doi:10.11659/jjssx.12E022025

·临床研究·

示踪剂盐酸米托蒽醌在甲状腺癌根治术中的应用

刘晓明,武宜雷,刘学键 (山东省立第三医院甲状腺乳腺外科,山东 济南 250031)

[摘 要] **目的** 研究示踪剂盐酸米托蒽醌在甲状腺癌根治术中对淋巴结染色率、淋巴结示踪率及甲状旁腺误切率的影响。**方法** 选取2022年2月至8月于我院行甲状腺癌根治术的106例患者,随机分为对照组和观察组,每组53例。记录患者淋巴结染色率、示踪持续成功率。比较2组患者淋巴结清除数目、甲状旁腺误切率,及2组患者术前及术后第1天、第3天血钙和甲状旁腺激素(PTH)。**结果** 观察组患者淋巴结染色率为90.1%,示踪持续成功率为100%。2组患者淋巴结清除数目,甲状旁腺误切率,术后第1天、第3天血钙和PTH比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 示踪剂盐酸米托蒽醌具有良好的安全性和淋巴结示踪性,能降低甲状旁腺误切率,值得临床推广应用。

[关键词] 示踪剂;盐酸米托蒽醌;甲状腺癌;淋巴结;甲状旁腺
[中图分类号] R602 [文献标志码] A [收稿日期] 2022-12-05

Application of mitoxantrone hydrochloride tracer in radical thyroidectomy

LIU Xiao-ming, WU Yi-lei, LIU Xue-jian (Department of Thyroid and Breast Surgery, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan Shandong 250031, China)

Abstract: Objective To study the effects of the mitoxantrone hydrochloride tracer on lymph node staining rate, lymph node tracing rate and parathyroid missection rate in radical thyroidectomy. **Methods** A total of 106 patients who received radical thyroidectomy in our hospital from February to August 2022 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 53 cases in each group. The lymph node staining rate, continuous tracing success rate of patients were recorded, the number of dissected ymph nodes, the parathyroid missection rate of the two groups were compared, and the blood calcium and PTH before surgery and on the first and third day after surgery of the two groups were compared. **Results** The lymph node staining rate in the observation group was 90.1%, and the continuous tracing success rate was 100%. There were statistically significant differences in the number of dissected lymph nodes, parathyroid missection rate, blood calcium and PTH on the first day and third day after surgery between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** The mitoxantrone hydrochloride tracer has good safety and lymph node traceability, which can reduce the parathyroid missection rate, and is worthy of clinical promotion and application.

Keywords: tracer; mitoxantrone hydrochloride; thyroid carcinoma; lymph node; parathyroid

随着人口逐渐老龄化、平均寿命延长、公共卫生理念的提高、诊疗技术的增强,我国新发癌症患者的数量也在逐年上升[1]。甲状腺癌是最常见的头颈部恶性肿瘤,发病率逐年升高,2020年全球新发病例586 000例,女性多于男性,其发病率已上升至女性癌症的第5位[2]。分化型甲状腺癌约占甲状腺癌的95%[3],其分化良好,预后较好,但易出现区域淋巴结转移,甲状腺癌根治手术为目前的主要治疗方式,手术的基本原则为甲状腺全切除/近全切除[4-5],必要时还需进行中央区淋巴结清扫。

淋巴结常与血管伴行,且难以与周围脂肪组织区分,术中难以彻底清除,需要进行淋巴示踪染色。目前的淋巴示踪方法包括蓝染法、黑染法、荧光法、放射性核素法。蓝染法是应用亚甲蓝,术中可显示术区淋巴管及淋巴结,但其同时也对甲状旁腺染色,容易造成误切,现已不建议使用[6]。黑染法是应用纳米活性炭,可有效显示术区淋巴管及淋巴结,并对甲状旁腺形成负显影,具有一定的甲状旁腺保护作用[7],但其注射剂量难以把握,术中容易出现渗漏,造成术野污染无法清理,影响手术操作,并且纳米活性炭不易代谢,体内存留时间长,存在潜在的风险。荧光法和放射性核素法也是术中淋巴系统显影的方法,但因设备昂贵、操作复杂,难以在临床推广应用。因此,急需寻找一种方便、实用、准确率高的淋巴示踪剂供甲状腺领域使用。

示踪剂盐酸米托蒽醌是一种新型的生物自组装纳米晶淋巴示踪剂。有研究表明,盐酸米托蒽醌具有较高的淋巴结靶向性及良好的安全性,可在人体内自

[通信作者] 刘学键,E-mail:liuxj168@sina.com

然代谢[8-9],然而既往研究样本量较小,且鲜有示踪剂盐酸米托蒽醌在临床应用中的研究。本研究旨在探讨示踪剂盐酸米托蒽醌在甲状腺癌根治术中对淋巴结染色率、淋巴结示踪率及甲状旁腺误切率的影响,以期为其临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2022年2月至8月我院收治的106例$cT_{1\sim3}N_1M_0$期甲状腺癌患者,随机分为对照组(53例)和观察组(53例)。纳入标准:①术前临床/病理诊断为甲状腺癌;②年龄18~60岁;③拟行甲状腺全切除+双侧中央区淋巴结清扫术;④术前血钙、甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)正常;⑤无明显手术禁忌证。排除标准:①有食物、药物过敏史,或对蒽醌类药物过敏;②有甲状腺手术史、甲状腺同位素治疗史、颈部放疗史;③合并严重的其他系统疾病;④存在其他特殊原因不适合本研究方法。2组患者一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 方法

手术均由同一名高级职称医师按照甲状腺治疗规范进行操作。对照组患者未使用示踪剂。观察组患者于暴露术野后,用1 mL注射器,避开肿瘤,在双侧甲状腺腺体的上、下、外侧分别缓慢注射示踪剂盐酸米托蒽醌注射液0.6~0.8 mL。注射药物时注意回抽,以防止药物注入血管。中央区淋巴结清扫范围:上至舌骨下缘,下至胸骨上缘,两侧至颈动脉鞘内侧缘。淋巴结染色结果:由病理科同一名医生对淋巴结标本进行取材,于淋巴结3个不同的层面进行切取,之后再行HE染色判定。

1.3 观察指标及临床疗效评定

记录患者淋巴结染色率、示踪持续成功率,淋巴结染色率=染色的淋巴结数/清除的淋巴结数×100%,示踪持续成功率为注射示踪剂染色至手术结束时,尚未褪色的淋巴结总数/染色淋巴结总数×100%。将2组患者清除的淋巴结按直径进行分层,统计淋巴结直径<2 mm、2~5 mm、6~10 mm、>10 mm的数目。比较2组患者甲状旁腺误切率,甲状旁腺误切率=误切甲状旁腺患者数/患者总数×100%。于术前和术后第1天、第3天测定2组患者血钙及PTH水平,术后任意一次血钙低于2.11 mmol/L(正常值2.11~2.52 mmol/L)即为暂时性低钙血症,任意一次PTH值低于15 ng/L(正常值15~65 ng/L)即为暂时性甲状旁腺功能减退,如出现上述情况则予以补充钙剂+骨化三醇治疗。

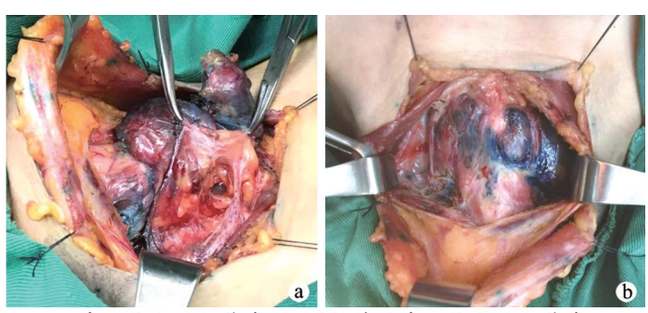
1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据,计数资料以率(%)表示,组间比较采用χ^2检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较方差齐采用两独立样本t检验,方差不齐采用校正t检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴结染色率

对照组患者无淋巴结染色;观察组53例患者共清扫淋巴结689枚,染色淋巴结共621枚,淋巴结染色率为90.13%(图1),按淋巴结直径分为<2 mm、2~5 mm、6~10 mm、>10 mm,染色率分别为94.31%(116/123)、91.83%(281/306)、91.58%(185/202)、67.24%(39/58)。直径>10 mm的淋巴结染色率与其他直径的淋巴结比较,差异具有统计学意义(P<0.05)。



a:中央区淋巴结染色;b:甲状腺及中央区淋巴结染色

图1 观察组患者术中所见

2.2 示踪持续成功率

观察组患者淋巴结清扫时间为5~20 min;注射示踪剂淋巴结染色开始至清扫术结束,均未出现染色的淋巴结褪色,示踪持续成功率为100%。

2.3 淋巴结检出数目

观察组患者淋巴结清扫总数689枚,多于对照组的536枚,差异有统计学意义(P<0.05)。2组患者直径<2 mm和2~5 mm的淋巴结清扫数目比较差异有统计学意义(P<0.05);6~10 mm和>10 mm的淋巴结清扫数目比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表1。

表1 2组患者不同直径淋巴结清除总数比较[枚(%)]

淋巴结直径	观察组(n=689)	对照组(n=536)	P
<2 mm	123(17.85)	62(11.57)	0.026
2~5 mm	306(44.41)	245(45.71)	0.045
6~10 mm	202(29.32)	188(35.07)	0.121
>10 mm	58(8.42)	41(7.65)	0.892

2.4 甲状旁腺误切率

经术中病理证实,观察组患者甲状旁腺误切3例(5.67%),对照组患者甲状旁腺误切11例(20.75%),

组间比较差异有统计学意义(χ^2=5.270,P<0.05)。

2.5 血钙、PTH

2组患者术前血钙、PTH比较差异无统计学意义(P>0.05),但观察组术后第1天、第3天血钙和PTH均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

表2 2组患者血钙、PTH比较($\bar{x}\pm s$,n=53)

组别	血钙(mmol/L)			PTH(ng/L)		
	术前	术后第1天	术后第3天	术前	术后第1天	术后第3天
观察组	2.35±0.11	2.27±0.13	2.27±0.12	44.96±13.26	35.11±12.58	37.21±13.47
对照组	2.34±0.14	2.16±0.16	2.20±0.17	45.55±9.47	29.38±12.06	30.13±12.13
t	0.341	4.026	2.569	0.261	2.397	2.841
P	0.734	<0.001	0.012	0.794	0.018	0.005

3 讨论

甲状腺癌是一种常见的颈部恶性肿瘤,手术目前仍是其首选治疗方式,但对局部淋巴结的彻底清扫仍存在一定的风险。示踪剂盐酸米托蒽醌作为新一代淋巴示踪剂,具有良好的药代动力学表现,注射10~30 min后可达到药物浓度峰值,示踪时间短[8-9]。在生理条件下,局部注射后药物分子自发形成球形纳米晶体(粒径=100 nm),通过组织间隙渗透入毛细淋巴管,从而将淋巴结染色,达到淋巴结示踪的目的[10]。与既往淋巴示踪剂相比,盐酸米托蒽醌具有可代谢、不污染术区、操作简便的优势,若术中出现渗漏、污染术区等情况,及时用湿纱布擦拭即可清除,同时其也具有传统淋巴示踪剂安全、无副作用[9]、甲状旁腺负显影等优势。

本研究结果显示,观察组患者淋巴结清扫总数多于对照组,说明示踪剂盐酸米托蒽醌具有良好的示踪效果,术中切除染色区域组织可以显著提高淋巴结清扫率;对观察组患者染色淋巴结进行直径分层分析染色率发现,直径>10 mm的淋巴结染色率低于其他直径淋巴结,考虑原因为甲状腺淋巴结清扫手术时间一般较短,示踪剂在腺体内注射后,直径大的淋巴结吸收慢,造成染色率下降。同时,本研究发现2组患者直径6~10 mm、>10 mm的淋巴结清扫数目无统计学差异,可能是因为肉眼也可发现直径较大的淋巴结,并随周围脂肪组织一并切除,所以是否注射示踪剂对直径≥6 mm淋巴结的清扫数目没有明显影响。

另外,甲状腺手术时容易出现甲状旁腺误切或损伤甲状旁腺血供[11],导致甲状旁腺功能减退、PTH分泌下降,继而出现低钙血症。本研究结果显示,2组患者在甲状旁腺误切率方面存在统计学差异,说明注射示踪剂盐酸米托蒽醌可以明显降低甲状旁腺误切率。虽然2组患者术后第1天、第3天的血钙及PTH均在正常范围内,但对照组明显低于观察组,考虑可能为对照组患者术中存在甲状旁腺血供受损,导致术后一过性血钙及PTH下降,但还需进一步大样本量研究。

综上,示踪剂盐酸米托蒽醌在甲状腺癌根治术中具有良好的安全性和淋巴结示踪性,能降低甲状旁腺误切率,操作方便,易代谢易清除,值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791. doi: 10.1097/CM9.0000000000001474.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

[3] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.

[4] 赫 捷,李 进,程 颖,等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南2021[J]. 肿瘤预防与治疗,2021,34(12):1164-1200. doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.

[5] 马倩君,吴干勋,赵瑞力,等. 淋巴示踪剂在甲状腺癌中央区清扫中的研究进展[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学),2019,34(4):283-287. doi:10.19617/j.issn1001-1307.2019.04.283.

[6] 朱精强,田 文,苏安平. 甲状腺围手术其甲状旁腺功能保护指南(2018版)[J]. 中国实用外科杂志,2018,38(10):1108-1113. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.10.03.

[7] 吴耀华. 淋巴示踪技术在甲状腺癌手术中的应用[J]. 临床外科杂志,2017,25(11):832-834. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2017.11.010.

[8] 陈少博,刘玮楠,孙圣洁,等. 示踪用盐酸米托蒽醌注射液用于甲状腺癌前哨淋巴结示踪的临床疗效、安全性及药代动力学Ⅰ期试验[J]. 协和医学杂志,2021,12(5):729-735. doi:10.12290/xhyxzz.2021-0281.

[9] Yang B, Zheng S, Huang X, et al. A single-center, self-controlled, phase I clinical trial of mitoxantrone hydrochloride injection for lymph tracing for sentinel lymph node identification of breast cancer[J]. Gland Surg, 2021, 10(3): 992-1001. doi: 10.21037/gs-20-694.

[10] Mao Y, Liu J, Shi T, et al. A novel self-assembly nanocrystal as lymph node-targeting delivery system: higher activity of lymph node targeting and longer efficacy against lymphatic metastasis[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2019, 20(7): 292. doi: 10.1208/s12249-019-1447-3.

[11] 李文亮,杨 辉,王 森. ^{131}I治疗对分化型甲状腺癌患者甲状旁腺素的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2021,37(6):554-557. doi:10.3760/cma.j.cn311282-20200707-00499.

(编辑:贺绍梅)