

纳米炭在甲状腺乳头状癌联合根治术中的应用价值

汤维芳, 王圣应

[中国科学技术大学附属第一医院西区(安徽省肿瘤医院)头颈乳腺外科, 合肥 230031]

[摘要] **目的** 探索纳米炭在甲状腺癌手术中的应用价值。**方法** 收集 216 例甲状腺乳头状癌患者的临床病理学资料。使用纳米炭混悬液组(纳米炭组)和未使用纳米炭混悬液组(对照组)各 108 例。比较两组患者的基线特征(年龄、性别、原发灶最大直径、T 分期、包膜侵犯、双侧癌、手术方式)、淋巴结清扫数、淋巴结转移情况以及术前、术后甲状旁腺功能指标和术后并发症等相关指标。**结果** 两组患者在年龄、性别、原发灶最大直径、T 分期、包膜侵犯、双侧癌、手术方式等基线特征方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳米炭组平均清扫(11.4 ± 5.3)枚,多于对照组的(6.3 ± 4.1)枚($P < 0.05$)。纳米炭组平均阳性淋巴结数为(2.4 ± 3.6)枚,同样多于对照组的(1.0 ± 1.7)枚($P < 0.05$)。纳米炭组甲状旁腺功能保护方面,两组患者手术前后甲状旁腺激素(PTH)和血钙值在组间、时间及交互作用的整体分析中差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);纳米炭组在术后 4 个时间点上,尤其是术后 1 个月和 3 个月的 PTH 值和血钙值均明显高于对照组($P < 0.05$);且术后纳米炭组一过性低血钙症状 7 例,对照组 18 例,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 纳米炭可以增加中央区淋巴结清扫数目及转移淋巴结的切除率,且降低了甲状旁腺暂时性损伤的风险,对术中、术后甲状旁腺功能的保护起到了一定的作用。

[关键词] 甲状腺肿瘤;癌,乳头状;纳米粒子;碳;指示剂和试剂

中图分类号:R736.1 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.05.031

The clinical value of carbon nanoparticles in treatment of papillary thyroid cancer undergoing thyroidectomy with central neck dissection Tang Weifang, Wang Shengying (Department of Thyroid and Breast Surgery, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230031, China)

Corresponding author: Wang Shengying, Email: wangshengying61@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of the carbon nanoparticles (CN) in treatment of papillary thyroid cancer undergoing thyroidectomy with neck dissection. **Methods** A total of 216 patients enrolled in our study and allocated to the control group ($n = 108$) and the CN group ($n = 108$). All the patients have received (near) total unilateral lobectomy or bilateral thyroidectomy plus the central neck dissection. The baseline characteristics, lymph node-related indices (including number of total dissected lymph nodes and metastatic lymph nodes at central area), parathyroid hormone levels and postoperative complication indices were collected and compared between the 2 groups. **Results** The differences of baseline characteristics between the CN group and the control group were not significant (all $P > 0.05$). The total dissected lymph nodes in the CN group are 1231 while the control group are 682. The average lymph nodes in each patients in the CN group were 11.4 ± 5.3 which is higher than 6.3 ± 4.1 of the control group ($P < 0.05$). And similarly in the CN group, the average counts of positive lymph nodes was also higher than the control group [(2.4 ± 3.6) vs (1.0 ± 1.7)] ($P < 0.05$). In the integral analysis, the differences between the two groups of parathyroid hormone and serum calcium before and after surgery were all statistically significant (all $P < 0.05$). And in the Intergroup comparison, the mean parathyroid hormone levels and average serum calcium in the CN group were all higher than the control group at the four time points, especially at 1 and 3 months after operation (all $P < 0.05$). There were 7 patients with transient hypocalcaemia in the CN group while 18 patients in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The CN can increase the total retrieved lymph nodes in central neck dissection and the rate of metastatic lymph nodes resection. It also may decrease the risk of transient parathyroid injury. So the CN is clinically valuable in treatment of papillary thyroid cancer undergoing thyroidectomy with neck dissection.

[Keywords] Thyroid neoplasms; Carcinoma, papillary; Nanoparticles, carbon; Indicators and reagents

基金项目:安徽省自然基金项目(1508085QH183)

作者简介:汤维芳,医师,Email:ahszlyytwf@163.com

通信作者:王圣应,教授,博士生导师,Email:wangshengying61@163.com

甲状腺乳头状癌是甲状腺癌中最常见的类型,约占甲状腺癌的 80% 以上^[1-2]。甲状腺(近)全切除或单侧腺叶+峡部切除术已成为标准手术方式,但术中喉返神经及甲状旁腺的损伤等所带来的术后并发症仍屡见不鲜^[3]。且随着中央区淋巴结清扫术式日益普及,如何更彻底的清扫引流区域淋巴结并更好的保护甲状旁腺及其血液供应是甲状腺癌手术的难点^[4]。纳米炭作为新一代淋巴结显影剂,具有较强的淋巴趋向作用。且由于其染色增加了视觉对比度,在实际操作中甲状旁腺更容易被识别,因此也被称为纳米炭的“负显影”作用^[5-7]。本研究旨在探索纳米炭混悬液的术中应用在甲状腺乳头状癌联合根治术中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 用随机数字表法随机收集 2016 年 12 月至 2017 年 12 月安徽省肿瘤医院头颈乳腺外科的 cN0 期甲状腺乳头状癌的患者资料。符合纳米炭组(术中使用纳米炭)入组标准的病例为 108 例;再随机收集同期对照组(术中未行纳米炭注射)的病例 108 例。收集入组患者的临床病理学相关数据,包括年龄、性别、原发灶最大直径、T 分期、包膜侵犯、双侧癌、手术方式等。统计术前、术后患者血清钙值及甲状旁腺激素(PTH)值。根据术后常规病理报告统计术后淋巴结相关指标,包括淋巴结清扫数目、转移性淋巴结数目。记录术后相关并发症,包括切口出血、短期声音嘶哑、一过性低血钙症状等。本研究经医院伦理委员会审核通过,所有患者均签署知情同意书。

入组标准:①无颈部手术史,无童年期头颈部放射史;②均经术中冰冻和术后病理检查证实为甲状腺乳头状癌;③所有患者均行甲状腺(近)全切除或单侧腺叶+峡部切除术及中央区淋巴结清扫术;均未行侧颈部淋巴结清扫术。

1.2 手术过程 所有患者术前告知手术风险并签手术同意书。术中全部使用喉返神经电生理监测仪。纳米炭注射:精细化解剖甲状腺被膜后,在肿瘤病灶周缘取 1~2 点,用皮试针将纳米炭注入甲状腺内,每点注射 0.1~0.2 mL;注射前注意先回抽谨防误入血管;为防止液体渗漏污染术野,针头须插入腺体内较深部位,拔出后电灼或纱布按压注射部位。注射完毕须等待 5 min,再行甲状腺(近)全切除术或单侧腺叶+峡部切除术及中央区淋巴结清扫术。

1.3 术后处理及随访 所有入组患者术后均予以

抑制治疗。高危患者根据原发灶大小以及淋巴结转移情况建议选择选择性应用¹³¹碘治疗。临床随访采用电话或复诊,截止时间 2018 年 6 月 30 日,随访时间为 18 个月。所有患者随访期间无局部肿瘤复发,无远处转移,无死亡。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 21 软件包进行数据处理和统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验(正态资料)或成组秩检验(偏态资料)。多时点重复观测资料采用重复测量方差分析+组间 $LSD-t$ 检验+时间差值 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 纳米炭组 and 对照组各 108 例,所有 216 例患者术中冰冻及术后病理检查均证实为甲状腺乳头状癌。对照组患者年龄范围 25~76 岁,年龄(43.9 ± 12.2)岁;纳米炭组年龄范围 25~64 岁,平均年龄(45.1 ± 11.3)岁,组间差异无统计学意义($P = 0.457$);其中 ≥ 55 岁患者对照组为 15 例,纳米炭组为 23 例,两组间差异无统计学意义($P = 0.153$)。其他如原发灶直径、T 分期、包膜侵犯、双侧癌、手术方式的组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组中央区淋巴结清扫数据对比 纳米炭组共清扫枚 1231 淋巴结,清扫(11.4 ± 5.3)枚;对照组共清扫 682 枚淋巴结,清扫(6.3 ± 4.1)枚,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。在两组转移性淋巴结清扫数目上,纳米炭组共清扫 260 枚阳性淋巴结,转移(2.4 ± 3.6)枚;而对照组共清扫 116 枚阳性淋巴结,转移(1.0 ± 1.7)枚,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

纳米炭组出现 7 例一过性低钙症状,表现为口周及四肢末梢麻木感,无手足搐搦,静脉注射葡萄糖酸钙注射液 10~20 mL 或口服钙片上述症状可缓解,2 个月内停止药物治疗,症状基本消失;而对照组出现 18 例上述同样症状,给予相同处理后,症状亦消失;两者间差异有统计学意义($P = 0.019$)。对照组术后出血 1 例,纳米炭组术后出血 2 例,两组间差异无统计学意义($p > 0.05$)。所有患者术中均使用喉返神经电生理监测,且术中喉返神经监测肌电信号良好。术后对照组出现 9 例短期声音嘶哑,而纳米炭组为 3 例,均在半年内恢复。见表 1。

表 1 两组中央区淋巴结清扫期并发症数据对比

组别	例数	淋巴结 清扫数	阳性淋 巴结数	一过性低钙 症状(例)	切口出血 (例) ^a	短期声音 嘶哑(例)
对照组	108	6.3±4.1	1.0±1.7	18	1	9
纳米炭组	108	11.4±5.3	2.4±3.6	7	2	3
<i>t</i> (<i>Uc</i>) [χ^2] 值		7.910	(3.090)	[5.474]	-	[3.176]
<i>P</i> 值		<0.001	0.002	0.019	1.000	0.075

注:短期声音嘶哑:系声音嘶哑等症状在半年内基本恢复正常;一过性低钙症状:系术后出现口周及四肢麻木感;^aFisher 精确概率检验

2.3 两组甲状旁腺功能指标对比 经整体分析,两组患者手术前后 PTH 和血钙值在组间、时间及交互作用的整体差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在组内精细比较中,患者的术前术后 PTH 及血钙值均呈现下降后缓慢上升恢复的过程,且治疗前后差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在组间精细比较中,纳米炭组在术后 4 个时间点上,尤其是术后 1 个月和 3 个月的 PTH 值和血钙值均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组手术前后 PTH 值和血钙值对比($n = 108$)

时间	PTH 值(ng/L)		血钙值(mmol/L)	
	对照组	纳米炭组	对照组	纳米炭组
术前	41.84±7.95	41.34±8.32	2.30±0.13	2.32±0.10
术后 1 天	14.50±2.40 ^a	15.34±1.31 ^a	2.06±0.11 ^a	2.07±0.16 ^a
术后 3 天	11.34±3.94 ^a	14.97±2.57 ^a	2.07±0.12 ^a	2.09±0.18 ^a
术后 1 月	15.70±8.44 ^a	19.51±7.71 ^{ab}	2.10±0.09 ^t	2.21±0.10 ^b
术后 3 月	20.24±10.72 ^a	22.73±9.45 ^{ab}	2.15±0.07	2.23±0.06 ^b
组间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值	5.017, 0.019		30.274, <0.001	
时间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值	20.126, <0.001		19.124, <0.001	
交互 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值	5.138, 0.025		74.374, <0.001	

注:PTH 为甲状旁腺激素;整体分析为两因素重复测量方差分析,资料球形型校正采用 HF 系数法;时间精细比较为差值 *t* 检验, *a* 为和组内第 1 时间点比较, $P < 0.05$;组间精细比较为 LSD-*t* 检验, *b* 为两组同时点相比, $P < 0.05$

3 讨论

甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移最多见,且最常见累及部位在喉前区(Delphian 淋巴结)、气管前区以及气管旁区^[8-11]。国内指南建议在有效保护甲状旁腺和喉返神经情况下,应行病灶同侧中央区淋巴结清扫术,推荐级别 B^[3]。因此如何更彻底的切除中央区淋巴结,并且在术中尽量保护甲状旁腺功能是甲状腺癌手术的重点。纳米炭作为最新一代的淋巴结示踪剂,近来已开始应用于甲状腺外科,可以尝试借助纳米炭的淋巴示踪显影和甲状旁腺“负显影”作用达到彻底清扫中央区淋巴结和间接保护

甲状旁腺功能的目的。

纳米炭具有很强的淋巴趋向性,被注射到甲状腺组织内后,可使甲状腺及其引流区域的淋巴管和淋巴结黑染^[6,12]。纳米炭混悬液中的碳颗粒直径是 150 nm,以规则的团粒的形式悬浮于液体中^[13]。毛细血管内皮细胞间隙是 20 ~ 50 nm,而毛细淋巴管内皮细胞间隙为 120 ~ 500 nm,且基膜发育不完整^[12],因此纳米炭被注射进入器官组织后可迅速进入淋巴管或被巨噬细胞吞噬后进入毛细淋巴管,并在淋巴结内停留、聚集,不会进入血管。

在此研究中可以发现,纳米炭在甲状腺癌手术中的应用的确起到良好的淋巴结示踪作用及甲状旁腺“负显影”保护作用。它增加了中央区淋巴结的清扫总数($P < 0.001$)以及转移淋巴结的切除数($P < 0.05$)。另外通过监测术前、术后甲状旁腺功能,本研究发现术后血钙值及 PTH 值较术前均出现明显降低($P < 0.05$),并随时间推移缓慢升高并恢复;在整体分析和组间比较中可以发现,纳米炭组在甲状旁腺功能的保护上可能做的更好(术后 PTH 值及血钙值上明显高于对照组,尤其是在术后 1 个月和 3 个月时间点上)。此外纳米炭的使用还减少了术后一过性低血钙症状的发生频率。由此可以看出,纳米炭对甲状旁腺功能的确起到了一定的保护作用。在控制并发症方面,纳米炭组同样稍好于对照组。纳米炭“负显影”技术与喉返神经电生理监测技术的联合运用,极大地降低了甲状旁腺和喉返神经的损伤及术后出血等并发症的概率。

尽管纳米炭在甲状腺外科应用前景广阔,但仍有一定的适用范围。笔者总结其适应证为:①理论上所有的甲状腺手术均可应用纳米炭,但原发病灶较大尤其是占据整个甲状腺腺叶时,不建议使用。②在“负显影”辨认保护方面,一般情况下的甲状腺良恶性肿瘤手术均可使用。而当肿瘤较大尤其是胸骨后甲状腺肿瘤,不建议使用。此外纳米炭也有其缺点:①价格昂贵;②个体化差异导致注射剂量难以标准化;③延长手术时间。

本研究不足之处在于:①研究随访时间相对较短。②作为回顾性研究,入组的病例数较少,一定程度上影响研究结果的可靠性。

综上所述,纳米炭可以增加中央区淋巴结清扫数目及转移淋巴结的切除率,且降低了甲状旁腺暂时性损伤的风险,对术中、术后甲状旁腺功能的保护起到了一定的作用。纳米炭在甲状腺乳头状癌手术