

纳米碳示踪前哨淋巴结对 cN0 分化型甲状腺癌淋巴结 清扫及鉴别甲状旁腺的指导作用

宋家木,任书伟,丁小崇,王栋,龚丽,吴祥虎

(河南省信阳市中心医院肿瘤外科二病区,河南 信阳 464000)

摘要:目的 探讨纳米碳标记前哨淋巴结在改善术前临床无淋巴结转移(cN0)分化型甲状腺癌淋巴结清扫术及鉴别甲状旁腺组织中的应用价值。**方法** 将101例分化型甲状腺癌cN0患者随机分为试验组和对照组。试验组行纳米碳示踪前哨淋巴结,两组均行甲状腺全切及患侧颈部Ⅵ区淋巴结清扫,根据前哨淋巴结的快速冰冻病理检查结果决定是否加做患侧颈部(Ⅱ~Ⅳ区)淋巴结清扫。将试验组的Ⅵ区清扫标本分为黑染和非黑染两部分,分别计数试验组中黑染组织、非黑染组织及对照组Ⅵ区切除淋巴结中淋巴结总数量、转移淋巴结数量,检查有无甲状旁腺组织。**结果** 试验组Ⅵ区黑染组织中淋巴结均数[为(9.04±3.15)个]高于对照组[为(5.84±2.71)个],两组差异有统计学意义($t=5.473, P<0.01$)。转移淋巴结在颈部分布以Ⅵ区最为常见,其次为Ⅲ区、Ⅳ区、Ⅱ区。黑染组织未见甲状旁腺。**结论** 纳米碳示踪前哨淋巴结活检能发现早期转移颈部淋巴结,并指导是否行患侧颈部(Ⅱ~Ⅳ区)淋巴结清扫,有利于Ⅵ区淋巴结清扫彻底及甲状旁腺的保护。

关键词: 甲状腺肿瘤;纳米碳;前哨淋巴结活检;甲状旁腺

中图分类号: R-05;R736.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)06-0570-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.06.016

Guidance of tracing sentinel lymph nodes with Nano Carbon for the lymph node dissection and the identifying of parathyroid glands in the treatment of differentiated cN0 thyroid cancer

Song Jiamu, Ren Shuwei, Ding Xiaochong, Wang Dong, Gong Li, Wu Xianghu

(The Second Division of Surgical Oncology Department, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, Henan, China)

Abstract: **Objective** The study is dedicated to investigate the application of Nano Carbon tracing sentinel lymph nodes in improvement of lymph node dissection for the preoperative clinical N0 (cN0) differentiated thyroid cancer and in differentiation of parathyroid gland tissues. **Methods** A total of 101 patients with differentiated cN0 thyroid cancer were randomly divided into an experiment group and a control group. Nano Carbon tracing sentinel lymph nodes was performed for the experiment group. Patients from both groups received total resection of thyroid and cervical lymph node dissection in zone Ⅵ. Based on the pathological examination results of quick frozen sections of sentinel lymph nodes, additional lateral cervical lymph node dissection (zone Ⅱ~Ⅳ) was conducted or not. Dissected lymph nodes samples collected from zone Ⅵ in experiment group were subdivided into dark stained ones and non-dark stained ones. The total number of lymph nodes and of metastatic lymph nodes in dissected lymph nodes both from zone Ⅵ in control group and from dark stained and non-dark stained lymph node tissues were quantified. Parathyroid gland tissues were examined for both groups as well. **Results** The experimental group had more number of lymph nodes in dark stained tissues in zone Ⅵ (9.04±3.15) than the control group (5.84±2.71), there was statistically significant difference by comparison between the two groups ($t=5.473, P<0.01$). Metastatic lymph nodes were most commonly found in zone Ⅵ, then in zone Ⅲ, Ⅳ, Ⅱ. No parathyroid gland tissue was identified in dark stained tissues. **Conclusion** Sen-

tin lymph node biopsy can identify early metastasized lymph nodes and serve as a good guide to perform disease lateral cervical lymph node dissection (zone II ~ IV) or not. It is beneficial to thorough lymph node dissection and protect parathyroid glands.

Key words: thyroid neoplasm; Nano Carbon; sentinel lymph node biopsy; parathyroid glands

对于分化型甲状腺癌术前临床诊断未见淋巴结转移(cN0, cN0)的患者,是否常规行颈淋巴结清扫术及清扫范围存在争议。前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)技术能够准确地预测区域淋巴结的状态,根据活检结果确定手术范围,有报道表明SLNB在甲状腺癌的治疗上有指导意义^[1]。报道表明甲状腺全切+颈淋巴结清扫术后,永久性甲状旁腺功能减退发生率为16.2%,直接影响患者术后生活质量^[2]。因此在行甲状腺全切除加VI区淋巴结清扫术时,怎样有效保护甲状旁腺显得尤为重要。本研究在甲状腺癌根治术中采用纳米碳示踪前哨淋巴结活检技术,探讨其在cN0分化型甲状腺癌颈部淋巴结清扫术中的应用价值,以及通过标记甲状腺周围淋巴结,达到精确定位、更好保护甲状旁腺的目的。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年5月—2016年5月间于我院接受甲状腺癌手术101例cN0分化型甲状腺癌患者作为研究对象。随机将所有患者分成试验组50例和对照组51例,试验组男6例,女44例,年龄(50.20±4.30)岁;对照组男7例,女44例,年龄(51.50±3.70)岁。两组患者性别、年龄等一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准同意。

1.2 纳入和排除标准 纳入甲状腺肿瘤初治患者,术前通过查体、颈部超声、CT及穿刺细胞学检查筛选出的可能患甲状腺癌的病例,术中冰冻病理检查进一步证实为分化型甲状腺癌的患者。

1.3 cN0判断标准 cN0的判定参照Kowalski等^[3]提出的颈部淋巴结评价标准,为临床触诊未发现肿大淋巴结或肿大淋巴结最大直径<20 mm,质地柔软;影像学检查彩超或CT未发现肿大淋巴结或肿大淋巴结最大直径>20 mm,或者最大直径为10~20 mm,且

无中心性液化坏死、周边强化和淋巴结旁脂肪间隙消失。需符合上述所有条件。

1.4 手术方法

1.4.1 试验组 全身麻醉后,采用颈前低领式切口,显露甲状腺表面,将纳米碳混悬液分4点注入甲状腺病灶周围,每点大约0.1 ml。3 min后探查VI区淋巴结。寻找并切除最先黑染的前哨淋巴结,同时将甲状腺肿瘤切除,将淋巴结和甲状腺肿瘤组织一起送快速冰冻病理检查。证实为甲状腺癌者予行甲状腺全切及患侧颈VI区淋巴结清扫,若前哨淋巴结快速冰冻结果转移阳性,加做侧颈区淋巴结清扫(II~IV区)。

1.4.2 对照组 术中不使用纳米碳标记,余手术方法同试验组。将甲状腺肿瘤切除送快速冰冻病理检查,证实为甲状腺癌后行甲状腺全切及患侧颈VI区淋巴结清扫。

1.5 病理检查及观察指标 清扫标本送常规病理检查,计算试验组VI区清扫标本中黑染组织和未黑染组织,以及对照组VI区标本的淋巴结总数量、转移淋巴结数量,有无甲状旁腺。计数侧颈区淋巴结清扫后各区标本的淋巴结总数量、转移淋巴结数量。

1.6 统计学方法 使用SPSS 17.0软件统计分析数据,黑染组织中淋巴结均数和对照组的VI区淋巴结均数符合正态分布,统计分析采用 t 检验,计数资料的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组前哨淋巴结检测结果 试验组有30例前哨淋巴结均在中央区找到,快速冰冻结果转移阳性,加做单侧颈淋巴结清扫(II~IV区)。试验组均出现甲状腺均匀黑染,VI区淋巴结呈结节样黑染,未出现片状黑染,喉返神经未出现黑染,无纳米碳外溢影响术野现象发生,见图1A至图1C。

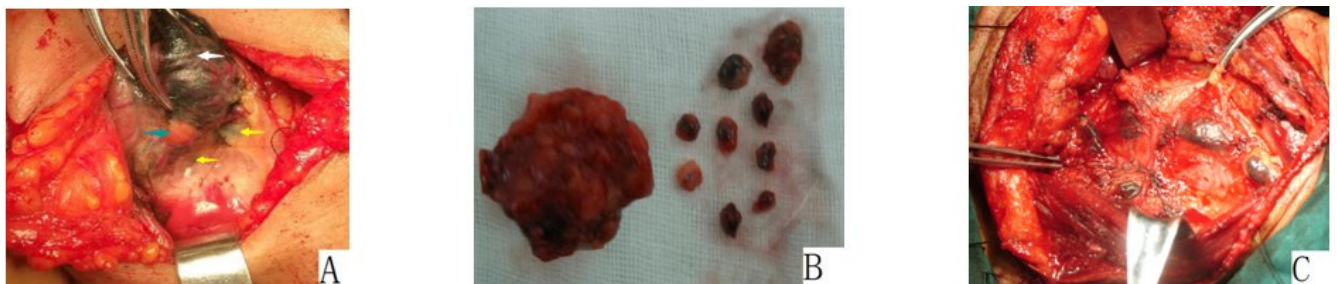


图1 试验组纳米碳标记淋巴结及甲状旁腺

注:图A:白色箭头为纳米碳染色的甲状腺,蓝色箭头为未黑染的甲状旁腺,黄色箭头为黑染的淋巴结;图B:VI区清扫标本分离出的无黑染组织(左)和黑染淋巴结(右);图C:试验组侧颈清扫黑染淋巴结

2.2 两组Ⅵ区淋巴结病理检查结果对比 试验组淋巴结纳米碳黑染率 95.56% (452/473)。试验组黑染淋巴结均数为 (9.04±3.15) 个, 对照组清扫淋巴结均数为 (5.84±2.71) 个, 经 t 检验两组差异有统计学意义 ($t=5.473, P<0.01$), 试验组清扫出的淋巴结数量高于对照组, 其均数的差值为 3.2 (95% CI: 2.380~4.356)。见表 1。

2.3 两组甲状旁腺误伤情况 试验组甲状旁腺误伤率 14.00% (7/50) 显著低于对照组甲状旁腺误伤率 35.29% (18/51), 经 χ^2 检验差异有统计学意义 ($P<0.05$)。详见表 1。试验组发生暂时性甲状旁腺功能低下 7 例 (14.00%), 对照组 16 例 (31.37%), 经 χ^2 检验两组差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.333, P=0.037$)。

表 1 两组Ⅵ区淋巴结检出数目及甲状旁腺误伤的比较

组别	清扫 患侧数	淋巴 结数	转移淋 巴结数	甲状旁腺 误伤例数
试验组 ($n=50$)	50	473	162	7 ^a
黑染		452	158	0
非黑染		21	4	7
对照组 ($n=51$)	51	298	135	18

注: 与对照组比较, $a: \chi^2=6.141, P=0.013$

2.4 试验组侧颈区(Ⅱ~Ⅳ区)清扫术后各区淋巴结病理检查结果 30 例前哨淋巴结阳性病例中, 有 3 例均未见Ⅱ~Ⅳ区淋巴结转移。Ⅲ区淋巴结转移率均高于Ⅳ区和Ⅱ区, 见表 2。

表 2 30 例试验组患者侧颈区(Ⅱ~Ⅳ区)清扫术后各区淋巴结病检情况

分区	淋巴 结总数	转移淋 巴结数	各区转移发生率 (%)
Ⅱ区	148	9	16.67(5/30)
Ⅲ区	241	27	40.00(12/30)
Ⅳ区	225	17	33.33(10/30)

3 讨论

3.1 SLNB 的意义 前哨淋巴结作为肿瘤转移的首站部位, 对其活检能够较准确地预测区域淋巴结的状态^[4]。SLNB 已在乳腺癌^[5]、胃癌^[6]的治疗中应用于判断区域淋巴结的转移情况, 同时更加精确的指导清扫范围。有学者在甲状腺癌术中引入 SLNB 技术帮助发现淋巴结隐匿性转移灶并取得成功^[3]。

目前对于 cN+ 甲状腺癌患者行病灶切除加颈淋巴结清扫已达成共识, cN0 甲状腺癌患者多数学者主张行中央区淋巴结清扫, 临床是否常规行侧颈淋巴结清扫一直存在争论。本研究试验组 50 例Ⅵ区淋巴结清

扫, 有 30 例前哨淋巴结均在中央区, 且证实有转移, Ⅵ区淋巴结转移率 60% (30/50), 30 例加做单侧颈淋巴结清扫(Ⅱ~Ⅳ区), 各区转移率分别是Ⅱ区 16.67%, Ⅲ区 40.00%, Ⅳ区 33.33%, 与 Wada 等^[7]报道甲状腺癌各区隐匿性转移结果相一致。Kupferman 等^[8]认为Ⅵ区为甲状腺癌淋巴结常见转移部位, 而颈侧区淋巴结转移以颈内静脉旁(Ⅱ~Ⅳ区)最为常见, 绝大多数(68%)是多个分区转移, 本试验结果与之相似, 提示 cN0 甲状腺癌颈部淋巴结转移主要集中在Ⅵ、Ⅲ及Ⅳ区, 如Ⅵ区有转移, Ⅲ、Ⅳ区转移的概率将更高, 常规清扫Ⅵ区后, 联合Ⅲ、Ⅳ区清扫可以去除潜在转移淋巴结, 但联合清扫的时机不好界定, 试验组通过 SLNB 能够有效检出早期转移的颈部淋巴结, 预测患侧颈区淋巴结转移情况, 指导手术清扫范围, 避免盲目扩大清扫范围, 减少患者创伤及手术并发症的发生, 同时 SLNB 技术有针对性地检测淋巴结, 可以提高转移淋巴结的检出率, 缩短冰冻病检时间, 从而加快手术进程。

3.2 甲状旁腺的保护 甲状旁腺功能低下会导致低钙, 造成手足搐搦等临床表现, 是甲状腺癌术后常见并发症。有 0~13% 的甲状腺癌患者术后出现永久性低钙血症^[9]。特别是在甲状腺全切除, 或者合并Ⅵ区淋巴结清扫时, 并发甲状旁腺损伤的机会大大增加, 严重影响手术治疗效果和患者生活质量。因此在切除病灶清扫淋巴结的同时还要保护好甲状旁腺的功能。

试验组将纳米碳注射肿瘤局部, 其扩散迅速, 染黑肿瘤区域引流的淋巴结, 标明前哨淋巴结位置, 有效减少冰冻切片次数, 还可指导术中淋巴结清扫范围, 同时有助于区分甲状旁腺与黑染的淋巴结, 降低甲状旁腺误伤率。

本试验显示, 试验组清扫出的淋巴结总数量多于对照组, 两者差异有统计学意义, 表明纳米碳示踪后, 淋巴结更易辨认, 可使Ⅵ区淋巴结清扫更彻底。试验组未见黑染的甲状旁腺组织, 表明纳米碳不会染黑甲状旁腺。试验组甲状旁腺的误伤比明显低于对照组, 两者差异有统计学意义, 表明在纳米碳示踪后的甲状腺及周围淋巴组织中, 更容易找到甲状旁腺, 可降低误伤几率。

李正江等^[10]建议对甲状腺被膜侵犯和Ⅵ区淋巴结转移的 cN0 甲状腺癌患者, 常规行颈部Ⅲ、Ⅳ区淋巴结清扫, 能及时发现和清除侧颈隐性淋巴结的转移。SLNB 能有效发现早期转移的颈部淋巴结, 特别能反映Ⅵ区淋巴结的转移情况, 再结合肿瘤大小、是否有包膜侵犯, 对于临床是否行侧颈区(Ⅱ~Ⅳ区)淋巴结清扫起到了指导作用, 因此, 纳米碳示踪前哨淋巴结活检能有效地评估 cN0 分化型甲状腺癌颈部淋巴结转移情况, 同时在保证Ⅵ区淋巴结清扫彻底的同时, 还有助于

甲状旁腺的保护。

现阶段甲状腺癌 SLNB 尚存在待解决的问题,颈部淋巴结交通支丰富,当合并淋巴管阻塞、术中挤压肿瘤周围淋巴组织、甲状腺癌淋巴结跳跃式转移及二次手术淋巴管破坏的患者,可能出现淋巴引流改变方向,使有转移的前哨淋巴结不能显示,造成前哨淋巴结假阴性,现阶段 SLNB 技术尚无标准的操作规范,因此,SLNB 在甲状腺癌的应用,尚需更多循证医学临床研究的支持。

参考文献:

- [1] Maniakas A, Forest VI, Jozaghi Y, et al. Tumor classification in well-differentiated thyroid carcinoma and sentinel lymph node biopsy outcomes: a direct correlation[J]. *Thyroid*, 2014, 24(4): 671-674.
- [2] Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature [J]. *Thyroid*, 2012, 22(9): 911-917.
- [3] Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, et al. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma[J]. *Head Neck*, 2000, 22(3): 207-214.
- [4] Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. The role of the senti-

nel lymph node in gastrointestinal cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 2000, 80(6): 1799-1809.

- [5] Kwon Y, Ro J, Kang HS, et al. Clinicopathological parameters and biological markers predicting non-sentinel node metastasis in sentinel node-positive breast cancer patients [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(4): 1063-1071.
- [6] Kamiya S, Takeuchi H, Nakahara T, et al. Auxiliary diagnosis of lymph node metastasis in early gastric cancer using quantitative evaluation of sentinel node radioactivity [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(4): 1080-1087.
- [7] Wada N, Duh QY, Sugino K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection[J]. *Ann Surg*, 2003, 237(3): 399-407.
- [8] Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, et al. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130: 857-860.
- [9] Lee YS, Nam KH, Chung WY, et al. Postoperative complications of thyroid cancer in single center experience[J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 25(4): 541-545.
- [10] 李正江, 安常明, 鄢丹桂, 等. 择区性颈淋巴结清扫术在临床颈淋巴结阴性甲状腺癌患者中的应用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(10): 783-786.

收稿日期: 2018-09-06; 修回日期: 2018-11-18

(上接第 565 页)

参考文献:

- [1] 李永奇, 陈愈彬, 尹根蒂. 咽鼓管球囊扩张术治疗慢性复发性分泌性中耳炎[J]. *中华耳科学杂志*, 2016, 14(5): 610-614.
- [2] 梁冬泳, 何中扬, 李趣, 等. 两种途径鼓室注入地塞米松治疗分泌性中耳炎的临床研究[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2015, 29(5): 29-31.
- [3] 张秀强, 沈志森, 张宇园. 鼻内镜下咽鼓管吹张注药联合口服药物治疗分泌性中耳炎的临床效果[J]. *中国现代医生*, 2015, (10): 71-75.
- [4] 王讯, 沈忱, 杨玉衡, 等. 鼻内镜显像系统下咽鼓管药物注射治疗慢性分泌性中耳炎[J]. *江苏医药*, 2015, 41(15): 1812-1813.
- [5] 刘艳艳, 徐明安. 咽鼓管吹张注药联合口服药物对急性分泌性中耳炎的治疗作用[J]. *安徽医学*, 2014, 35(1): 30-32.
- [6] 刘飞, 史保轩. 鼻内镜下鼓膜穿刺结合咽鼓管药物治疗分泌性中耳炎 64 例临床研究[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(9): 2344-2345, 2347.
- [7] 梁茂金, 郑亿庆, 张志钢, 等. 咽鼓管球囊扩张术在咽鼓管障碍疾病中的应用. [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(22): 1759-1761, 1764.
- [8] 耿琦. 导管法咽鼓管吹张联合鼓膜按摩治疗分泌性中耳炎患者的疗效观察[J]. *中国药物经济学*, 2016(1): 140-

141.

- [9] Simpson SA, Lewis R, van der Voort J, et al. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(5): CD001935.
- [10] 岳耀光, 黄合银, 黄丽芳, 等. 咽鼓管吹张联合药物治疗分泌性中耳炎的疗效观察[J]. *中国当代医药*, 2012, 19(10): 71-72.
- [11] 史春和. 常规加外耳道加压通气及咽鼓管吹张治疗分泌性中耳炎疗效观察[J]. *人民军医*, 2016, 59(5): 490-491.
- [12] 李湘, 颜文杰, 韦明壮. 超激光治疗儿童分泌性中耳炎 115 例临床分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2012, 34(3): 342-244.
- [13] 王玲. 经鼻应用激素与减充血剂治疗儿童分泌性中耳炎疗效比较[J]. *山东医药*, 2013, 53(22): 70-71.
- [14] 谢晓兴, 熊高云, 戈言平, 等. 分泌性中耳炎患者的血清及中耳积液内炎症因子和转化生长因子水平检测及其临床价值[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(9): 1449-1451, 1478.
- [15] Mustafa P, Gokhan A, Mehmet E, et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone in otitis media with effusion resistant to conventional therapy[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 65(3): 461-467.

收稿日期: 2018-01-05; 修回日期: 2018-10-29