

示踪技术在甲状腺癌中的应用进展

缪科禹, 李嘉根

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.01.030

【中图分类号】 R736.1 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)01-0107-04

目前甲状腺癌已成为增长最快的头颈部肿瘤及最常见的内分泌肿瘤,甲状腺癌分为乳头状癌、滤泡状癌、未分化癌及髓样癌。其中最常见乳头状癌、滤泡状癌属于分化型甲状腺癌(DTC)。DTC中95%以上是甲状腺乳头状癌(PTC),PTC首选手术治疗,且预后较好,但早期容易出现淋巴结转移,因此如何更彻底清除中央区淋巴结是甲状腺手术的重难点。而如何有效保护喉返神经及甲状旁腺(PG)等重要组织是甲状腺手术中的另一个技术难点。甲状腺癌手术示踪技术旨在帮助医生准确识别和定位PG、淋巴结和其他重要结构,以提高淋巴结的检出率和降低术后PG功能减退的发生率,本文通过分析国内外相关文献来综述各种示踪技术在甲状腺癌中的应用及最新进展。

1 淋巴结示踪技术

早有学者在1952年提出淋巴管造影技术,通过在患者脚趾间注射可扩散的蓝色染料,使下肢淋巴结及淋巴管清晰可见^[1]。而后有学者研究阴茎癌时运用了淋巴造影技术^[2],提出了前哨淋巴结(SLN)的概念。而后众多专家在甲状腺癌中运用前哨淋巴结活检术(SLNB)来确定是否存在淋巴结转移,进而评估病情的严重程度和制定治疗方案。淋巴示踪技术发展至今,已经出现了生物染色法、放射法、荧光法、超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)法及各种示踪方法相结合等多种方法。

1.1 生物染色法 生物染色法是甲状腺癌手术中最传统的淋巴示踪技术,常见的生物染色剂有异硫

蓝、亚甲蓝(methylene blue, MB)和专利蓝等。1994年,Kelemen等^[3]在甲状腺癌手术中运用了SLNB及异硫蓝的淋巴示踪技术,以评估甲状腺癌隐匿性的淋巴结转移,研究在88%患者中定位SLN。MB是SLNB检查中最常用的染料^[4],因其成本效益、安全性、无放射性以及易于获取和储存而常用于SLNB检查中^[5]。但有研究发现,若仅使用MB进行SLNB检查,SLN的检出率较低,且假阴性率较高^[6]。异硫蓝、专利蓝等有较高的过敏率^[7]。综上,传统生物染料的高假阴性率及高过敏率成为限制其发展的重要因素。

1.2 纳米碳示踪技术 近年来纳米碳示踪剂(CN)被广泛用于术中淋巴结定位^[8],碳纳米颗粒可选择性地进入淋巴毛细血管,并通过淋巴细胞在区域淋巴结中积累,在内皮细胞的吞饮作用下,淋巴结被染成黑色。同时因为CN颗粒无法进入毛细血管,PG因染色阴性而被保留。Wang等^[9]将CN用于甲状腺癌淋巴清扫术中与空白对照组相比可以提高淋巴结的检出率,并且降低假阴性率的发生。Liu等^[10]在甲状腺癌手术中使用MB及CN对比结果显示,CN组在SLN检出率上略高于MB组,PG的损伤率优于MB组,且CN组术后PG功能减退率也大大降低。另有研究显示CN能检出更多微小淋巴结(直径<5 mm),但不能提升阳性SLN的检出率,这或许与肿瘤引起的组织损伤和炎症会改变甲状腺的淋巴引流通道相关,且纳米碳的不良反应较为少见^[11-12]。因此在甲状腺癌手术中使用CN被认为是安全的,但要根据患者的甲状腺实际厚度来决定CN的注射深度更为妥当,CN注射不妥会将手术中央区域染成黑色,增加手术难度,而且其不可被组织吸收,将在术区永久残留。

CN用于甲状腺癌可提高淋巴结的检出率,尤

基金项目: 宁波市医学科技计划项目(2021Y50)

作者单位: 315040 宁波,宁波大学附属人民医院

通信作者: 李嘉根,Email: wljg3580@sina.com

其是微小淋巴结,但并没有明显增加转移淋巴结的检出率。与 MB 相比,CN 更好得保护了 PG,降低了术后 PG 功能减退率,提高了患者的生活质量。而 CN 的不良反应主要取决于术者的注射技巧及患者自身的情况,通常其被认为是安全可靠的。

1.3 放射示踪技术 放射示踪技术是一种利用放射性同位素标记物质来追踪其在生物体内运动和转化过程的方法。Rettenbacher 等^[13]首次在甲状腺癌手术 SLN 检测中使用放射示踪技术和术中伽马探针 (LS)检测技术,在行甲状腺切除术后,再用 LS 扫描放射性淋巴结,选择性切除 SLN 并送检,排除转移的可能性。Cerit 等^[14]在 345 例 PTC 患者使用放射示踪技术,均检测到 SLN,其中转移阳性 SLN 占 22.6%。Kim 等^[15]用 LS 方法评估 16 例 MTC 患者,通过放射性同位素检测出 SLN 的比例为 87.5%。另有研究^[16]将专利蓝染色和 LS 技术联合用于甲状腺手术中,SLN 检出率为 100%,结果显示这两种技术具有互补作用。而 De Vries 等^[17]将⁶⁸Ga-tilmanocept 正电子发射断层扫描仪 (PET/CT) 和^{99m}Tc-白蛋白纳米胶体应用于 10 例 DTC 和髓样癌患者中,结果显示这种新的示踪方式能有效得限制透光反应。放射性示踪技术可以准确地定位淋巴结的位置,还可以实时监测淋巴结的运动和功能,这有助于医生及时发现异常情况,并采取必要的干预措施。其缺点也较明显:(1)放射性同位素长期暴露可能会导致患者和医护人员的健康风险。(2)价格昂贵增加了医疗和研究的成本。(3)其分辨率有限,尤其是对于小尺寸或深部的淋巴结,这可能导致在某些情况下无法准确检测到 SLN 的位置。(4)对于某些患有放射性同位素过敏症者或怀孕的患者并不可行。

1.4 SPIO SPIO 由纳米级别的氧化铁颗粒构成,具有超顺磁性,即在极低的磁场下表现出强烈的顺磁性,在去除外磁场后不会保留磁性。SPIO 颗粒通常被包裹在表面活性剂或聚合物中,以增强其生物相容性,并可以通过表面修饰来实现靶向性。这使其可以在体内被注射或靶向输送到特定组织或器官,从而在磁共振成像 (MRI) 中产生明显的对比效果^[18]。除此之外,SPIO 还被用于肿瘤检测定位和药物输送等^[19]。而 SPIO 作为示踪剂被用于 Sentimag-Sienna 系统^[20],SPIO 被淋巴系统的巨噬细胞吞噬,通

过淋巴管在淋巴结中积聚,然后用手持式探头 (Sentimag) 来检测磁吸收寻找 SLN。Jazrawi 等^[21]对比该系统与传统生物染色及放射性核素示踪,证实了其能在没有核医学设备的情况下,有效地识别乳腺癌 SLN,并且具有较低的皮肤染色率。Baena 等^[22]首次将 SPIO 用于 20 例 PTC 患者中,SLN 检出率为 80%,这说明其在临床淋巴结阴性的 PTC 患者诊治中有较好的效果。目前的研究表明,SPIO 优于传统的 SLN 检测技术,这种新方法没有标准技术的缺点,并且在没有核医学设施的情况下有望成为一种安全有效的替代方案^[23]。

1.5 吲哚菁绿 (ICG) 荧光示踪技术 ICG 是一种可见光和近红外光敏感的荧光染料,ICG 在近红外波段发出荧光。相比可见光,近红外光能够更好地穿透皮肤和其他生物组织以及血液,从而使得 ICG 能够示踪更深层次难以观察到的 SLN^[24],另外 ICG 是一种相对安全无毒的染料,ICG 被注射入体内后会迅速进入血液循环与血浆蛋白结合,并被肝脏摄取和代谢,代谢产物可能通过胆汁排泄到肠道中或通过尿液排泄出体外。ICG 通过静脉注射进入患者体内,进入血液循环后,ICG 被输送到靠近注射部位的淋巴管中,随着淋巴液流向淋巴管,进入淋巴结后被淋巴细胞摄取,使淋巴结发出荧光信号,再使用近红外成像设备来观察淋巴结的荧光信号,定位 SLN^[25-26]。Zhang 等^[27]首先在甲状腺癌淋巴清扫中使用 ICG 联合纳米碳示踪技术,发现观察组灵敏度、SLN/CLN 比率 (83.3%, 44.7%) 均高于对照组 (68.4%, 34.4%),且不会产生严重的不良反应及增加术后并发症,在 CN 示踪 SLN 的前提下,ICG 的加入能使淋巴结比邻近组织更具有荧光,这有助于定位那些肉眼无法精确分辨的可疑淋巴结。ICG 作为一种安全可靠的染料,在甲状腺癌 SLN 检测中,可以提供更准确的淋巴结定位信息,与其他示踪技术的联合应用有待进一步探索。

2 PG 的示踪技术

PG 位于甲状腺的后侧,通常有两对,共四个,其与甲状腺腺体相邻,但在解剖上是独立的结构。PG 主要分泌甲状旁腺素 (PTH),PTH 通过多种机制促进体内钙的释放和吸收,有助于维持血钙水平的稳

定。在甲状腺癌术中 PG 容易被误切而难以保留或因其营养血管被破坏而失去活性,都会引起术后 PTH 降低以及低钙血症的发生。现代甲状腺癌手术中通过 PG 自体移植补救措施,将自体 PG 混悬液注射在胸锁乳突肌中,来恢复患者的 PG 功能,从而减轻或消除与 PG 功能减退相关的症状和并发症^[28],但许多学者认为原位保留 PG 及其血供对改善患者的术后生活质量更有意义,而 PG 的示踪技术能减少意外损伤,降低手术并发症的发生率。

2.1 PG 负显影 PG 负显影技术是通过注入特殊示踪剂使周围组织及淋巴结正显影,PG 则不显影,从而在手术中准确识别并保留 PG。临床主要应用纳米碳,CN 颗粒无法通过血管的内皮细胞,而能穿透基底膜发育不良的淋巴管的内皮细胞,通过巨噬细胞的吞噬作用,CN 就被蓄积在淋巴系统,使淋巴结呈黑染^[29]。PG 与甲状腺没有相连的淋巴管而未被黑染,PG 得以被识别保留。Pan 等^[30]将 CN 用于 97 例甲状腺切除术患者,发现 CN 组比对照组能显示出更多 PG,术后 PG 功能减退率(19.2%)低于对照组(42.2%),且在所有患者均术后静脉补钙的情况下,CN 组的患者能够在更短的时间里将血钙水平升至正常,这离不开 CN 对 PG 精确的保护作用。也有研究^[31]将 PG 按与甲状腺的毗邻位置分为 A1 型(紧邻型)、A2 型(镶嵌型)、B 型(非紧邻型),作者通过回顾 31 例使用 CN 的甲状腺手术病例发现:甲状腺黑染有助于对 A 型 PG 的辨认,VI 区淋巴结黑染有助于对 B 型 PG 的辨认,这对 CN 在甲状腺癌手术中的注射方式具有重要指导意义。

2.2 PG 正显影 近红外自发荧光技术(near-infrared autofluorescence imaging, NIRAF)是 PG 组织本身在接受特定波长的光照射时会发出红外荧光信号。与 ICG 荧光成像不同,该技术不需要使用外在造影剂,而是依靠组织内天然存在的生物荧光团,当用特定波长的光去激发组织发出波长较长且能量较低的光时,能产生荧光^[32]。Paras-asciak 等^[33]使用 785 nm 二极管激光器激发近红外荧光,从甲状腺、PG、脂肪、肌肉和淋巴的多个位置测量荧光光谱,发现 PG 的荧光强度在所有测量的组织中最强,并且在 820 nm 处出现持续峰值荧光。Takahashi 等^[34]将该技术运用在 36 名甲状腺疾病患者,对比 NIRAF 和外科医生

肉眼识别 PG 的能力。发现 NIRAF 在识别 PG 方面显示出与经验丰富的外科医生的肉眼识别相当的结果,认为这能帮助年轻缺少经验的医生识别更多 PG。另有学者联合使用 ICG 荧光成像与 NIRAF 技术来识别 PG^[35],首先在未对甲状腺进行任何解剖之前,使用 NIRAF 成像来识别和定位 PG,在切除甲状腺后,应用 ICG 成像来评估 PG 的血流灌注并指导自体移植。他们发现 NIRAF 组比对照组能检获更多的 PG 且术后 PG 功能减退率显著降低(27.8%和 43.3%),在 NIRAF 技术的基础上加入 ICG 血管造影可能有助于识别供应 PG 的血管,并为淋巴结清扫提供精确指导。

3 总结与期望

淋巴结示踪技术与 PG 示踪技术在甲状腺癌的诊断、手术治疗和术后监测中发挥着重要作用。有助于提高手术治疗的精确性和安全性,减少手术并发症的发生率,提高患者的生活质量。随着科技的发展,相信未来的示踪剂可能具有更高的灵敏度和特异性,更安全的体内代谢途径,以及开发出更加便捷、无创的检测方法。甲状腺癌示踪技术的进一步应用有望为患者提供更精准化、个性化和综合化的治疗方案。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] CHAVHANG B, LAM C Z, GREER M C, et al. Magnetic resonance lymphangiography[J]. Radiol Clin North Am, 2020, 58(4): 693-706.
- [2] ZHANG-YIN J, MAUEL E, TALPE S. Update on sentinel lymph node methods and pathology in breast cancer[J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(3): 252.
- [3] KELEMEN P R, VAN HERLE A J, GIULIANO A E. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms[J]. Arch Surg, 1998, 133(3): 288-292.
- [4] SANTRAC N, MARKOVIC I, MEDIC MILIJIC N, et al. Sentinel lymph node biopsy in medullary thyroid microcarcinomas[J]. Endocr J, 2020, 67(3): 295-304.
- [5] WANG P, SHUAI J H, LENG Z F, et al. Meta-analysis of the application value of indocyanine green fluorescence imaging in guiding sentinel lymph node biopsy for breast cancer[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2023, 43: 103742.
- [6] ROUMEN R M H, SCHUURMAN M S, AARTS M J, et al. Survival of sentinel node biopsy versus observation in intermediate-thickness melanoma: A Dutch population-based study[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0252021.
- [7] SHAFIEI S, BAGHERI R, SADEGHI R, et al. Sentinel node apping

- in on-small ell ung ancer sing an ntraoperative adiotracer technique[J]. Asia Ocean J Nucl Med Biol, 2019, 7(2): 153-159.
- [8] XIA L, CHONG L, LU Z, et al. Meta-analysis of the diagnostic value of tracer staining technology based on nanocarbon suspension in sentinel lymph node biopsy of breast cancer[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 2299852.
- [9] WANG Z, BO H, XU Y, et al. Application of carbon nanoparticles combined with refined extracapsular anatomy in endoscopic thyroidectomy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1131947.
- [10] LIU F Z, ZHU Y, QIAN Y C, et al. Recognition of sentinel lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer by nano-carbon and methylene blue[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(6):1485-1489.
- [11] LEI Y, ZHAO Z M, LI Y S. Assessment of the efficacy and safety of carbon nanoparticles-guided lymph node dissection in gastric cancer surgery: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Oncol, 2023, 28(6): 764-776.
- [12] ZHU L B, ZHU F, LI P F, et al. Infiltration of nanocarbon suspension into the tracheal cavity during surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: A case report[J]. J Int Med Res, 2020, 48(4): 300060520919251.
- [13] RETTENBACHER L, SUNGLER P, GMEINER D, et al. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(9): 1399-1401.
- [14] CERIT E T, YALSIN M M, OZKAN S, et al. Guided intraoperative scintigraphic tumor targeting of metastatic cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: A single-center report[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(5): 495-500.
- [15] KIM M J, BACK K, CHOE J H, et al. Feasibility of lateral sentinel lymph node biopsy in medullary thyroid cancer: Surrogate tool for determining prophylactic lateral neck dissection-a pilot study[J]. Head Neck, 2021, 43(11): 3276-3286.
- [16] ELSHIKH M, MOAWAD A W, SALEM U, et al. Oncologic imaging of the lymphatic system: Current perspective with multi-modality imaging and new horizon[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(18): 4554.
- [17] DE VRIES L H, LODEWIJK L, DE KEIZER B, et al. Sentinel lymph node detection in thyroid carcinoma using ⁶⁸Ga-tilmanocept PET/CT: A proof-of-concept study protocol[J]. Future Oncol, 2022, 18(31): 3493-3499.
- [18] SONG G S, KENNEY M, CHEN Y S, et al. Carbon-coated FeCo nanoparticles as sensitive magnetic-particle-imaging tracers with photothermal and magnetothermal properties[J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4: 325-334.
- [19] CHANDRASEKHARAN P, TAY Z W, HENSLEY D, et al. Using magnetic particle imaging systems to localize and guide magnetic hyperthermia treatment: Tracers, hardware, and future medical applications[J]. Theranostics, 2020, 10(7): 2965-2981.
- [20] CUCCURULLO V, RAPA M, CATALFAMO B, et al. Role of nuclear sentinel lymph node mapping compared to new alternative imaging methods[J]. J Pers Med, 2023, 13(8): 1219.
- [21] JAZRAWI A, WARNBERG M, HERSI A F, et al. A comparison of skin staining after sentinel lymph node biopsy in women undergoing breast cancer surgery using blue dye and superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPIO) tracers[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(23): 6017.
- [22] BAENA FUSTEGUERAS J A, GONZALEZ F H, CALDERÓ S G, et al. Magnetic detection of sentinel lymph node in papillary thyroid carcinoma: The MAGIC-PAT study results[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(7): 1175-1181.
- [23] RÍ OS A, RODRIGUEZ J M, IBAEZ N, et al. Detection of the sentinel node using a magnetic tracer in thyroid cancer. A technical pilot study[J]. Cir Esp (Engl Ed), 2019, 97(3): 169-174.
- [24] 陈永安,王亦璜,黄小荣,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过程中的应用效果[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(1): 92-94.
- [25] NGUYEN C L, DAYARATNA N, GRAHAM S, et al. Evolution of indocyanine green fluorescence in breast and axilla surgery: An Australasian experience[J]. Life (Basel), 2024, 14(1): 135.
- [26] FEITSMA E A, SCHOUW H M, NOLTES M E, et al. Heterogeneity in utilization of optical imaging guided surgery for identifying or preserving the parathyroid glands-a meta-narrative review[J]. Life (Basel), 2022, 12(3): 388.
- [27] ZHANG X, SHEN Y P, LI J G, et al. Clinical feasibility of imaging with indocyanine green combined with carbon nanoparticles for sentinel lymph node identification in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(36): e16935.
- [28] 乔楠,付庆峰,李鸿博,等. 继发性甲状旁腺功能亢进外科治疗中甲状旁腺自体移植现状[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(4): 379-381.
- [29] 王斌,苗玉堂,杨丽兵,等. 纳米碳在甲状腺癌手术中保护甲状旁腺的应用[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 628-633.
- [30] PAN B, YUAN Y, YANG Z, et al. Methods for the identification and preservation of parathyroid glands in thyroid surgery: A narrative review[J]. Gland Surg, 2023, 12(9): 1276-1289.
- [31] WANG C, WANG X, LIU L. Clinical application of carbon nanoparticles suspension in operation of papillary thyroid carcinoma[J]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2020, 34(2): 165-169.
- [32] KUCZMA P, DEMARCHI M S, LEBoulLEUX S, et al. Central node dissection in papillary thyroid carcinoma in the era of near-infrared fluorescence[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1110489.
- [33] PACE-ASCIAC P, RUSSELL J, SOLORZANO C, et al. The utility of parathyroid autofluorescence as an adjunct in thyroid and parathyroid surgery 2023[J]. Head Neck, 2023, 45(12): 3157-3167.
- [34] TAKAHASHI T, YAMAZAKI K, OTA H, et al. Near-infrared fluorescence imaging in the identification of parathyroid glands in thyroidectomy[J]. Laryngoscope, 2021, 131(5): 1188-1193.
- [35] YIN S, PAN B, YANG Z, et al. Combined use of autofluorescence and indocyanine green fluorescence imaging in the identification and evaluation of parathyroid glands during total thyroidectomy: A randomized controlled trial[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 897797.

收稿日期: 2024-06-24

(本文编辑: 方能)