



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.007
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.007
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(11):1563–1567.

· 专题研究 ·

纳米碳在甲状腺乳头状癌中央区淋巴清扫中的应用

宋韞韬, 张乃嵩, 王天笑, 徐国辉, 魏炜

(北京大学肿瘤医院 / 北京市肿瘤防治研究所 头颈外科 / 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要

目的: 探讨术中注射纳米碳混悬液在甲状腺乳头状癌中央区淋巴清扫手术中的临床价值。

方法: 回顾性分析 270 例甲状腺乳头状癌连续病例的临床和病理资料, 其中 70 例 (78 侧) 术中注射纳米碳混悬液 (观察组), 200 例 (215 侧) 未注射 (对照组), 所有标本行病理检查。

结果: 两组患者基本临床病理资料无统计学差异 (均 $P>0.05$), 具有可比性; 观察组和对照组检出淋巴结总数分别为 475 枚和 790 枚, 观察组平均每侧检出淋巴结数多于对照组 (5.50 vs. 3.00, $P<0.01$), 但两组间合并淋巴细胞甲状腺炎患者检出淋巴结数差异无统计学意义 (6.00 vs. 4.50, $P>0.05$); 观察组染色淋巴结转移率低于未染色淋巴结 (21.67% vs. 39.15%, $\chi^2=17.250$, $P<0.01$)。

结论: 纳米碳可增加甲状腺乳头状癌手术中央区淋巴结检出数量, 但对于合并淋巴细胞甲状腺炎患者可能作用有限。

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 纳米粒子; 淋巴结切除术
中图分类号: R736.1

Application of carbon nanoparticles in central neck dissection for papillary thyroid carcinoma

SONG Yuntao, ZHANG Naisong, WANG Tianxiao, XU Guohui, WEI Wei

(Department of Head and Neck surgery, Peking University Cancer Hospital/ Research Institute for Prevention and Treatment of Tumor; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Beijing 100142, China)

Abstract

Objective: To investigate the clinical value of intraoperative injection of carbon nanoparticles in central neck dissection for papillary thyroid carcinoma (PTC).

Methods: The clinical and pathological data of 270 consecutive PTC patients were retrospectively analyzed. Of the patients, 70 cases (78 sides) underwent intraoperative injection of carbon nanoparticles (observation group), and the other 200 cases (215 sides) underwent conventional surgery without injection of carbon nanoparticles (control group). Routine pathological examination was performed in all resected specimens.

Results: The basic clinicopathologic data showed no significant difference between the two groups of patients (all $P>0.05$), and were comparable. The total number of detected lymph nodes was 475 and 790 in observation group and control group, respectively. The average number of detected lymph nodes for each side in observation group was greater than that in control group (5.50 vs. 3.00, $P<0.01$), but that showed no significant difference between the two groups in patients with lymphocytic thyroiditis (6.00 vs. 4.50, $P>0.05$). The metastatic rate in the

收稿日期: 2016-08-21; 修订日期: 2016-10-20。

作者简介: 宋韞韬, 北京大学肿瘤医院主治医师, 主要从事头颈肿瘤外科方面的研究。

通信作者: 张乃嵩, Email: zhangns33@sina.com

black-stained lymph nodes was less than that in those without staining in observation group (21.67% vs. 39.15%, $\chi^2=17.250, P<0.01$).

Conclusion: Carbon nanoparticle injection can increase the number of lymph node detection during central neck dissection for papillary thyroid cancer, but the value is limited in patients with lymphocytic thyroiditis.

Key words Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Papillary; Nanoparticles; Lymph Node Excision

CLC number: R736.1

甲状腺癌近年来发病率快速上升, 其中90%以上为乳头状癌(PTC)^[1]。甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移率高, 其中中央区淋巴结最易受累, 转移率可达50%~70%^[2], 甲状腺癌的手术治疗应包括中央区淋巴清扫, 在国内已成为广泛共识^[3]。中央区转移淋巴结与正常淋巴结在术前影像学上不易区分^[4-5], 因此术中容易遗漏。纳米碳混悬液作为淋巴结造影剂, 已在甲状腺癌手术中开展使用, 对提高淋巴结检出数量、显示并保护甲状旁腺等起到积极作用^[6-9]。也有研究^[10]将纳米碳用于甲状腺癌的前哨淋巴结活检。本研究对我中心使用纳米碳的一部分病例做回顾性研究, 并设置对照组, 探索其在甲状腺乳头状癌中央区淋巴清扫手术中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 病例资料

回顾分析2015年2月4日—2015年6月24日期间因甲状腺癌于我科进行手术治疗的患者的临床资料。手术方式为: 单侧腺叶及峡部切除或甲状腺全切除/近全切除, 单侧或双侧中央区淋巴清扫, 部分患者行侧颈淋巴清扫。术后病理均为乳头状癌, 所有患者均无远处转移。排除标准为: (1) 非初次手术; (2) 非根治性手术; (3) 未行中央区淋巴清扫或清扫标本中未见淋巴结(为脂肪组织或胸腺等)。依据患者术前意愿决定术中是否注射纳米碳, 并将患者分为观察组与对照组, 其中观察组70例, 78侧, (8例为双侧中央区淋巴清扫); 对照组200例, 215侧。两组间年龄、性别、原发灶T分期、术前N分期、中央区清扫手术方式、是否合并淋巴细胞甲状腺炎、侧颈淋巴结转移等情况均无统计学差异(表1)。术前淋巴结阳性(cN+)以超声检查可疑转移为标准, 主要特征包括以下至少1条: 淋巴结低回声, 体积增大或变

圆, 皮髓质结构欠清, 合并钙化或囊性变, 血流丰富等。纳米碳混悬液为重庆莱美药业股份有限公司产品。

表 1 观察组和对照组一般临床资料比较

Table 1 Comparison of the general clinical data between observation group and control group

因素	观察组 (n=70)	对照组 (n=200)	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	41.31 ± 11.76	42.69 ± 11.75	0.779
性别[n(%)]			
男	14 (20.0)	34 (17.0)	0.572
女	56 (80.0)	166 (83.0)	
原发灶T分期[n(%)]			
T ₁ /T ₂	22 (31.4)	85 (42.5)	0.103
T ₃ /T ₄	48 (68.6)	115 (57.5)	
术前N分期[n(%)]			
cN ₀	50 (71.4)	147 (73.5)	0.737
cN+	20 (28.6)	53 (26.5)	
合并淋巴细胞甲状腺炎 [n(%)]	17 (24.3)	50 (25.0)	0.905
中央区清扫方式[n(%)]			
单侧	62 (88.6)	185 (92.5)	0.311
双侧	8 (11.4)	15 (7.5)	
侧颈淋巴结转移情况[n(%)]			
有	6 (8.6)	26 (13.0)	0.395
无	64 (91.4)	174 (87.0)	

1.2 手术方法

手术均为全麻, 取颈部胸骨切迹上一横指沿皮纹弧形切口, 分离皮瓣, 沿颈白线纵行切开, 显露少许患侧甲状腺下段被膜, 注意尽量少分离周围组织。观察组使用1 mL注射器, 在暴露的甲状腺腺体处缓慢推注纳米碳混悬液约0.1~0.2 mL, 出针时以电刀电凝进针点, 避免药物溢出。等待约1 min, 待腺体大部分黑染后, 自甲状腺上极开始分离, 切除患侧腺叶及峡部, 随后清扫患侧中央区淋巴结。部分患者在切除腺叶后行肿物冷冻切片检查, 部分患者在中央区清扫后行侧颈淋巴清扫。中央区淋巴清扫范围: 上至舌骨水平, 包

括喉前淋巴结, 下至胸骨切迹, 外侧至颈总动脉内侧缘, 内侧至气管中线。

仔细检查切除的中央区淋巴结标本, 并将观察组淋巴结分为黑染和未黑染两组, 分别送常规病理检查。

1.3 统计学处理

本组研究中淋巴结检出数量不符合正态分布, 采用中位数(下四分位数, 上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]形式描述, 组间比较采取Wilcoxon秩和检验, 分类数据组间比较采取 χ^2 检验, 所有统计分析采用SPSS 22.0软件实现, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检出淋巴结数量

270例患者共行中央区淋巴清扫293侧。观察组78侧, 共检出淋巴结475枚, 其中转移淋巴结140枚; 对照组215侧, 共检出淋巴结790枚, 其中转移淋巴结220枚。观察组单侧淋巴结检出数量多于对照组($P < 0.01$) (表2)。

表 2 两组平均淋巴结检出数比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2 Comparison of the average number of lymph node detection between the two groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	淋巴结数(枚)
观察组(78侧)	5.50(4.00, 8.00)
对照组(215侧)	3.00(2.00, 5.00)
P	<0.01

观察组中淋巴细胞甲状腺炎17例, 均为单侧VI区淋巴清扫, 共检出淋巴结100枚; 对照组中淋巴细胞甲状腺炎50例, 其中44例为单侧VI区清扫, 6例为双侧VI区清扫, 共检出淋巴结281枚, 平均侧淋巴结检出数无统计学差异($P > 0.05$) (表3)。

表 3 两组间淋巴细胞甲状腺炎患者淋巴结检出数比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 3 Comparison of the average number of lymph node detection in patients with lymphocytic thyroiditis between the two groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	检出淋巴结数(枚)
观察组(17侧)	6.00(4.00, 7.50)
对照组(56侧)	4.50(3.00, 7.00)
P	0.601

2.2 淋巴结转移率

观察组与对照组总淋巴结转移率无统计学差异(29.47% vs. 27.85%, $\chi^2 = 0.385$, $P = 0.535$)。将观察组染色淋巴结和未染色淋巴结分别送病理, 染色淋巴结转移率为21.67%(57/263); 未染色淋巴结转移率为39.15%(83/212), 染色淋巴结转移率低于未染色淋巴结($\chi^2 = 17.250$, $P < 0.01$), 同时也低于对照组($\chi^2 = 3.881$, $P = 0.049$)。

3 讨 论

虽然PTC总体预后良好, 仍有部分患者会出现复发或转移^[11-12]。颈部淋巴结转移是甲状腺乳头状癌患者复发率升高和存活率下降的危险因素^[13], 多发生于中央区。对于术前已有淋巴结转移的PTC行中央区淋巴结清扫已无争议, 对于术前淋巴结阴性(cN_0)的患者, 虽然预防性清扫对预后改善仍不明确^[14], 但多数认为预防性清扫并不增加并发症发生, 且降低局部复发风险^[15-17], 因此, 国内指南建议常规行中央区淋巴清扫^[4]。不同于颈部其他淋巴结, 颈中央区淋巴结体积较小, 位置隐蔽, 手术容易遗漏。

纳米碳混悬液由直径150 nm的碳颗粒制成, 具有高度的淋巴系统趋向性, 且不进入血管。纳米碳作为淋巴结示踪剂, 在大肠癌、乳腺癌、胃癌等手术中均有应用^[18-20], 用于甲状腺癌术中淋巴结造影也有较多报道。大部分研究均表明, 使用纳米碳有利于显影颈部淋巴结, 并利于保护甲状旁腺, 减少术后并发症的发生^[21]。

本研究证实了纳米碳可提高检出淋巴结总数量。可能原因为部分VI区淋巴结体积较小, 容易遗漏, 经纳米碳染色后, 便于发现位于肌肉、神经、血管间隙处的这部分微小淋巴结, 从而提高了总体检出数量。已有研究^[22-23]证实使用纳米碳可检出更多的 ≤ 5 mm甚至 ≤ 2 mm的微小淋巴结, 本研究比较了伴有淋巴细胞甲状腺炎的患者淋巴结检出数量的差异, 也间接证实了这一观点。淋巴细胞甲状腺炎, 特别是桥本氏甲状腺炎通常伴有甲状腺周围淋巴结反应性增生, 淋巴结体积增大, 在肉眼下均容易辨识。在淋巴细胞甲状腺炎亚组, 观察组和对照组淋巴结检出数量无统计学

差异。当然，在样本量足够大的情况下，两组之间可能将表现出差异，但这至少说明，对于合并淋巴细胞性甲状腺炎患者，使用纳米碳可能对切除更多的淋巴结作用不是那么明显。

中央区淋巴结为多数甲状腺癌转移的首站，而中央区淋巴结转移多为隐匿性，判断相对困难，因此前哨淋巴结活检成为临床研究的热点。前哨淋巴结为区域组织中最先引流原发癌淋巴的淋巴结，对它的活检应能够准确地预测区域淋巴结的状态^[24]。有学者^[10]认为纳米碳可用于甲状腺癌前哨淋巴结显影，且敏感度、特异度等优于美兰等传统造影剂。但本研究发现观察组中染色的淋巴结转移率低于未染色的淋巴结，甚至低于对照组的转移率，依靠纳米碳染色预测淋巴结转移敏感度和特异度均较低。分析原因可能为：(1) 转移淋巴结中的肿瘤细胞堵塞或影响了淋巴引流通路，使染料不易进入，从而更倾向于流向正常的淋巴结；(2) 在注射之前显露甲状腺的手术操作可能破坏了正常淋巴引流通路，术前注射可能反应更真实的淋巴引流过程。(3) 转移淋巴结体积较大，进入少量纳米碳颜色变化不如体积小的淋巴结明显，被误认为未染色。(4) 腺体内不同部位的肿瘤淋巴引流路径不同，比如肿瘤位于上极而注射点位于下极，纳米碳染色的淋巴结就可能与真正转移的淋巴结发生偏差。有学者^[25]发现肿瘤位于腺体上极时，颈II~V区淋巴结转移率较高，而肿瘤位于下极时更倾向于VI区转移。对于不同位置的肿瘤，在VI区范围内也可能倾向于转移至不同亚区，具体规律还有待探索。(5) 纳米碳在淋巴系统中弥散速度过快，在清扫时已经染黑了大量非转移的淋巴结，影响了准确性。因此，纳米碳在甲状腺癌前哨淋巴结活检中应该如何应用，是否可以通过注射于肿瘤内部或通过缩短弥散时间等方法来提高对肿瘤转移的预测价值，还有待进一步的研究。

总之，在甲状腺乳头状癌的中央区淋巴清扫手术中，使用纳米碳可以增加淋巴结的检出数量，但合并淋巴细胞性甲状腺炎的患者可能获益有限。染色的淋巴结转移率低于未染色淋巴结，提示纳米碳染色可能不能预测肿瘤转移途径。

参考文献

[1] Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United

States[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(4):317-322.

[2] Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2003, 134(6): 946-955.

[3] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(17):1249-1272.

Chinese Society of Endocrinology, Endocrinology Group of Chinese Society of Surgery, Committee of Head and Neck Cancer of China Anti-Cancer Association, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 39(17):1249-1272.

[4] Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer[J]. *Arch Surg*, 2006, 141(5):489-496.

[5] Hughes DT, White ML, Miller BS, et al. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2010, 148(6):1100-1107.

[6] 王晓雷, 吴跃煌, 徐震纲, 等. 纳米碳在鉴别甲状腺周围淋巴结和甲状旁腺中的作用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(2):136-140.

Wang XL, Wu YH, Xu ZG, et al. Parathyroid glands are differentiated from lymph node by activated-carbon particles[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2009, 44(2):136-140.

[7] Xu XF, Gu J. The application of carbon nanoparticles in the lymph node biopsy of cN0 papillary thyroid carcinoma: a randomized controlled clinical trial[J]. *Asian J Surg*, 2016, [Epub ahead of print]

[8] 邓维叶, 李浩, 陈艳峰, 等. 纳米碳混悬液在甲状腺乳头状癌术中应用的研究[J]. *中华普通外科学文献:电子版*, 2014, 8(6):451-455. Deng WY, Li H, Chen YF, et al. Clinical application of carbon nanoparticles suspension in papillary thyroid carcinoma[J]. *Chinese Archives of General Surgery:Electronic Version*, 2014, 8(6):451-455.

[9] Li Y, Jian WH, Guo ZM. A meta-analysis of carbon nanoparticles for identifying lymph nodes and protecting parathyroid glands during surgery[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(6):1007-1016.

[10] Hao RT, Chen J, Zhao LH, et al. Sentinel lymph node biopsy using carbon nanoparticles for Chinese patients with papillary thyroidmicrocarcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(8):718-724.

[11] Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma[J]. *N*

- Engl J Med, 1998, 338(5):297-306.
- [12] Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Long-term follow-up of the therapeutic outcomes for papillary thyroid carcinoma with distant metastasis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(26):e1063. doi: 10.1097/MD.0000000000001063.
- [13] Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, et al. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma[J]. *Surgery*, 2008, 144(6):1070-1078.
- [14] Nixon IJ, Wang LY, Ganly I, et al. Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection[J]. *Br J Surg*, 2016, 103(3):218-225.
- [15] Lang BH, Ng SH, Lau LL, et al. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy[J]. *Thyroid*, 2013, 23(9):1087-1098.
- [16] Popadich A, Levin O, Lee JC, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2011, 150(6):1048-1057.
- [17] Hartl DM, Mamelle E, Borget I, et al. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma[J]. *World J Surg*, 2013, 37(8):1951-1958.
- [18] Toma A, Hagiwara A, Otsuji E. Detection of sentinel lymphatic region with activated carbon particles in lymph node dissection for colorectal cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2002, 29 (12):2291-2293.
- [19] 颜博, 葛洁, 张斌, 等. 纳米碳在乳腺癌前哨淋巴结活检中的临床应用[J]. *中国肿瘤学临床*, 2011, 38(21):1335-1337.
- Yan B, Ge J, Zhang B, et al. Application of a Carbon Nanoparticle Suspension Injection into the Mammary Gland in the Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2011, 38(21):1335-1337.
- [20] 李佰营, 王直, 姬生威, 等. 纳米碳示踪技术在胃癌根治术中的应用[J]. *现代肿瘤学杂志*, 2012, 20(8):1673-1674.
- Li BY, Wang Z, Ji SW, et al. Clinical Use of Carbon Nanoparticles Tracer in gastrectomy for gastric cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2012, 20(8):1673-1674.
- [21] 宁迺玉, 康杰, 樊友本. 纳米碳在分化型甲状腺癌术中应用的研究进展[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(11):5043-5045.
- Ning EY, Kang J, Fan YB. Research progress of using nanocarbon in surgery for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinicians: Electronic Edition*, 2013, 7(11):5043-5045.
- [22] Yu W, Cao X, Xu G, et al. Potential role for carbon nanoparticles to guide central neck dissection in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Surgery*, 2016, 160(3):755-760.
- [23] 张惠灏, 朱有志, 吴坤琳, 等. 纳米碳在cN0分化型甲状腺癌术中的应用价值[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2015, 36(2):270-273.
- Zhang HH, Zhu YZ, Wu KL, et al. Application of Carbon Nanoparticles in Surgical Operation for Clinical Stage N0 Differentiated Thyroid Carcinoma[J]. *Medical Journal of Wuhan University*, 2015, 36(2):270-273.
- [24] Cabana RM. An approach for the treatment of the penile carcinoma[J]. *Cancer*, 1977, 39(2):456-457.
- [25] 孙荣昊, 李超, 樊晋川, 等. 肿瘤位置等临床病理特征与分化型甲状腺癌淋巴结转移的关系[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(9):993-997.
- Sun RH, Li C, Fan JC, et al. Relations of clinicopathologic features such as tumor location with lymph node metastasis of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2014, 41(9):993-997.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 宋韞韬, 张乃嵩, 王天笑, 等. 纳米碳在甲状腺乳头状癌中央区淋巴清扫中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11):1563-1567. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.007

Cite this article as: Song YT, Zhang NS, Wang TX, et al. Application of carbon nanoparticles in central neck dissection for papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(11):1563-1567. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.007