dissections detected by nano-carbon tracers ($P < 0.05$). **Conclusion** Nano-carbon tracer can significantly increase the number of lymph node dissections in the central area of cN0T1 / T2 stage papillary thyroid carcinoma, and it has a positive effect on the prevention of surgical complications and postoperative recurrence.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Carcinoma, papillary; Nanotubes, carbon; Lymphatic metastasis; Lymph node excision; cN0T1/T2 stage

甲状腺乳头状癌(PTC)发病约占甲状腺癌发病的85%,PTC生长较为缓慢,预后相比于其他恶性肿瘤较好。但越来越多研究发现,PTC容易出现淋巴结转移,因此有学者提出术中进行淋巴结清扫对PTC患者具有积极意义。有资料显示应用纳米碳示踪剂对淋巴结进行染色标记,能够提高淋巴结检出率。基于此,本次研究对纳米碳示踪剂应用于cN0T1/T2期PTC中央区淋巴结清扫的效果及影响因素进行探讨。

资料与方法

1. 一般资料:选择2015年1月至2017年12月期间在我院接受手术治疗的153例cN0T1/T2期PTC患者作为研究对象,选择随机数字表法以1:1比例分为踪剂组(76例)和常规组(77例)。两组基线资料对比差异均无统计学意义意义($P > 0.05$),见表1。PTC的诊断参照我国关于甲状腺乳头状癌的专家共识^[8]。纳入标准:(1)经过病理组织学确诊;(2)分期为cN0T1/T2期PTC患者;(3)术前未接受甲状腺手术、放疗及化疗;(4)所有患者均接受中央区淋巴结清扫;(5)患者及家属同意加入本次研究。排除标准:(1)其他类型甲状腺癌;(2)对纳米碳示踪剂过敏者。本次研究所有患者均签署知情同意书,研究中涉及的伦理问题已经呈报至我院伦理委员会并获得批准实施。研究路线见图1。

2. 方法:麻醉方式选择全身麻醉,手术方式和切除范围根据术前评估决定,均接受中央区淋巴结清扫,常规组根据患者经验和前期检查结果进行淋巴结清扫。踪剂组患者在术中用1 ml注射器注入纳米碳混悬注射液0.1 ml,在注射药物时应注意防止

注入血管。待淋巴结黑染后,继续下一步清扫淋巴结,将切除组织送检,记录切除组织结果。在手术中应注意保护甲状旁腺及喉返神经。

表1 153例PTC患者术中不同淋巴结清扫方式两组患者基线资料对比[($\bar{x} \pm s$),例]

例数	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	肿瘤直径 (cm)
踪剂组	76	31/45	48.3 ± 9.8	23.6 ± 6.5	1.6 ± 0.4
常规组	77	30/47	47.8 ± 10.2	23.4 ± 5.8	1.5 ± 0.4
统计值		0.053	0.302	0.201	0.894
P值		0.817	0.763	0.841	0.373

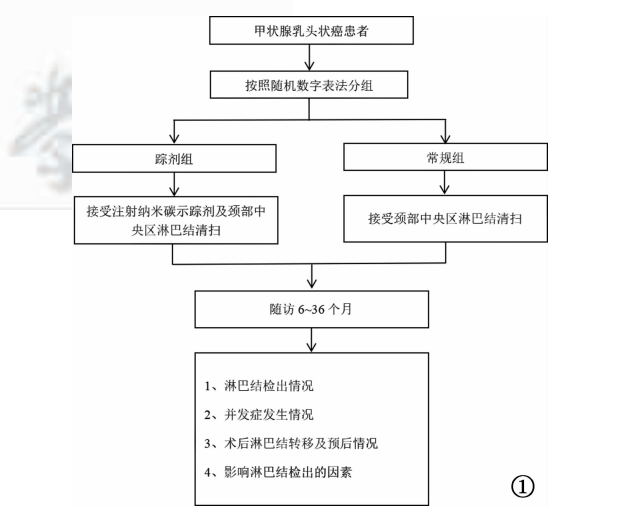


图1 153例cN0T1/T2期PTC患者研究路线图

3. 淋巴结结果判定:对收集的淋巴结标本进行HE染色,在-40℃条件下低温保存,标本冷冻变硬后选取3个不同层面进行切取,每个层面选择切取的切片厚度为5 mm,进行HE染色,由病理科指定

医师进行确诊。收集病理组织结果。

4. 观察指标:(1)围术期各项指标和并发症发生率;(2)中央区淋巴结清扫情况,记录患者淋巴结检出情况;(3)所有患者随访至2019年12月31日,记录患者术后转移、复发以及生存期等情况。(5)影响纳米碳示踪剂检出淋巴结数量:以淋巴结检出数量均值为界值,对影响因素进行分析,其中医师经验的判断为,若外科医师5年内手术量>100例则为经验丰富,否则为经验不丰富。

5. 统计学处理:采用 Graphpad Prism 8.0 以及 SPSS 21.0 进行临床数据的分析,围术期指标及淋巴结清扫数量等计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,独立 t 检验;术后并发症、复发率及淋巴结检出阳性率采用 χ^2 检验;预后情况绘制 *kaplanmeier* 生存曲线,对淋巴结检出因素进行单因素和多因素 *logistic* 回归分析, $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

结果

1. 两组患者围术期指标对比:两组在围手术期指标手术时间、住院时间、术中出血量、引流量差异无统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 153例PTC患者术中不同淋巴结清扫方式两组围术期指标对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间 (min)	住院时间 (d)	术中出血量 (ml)	引流量 (ml)
踪剂组	76	112.6±21.3	6.5±1.7	53.4±12.5	37.4±8.7
常规组	77	114.2±24.5	7.0±2.1	52.1±11.3	36.4±8.2
统计值		0.435	1.358	0.666	0.756
P值		0.664	0.176	0.507	0.451

2. 两组淋巴结清扫情况:踪剂组淋巴结检出阳性率为95.1%,人均清扫淋巴结数量为(9.3±2.3)枚明显高于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 153例PTC患者术中不同淋巴结清扫方式两组淋巴结清扫情况(例)

组别	例数	淋巴结检出阳性率 (%)	人均清扫淋巴结数量 (枚)
踪剂组	76	713/749(95.1)	9.3±2.3
常规组	77	524/671(78.0)	6.8±1.7
统计值		92.199	7.641
P值		0.000	0.000

3. 两组患者术前术后血钙和PTH变化:两组在术前1d的Ca²⁺和PTH比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。踪剂组在术后1d、3d、术后3个月血Ca²⁺水平和PTH水平,明显高于常规组($P<$

0.05)。见图2、3。

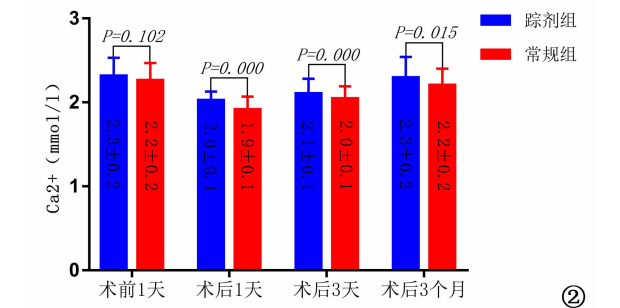


图2 153例PTC患者术中不同淋巴结清扫方式两组术前术后血钙变化

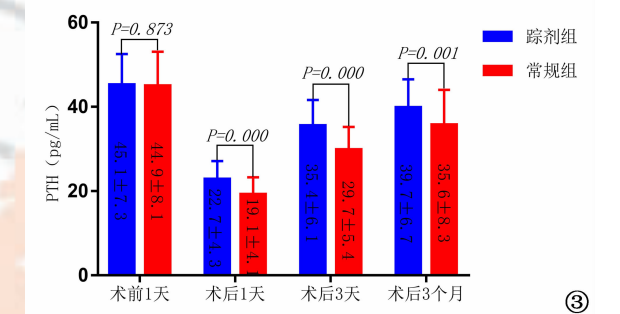


图3 153例PTC患者术中不同淋巴结清扫方式两组术前术后PTH变化

4. 两组并发症比较:踪剂组术后发生喉返神经损伤均在术后6个月内恢复正常;1例发生永久甲状旁腺功能减退症(血钙<2 mmol/L,并且持续时间>6个月)。常规组发生喉返神经损伤在术后7个月恢复正常;1例发生永久甲状旁腺功能减退症。踪剂组甲状旁腺受损情况明显低于常规组($P<0.05$),见表4。

表4 153例PTC患者术中不同淋巴结清扫方式两组并发症发生率比较[例(%)]

组别	例	喉返神经损伤	甲状旁腺损伤
踪剂组	76	2(2.6)	21(27.6)
常规组	77	4(5.1)	34(44.1)
χ^2 值		0.667	4.536
P值		0.414	0.033

5. 两组术后复发情况及与淋巴结清扫数量相关性:踪剂组复发率(15.8%)明显低于常规组(29.9%), $P<0.05$ 。两组的组内复发与未复发患者淋巴结清扫数量比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$),提示术后复发与淋巴结清扫数量具有相关性,见表5。

6. 清扫淋巴结数量与PTC预后的关系:经计算2组患者的清扫淋巴结数平均数为8.0枚,因此我们取>8枚和≤8枚对患者的预后进行分析。所有患者的24个月总生存率为91.5%,不同淋巴结清

扫数量与生存预后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图4。

表5 153例PTC患者术中不同淋巴结清扫方式
两组术后复发情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例	复发例数 (%)	复发淋巴结 清扫数量	未复发淋巴 结清扫数量	相关 系数	P 值
追踪组	76	12(15.8) ^a	5.7 ± 1.5 ^b	10.0 ± 2.7 ^a	0.501	0.000
常规组	77	23(29.9)	4.7 ± 1.2 ^b	7.7 ± 2.1	0.531	0.000
统计值		4.298	12.155	5.886		
P 值		0.038	0.000	0.000		

注:与常规组比较,^a $P < 0.05$;与组内未复发比较,^b $P < 0.05$

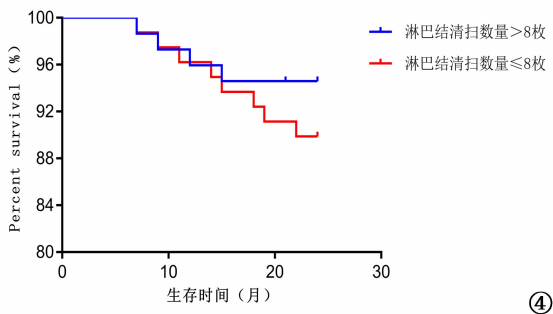


图4 153例PTC患者术中不同淋巴结清扫数量Kaplan-Meier生存曲线

7. 影响纳米碳示踪剂检出淋巴结数量的单因素分析及多因素分析:取清扫淋巴结数量是否 >8 枚作为因变量,将各因素进行多因素logistic回归分析,结果显示,体重指数、淋巴结平均直径、医师经验是纳米碳示踪剂检出淋巴结清扫数量的独立危险因素($P < 0.05$),见表6。

表6 影响纳米碳示踪剂检出淋巴结数量的
单、多因素分析结果

	单因素分析		
	OR	95% CI	P 值
性别(男,女)	1.046	0.673 ~ 1.663	0.268
年龄(<50 岁, ≥ 50 岁)	2.016	1.457 ~ 2.771	0.042
术前活检(有,无)	1.169	0.739 ~ 1.854	0.147
体重指数(<25 kg/m ² , ≥ 25 kg/m ²)	2.281	1.653 ~ 3.054	0.022
肿瘤T分期(T1,T2)	1.228	0.549 ~ 2.158	0.096
手术时间(≤ 120 min, > 120 min)	1.105	0.684 ~ 1.830	0.328
术中出血量(> 50 ml, ≤ 50 ml)	0.847	0.369 ~ 1.562	0.117
淋巴结平均直径(< 1 cm, ≥ 1 cm)	2.368	1.226 ~ 3.694	0.032
医师经验(丰富,不丰富)	2.143	1.664 ~ 2.805	0.021
	多因素分析		
	OR	95% CI	P 值
年龄(<50 岁, ≥ 50 岁)	1.239	0.726 ~ 1.893	0.078
体重指数(<25 kg/m ² , ≥ 25 kg/m ²)	1.784	1.374 ~ 2.361	0.034
淋巴结平均直径(< 1 cm, ≥ 1 cm)	1.889	1.259 ~ 2.628	0.036
医师经验(丰富,不丰富)	2.017	1.397 ~ 3.016	0.045

讨论

手术是治疗甲状腺癌的主要治疗方案,有临床资料显示甲状腺手术可能会导致甲状旁腺损伤,因此选择有效的方法预防甲状旁腺的损伤越来越受到关注^[9-11]。纳米碳示踪剂是用于标记淋巴结的示踪剂之一,因其示踪剂本身无生物活性,使用较为安全,同时能够将淋巴结显影,而甲状旁腺未显影,可以有效区别甲状旁腺,因此起到保护甲状旁腺的目的^[12-13]。

本研究结果显示,应用纳米碳示踪剂能够提高淋巴结检出的阳性率以及淋巴结检出数量,在清扫过程中更加精确、高效。Min等^[14]选取淋巴结检测阳性的PTC患者作为研究对象,结果提示纳米碳示踪剂能够有效提高淋巴结检出率。纳米碳示踪剂的使用与PTC的复发有相关性,而与术后生存期无关。Angela等^[17-19]研究也提示,PTC的预后往往较好,而肿瘤的复发对预后无影响,支持本次结果。

在并发症方面,应用纳米碳示踪剂患者的术后血钙和PTH波动水平明显低于未使用纳米碳示踪剂患者,但是喉返神经的保护方面,应用纳米碳示踪剂患者则未见明显优势。提示在手术中,对于喉返神经的判断多依赖于解剖学和形态学因素,纳米碳示踪剂无法起到区分作用。Goran等^[15\16]研究支持本次结果。本研究对影响纳米碳示踪剂检出淋巴结清扫数量因素进行分析,结果显示体重指数、淋巴结平均直径、医师经验是纳米碳示踪剂检出淋巴结清扫数量的独立危险因素,与王新征等^[20]等研究结果一致。

综上所述,cN0T1/T2期甲状腺乳头状癌患者中,选择纳米碳示踪剂用于中央区淋巴结清扫时,能够有效提高淋巴结清扫数量,对于降低手术并发症发生以及术后复发有积极作用。

参考文献

[1] Bohec H, Breuskin I, Hadoux J, et al. Occult contralateral lateral lymph node metastases in unilateral N1b papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg, 2018, 43(3):818-823.

[2] 杜峻峰,安然,李世拥.分化型甲状腺癌术中纳米碳示踪对颈淋巴结清扫的指导意义[J/CD]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2018, 12(6):462-465.

[3] Maksimovic S, Jakovljevic B, Gojkovic Z. Lymph node metastases papillary thyroid carcinoma and their importance in recurrence of disease[J]. Med Arch, 2018, 72(2):108-111.

[4] 赵淑艳,马云海,尹哲,等. cN0T1/T2期甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫观点的变迁及反思[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(7):863-866.

[5] Mandapathil M, Lennon P, Ganly I, et al. Significance and manage-

- ment of incidentally diagnosed metastatic papillary thyroid carcinoma in cervical lymph nodes in neck dissection specimens [J]. Head Neck, 2019, 41(11):3783-3787.
- [6] 郝洪庆, 菅雁兵, 陈志达, 等. 吡啶菁绿荧光实时成像技术在甲状腺癌根治术淋巴结清扫中的初步应用研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(3):219-223.
- [7] Zhao WJ, Luo H, Zhou YM, et al. Preoperative ultrasound-guided carbon nanoparticles localization for metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma during reoperation: A retrospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(10):e6285.
- [8] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(10):405-411.
- [9] Yordanova A, Mahjoob S, Lingohr P, et al. Diagnostic accuracy of [^{99m}Tc]Tc-Sestamibi in the assessment of thyroid nodules[J]. Oncotarget, 2017, 8(55):94681-94691.
- [10] Sojak J, Siřák M, Kališ A, et al. Papillary thyroid carcinoma: analysis of the central compartment's lymph nodes metastases[J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2017, 60(1):44-50.
- [11] Arora S, Prabhu M, Damle NA, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Imaging in Recurrent Medullary Thyroid Cancer: A New Theranostic Tracer in the Offing [J]. Indian J Nucl Med, 2018, 33(3):261-263.
- [12] 赵淑艳, 马云海, 尹哲, 等. cN0 T1/T2 期甲状腺乳头状癌行颈中央区淋巴结清扫的合理性及其范围的探讨[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(2):105-109.
- [13] Samnick S, Al-Momani E, Schmid JS, et al. Initial clinical investigation of [¹⁸F]tetrafluoroborate PET/CT in comparison to [124]iodine PET/CT for imaging thyroid cancer[J]. Clin Nucl Med, 2018, 43(3):162-167.
- [14] Min L, Lang BHH, Chen W, et al. Utility of activated carbon nanoparticle (CNP) during total thyroidectomy for clinically nodal positive papillary thyroid carcinoma (PTC)[J]. World J Surg, 2020, 44(2):356-362.
- [15] Goran M, Pekmezovic T, Markovic I, et al. Lymph node metastases in clinically N0 patients with papillary thyroid microcarcinomas-A single institution experience[J]. J BUON, 2017, 22(1):224-231.
- [16] Eweida AM, Sakr MF, Hamza Y, et al. Level I lymph node involvement in patients with N1b papillary thyroid carcinoma: a prospective study[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(4):1951-1958.
- [17] Spanu A, Nuvoletti S, Gelo I, et al. The role of diagnostic ¹³¹I-SPECT/TC in patients with papillary thyroid microcarcinoma in long-term follow-up [J]. J Nucl Med, 2018, 59(10):1510-1515.
- [18] Liu L, Zhu J, Lu CJ, et al. Application value of nanocarbon lymphatic tracer in thoraco-laparoscopic esophagectomy[J]. Minerva Chir, 2017, 72(6):475-482.
- [19] Do SI, Kim HS, Kim K, et al. Predictive Value of Sphingosine Kinase 1 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma[J]. Anticancer Res, 2017, 37(10):5399-5405.
- [20] 王新征, 刘金彪, 侯永强, 等. 影响纳米炭在乳腺癌前哨淋巴结中活检成功率因素的 logistic 回归分析[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(4):411-416.

(收稿日期:2020-02-15)

本文引用格式: 龚勤俭, 张莹华, 杨再军, 等. 纳米碳示踪剂用于 cN0T1/T2 期甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫的效果及影响因素[J/CD]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2020, 14(5):517-521.

中华医学会