

甲状腺乳头状癌右侧喉返神经深面淋巴结转移的临床病理因素分析

姜琳, 张艳, 郑伟慧, 王可敬, 韩春

(中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 中国科学院大学附属肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨甲状腺乳头状癌患者右侧喉返神经深面淋巴结转移的临床病理因素及其对预后的影响。[方法] 回顾性分析 191 例甲状腺乳头状癌患者资料, 对所有患者的手术情况、临床病理参数、随访情况进行统计分析。[结果] 接受手术治疗患者 191 例, 其中病理学诊断确诊右侧中央区淋巴结转移率 54.9%, 右侧喉返神经深面淋巴结转移率 23.6%, 右侧侧颈部淋巴结转移率 19.9%。单因素分析显示, 右侧喉返神经深面淋巴结转移与性别 ($P=0.001$)、肿瘤直径 (1.0cm 为界) ($P<0.001$)、是否包膜外侵犯 ($P<0.001$)、是否喉返神经浅面淋巴结转移 ($P<0.001$)、是否侧颈部淋巴结转移 ($P<0.001$) 相关。多因素分析显示, 男性 ($P=0.005$)、肿瘤包膜外侵犯 ($P=0.020$)、喉返神经浅面淋巴结转移 ($P=0.007$)、侧颈部淋巴结转移 ($P=0.047$) 是喉返神经深面淋巴结转移的独立危险因素。[结论] 对于男性、肿瘤有包膜外侵犯、喉返神经浅面淋巴结有转移、侧颈部淋巴结有转移的患者, 在有效保护喉返神经及下极甲状腺的同时, 建议清扫右侧喉返神经深面淋巴结。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 中央区淋巴结清扫; 喉返神经深面淋巴结

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)05-0428-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B012

Clinicopathological Factors Related to Right Paraesophageal Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma

JIANG Lin, ZHANG Yan, ZHENG Wei-hui, WANG Ke-jing, HAN Chun

(Institute of Cancer and Basic Medicine (ICBM) of Chinese Academy of Sciences, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To explore the clinicopathological factors related to the metastasis of right paraesophageal lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. [Methods] One hundred and ninety-one patients with papillary thyroid carcinoma were enrolled. The operation, clinicopathological parameters and follow-up data of all patients were analyzed. [Results] In this series of patients the metastasis rate of the right central lymph nodes was 54.9% (105/191), the metastasis rate of the right paraesophageal lymph nodes was 23.6% (45/191), and the metastasis rate of the right lateral lymph nodes was 19.9% (38/191), respectively. Univariate analysis showed that there was a significant correlation between the right paraesophageal lymph node metastasis with the gender ($P=0.001$), the tumor diameter ($P<0.001$), extrathyroid invasion ($P<0.001$), superficial lymph node metastasis of RLN ($P<0.001$), and right lateral lymph node metastasis ($P<0.001$). Multivariate analysis showed that male gender ($P=0.005$), extrathyroid invasion ($P=0.020$), superficial lymph node metastasis of RLN ($P=0.007$), right lateral lymph node metastasis ($P=0.047$) were independent risk factors of right paraesophageal lymph node metastasis. [Conclusion] Male patients with extrathyroid invasion, superficial lymph node metastasis of the recurrent laryngeal nerve, or right lateral lymph node metastasis are suggested to dissect the right paraesophageal lymph nodes on the basis of effective protection of recurrent laryngeal nerve and lower parathyroid gland.

Subject words: papillary thyroid carcinoma; central lymph node dissection; paraesophageal lymph nodes

甲状腺癌是头颈部最常见、也是近年来发病率

上升最快的恶性肿瘤。甲状腺乳头状癌约占甲状腺癌病理亚型的 80%, 大多数患者预后良好, 但易出现颈部淋巴结转移, 文献报道的中央区淋巴结转移率约 30%~90%^[1-3], 侧颈部淋巴结转移率 20%~70%^[4-6]。临床上, 有部分患者因颈部淋巴结复发再次手术。目

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划 (2015KYB065; 2020KY464)

通信作者: 韩春, 主任医师, 硕士; 中国科学院大学附属肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院头颈外科, 浙江省杭州市拱墅区半山山东路 1 号 (310022); E-mail: hanc@163.com

收稿日期: 2020-02-08; **修回日期:** 2020-03-18

前,对于是否常规行预防性中央区淋巴结清扫国内外学者尚存在争议。ATA、NCCN 指南推荐对存在高危因素的甲状腺癌患者采取预防性中央区淋巴结清扫,而 ESMO、日本以及中国指南均推荐常规行预防性中央区淋巴结清扫。右侧喉返神经深面,又被称为右侧喉返神经后方、右侧食管旁区域,其解剖范围可定义为:上界达甲状腺下动脉与喉返神经交叉水平,下界经无名动脉后方延至胸膜顶,外界为颈动脉鞘内侧,内界为食管,深面与颈深筋膜(椎前筋膜)相连,浅层即为喉返神经所在层面。该区域具有位置深在、形态狭长的解剖学特征,在常规行中央区淋巴结清扫时易被忽略。若该处残留淋巴结肿瘤复发,再次手术的风险较大,增加喉返神经损伤及甲状旁腺功能减退风险^[7-8]。因此,初次手术是否清扫右侧喉返神经深面淋巴结应予以重视。

纳米碳淋巴示踪剂具有操作简便、快速显影、肉眼清晰可辨等优点,已广泛应用于甲状腺癌的引流区淋巴结示踪^[9]。甲状腺癌初次手术中使用纳米碳淋巴示踪剂,对于显影中央区淋巴结,尤其是右侧喉返神经深面隐匿的淋巴结有其独特的优势,能提高该区域淋巴结清扫的彻底性和完整性,避免遗漏可疑转移的深部淋巴结。

本研究纳入的患者均由同一医疗组完成甲状腺癌根治手术,所有患者术中均使用纳米碳淋巴示踪剂,提高右侧喉返神经深面淋巴结的检出率。本研究针对甲状腺乳头状癌右侧喉返神经深面淋巴结清扫的临床意义进行探讨,以期揭示甲状腺乳头状癌右侧喉返神经深面淋巴结转移的临床病理特征、危险因素,并探索其对疾病预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

连续选取自 2014 年 7 月至 2017 年 6 月我院头颈外科收治的接受甲状腺癌根治手术的 191 例患者,对所有患者的基本信息和临床病理资料进行详细登记。其中,女性 145 例,男性 46 例,性别比为 3.2:1。年龄 9~82 岁,平均年龄

47.3±12.4 岁。86 例行右侧甲状腺癌根治术,105 例行双侧甲状腺癌根治术。右侧中央区淋巴结转移 105 例,转移率 54.9%;右侧喉返神经深面淋巴结转移 45 例,转移率 23.6%;右侧侧颈部淋巴结转移 38 例,转移率 19.9%(Table 1)。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗

所有患者均由同一医疗组完成甲状腺癌根治手术,手术范围至少为右侧甲状腺叶切除和右侧中央区包括右侧喉返神经深面淋巴结清扫。术中暴露甲状腺腺体后在瘤体周边多点(一般选择 4 个点)注射卡纳琳(纳米碳淋巴示踪剂)约 0.1ml,待腺体周围脂肪内淋巴组织开始出现黑染后,行原发灶切除。经术中快速冰冻病理证实为甲状腺乳头状癌,行右侧中央区包括喉返神经深面淋巴结清扫。手术过程中精细操作,尽量避免牵拉喉返神经,减少对神经功能的影响。同时借助纳米碳“负显影”功能,识别并保护下极甲状旁腺。中央区淋巴结清扫标本细分为右喉返

Table 1 Clinicopathological features related to right paraesophageal lymph node metastasis

Features	With metastasis (%)	Without metastasis (%)	χ^2	P
Age(years)			0.741	0.389
<55	31(22.0)	110(78.0)		
≥55	14(28.0)	36(72.0)		
Gender			10.593	0.001
Female	26(17.9)	119(82.1)		
Male	19(41.3)	27(58.7)		
Tumor diameter(cm)			19.220	<0.001
≤1.0	21(15.2)	117(84.8)		
>1.0	24(45.3)	29(54.7)		
Multifocality			0.757	0.384
No	37(25.0)	111(75.0)		
Yes	8(18.6)	35(81.4)		
Extrathyroid invasion			12.919	<0.001
No	32(19.3)	134(80.7)		
Yes	13(52.0)	12(48.0)		
Nodule located in the lower pole			0.165	0.685
No	30(22.7)	102(77.3)		
Yes	15(25.4)	44(74.6)		
Superficial lymph node metastasis			19.173	<0.001
No	14(12.4)	99(87.6)		
Yes	31(39.7)	47(60.3)		
Lateral lymph node metastasis			18.414	<0.001
No	26(17.0)	127(83.0)		
Yes	19(50.0)	19(50.0)		

神经浅面 (VIa 组) 及右喉返神经深面 (VIb 组) 分别送检。

1.2.2 病理诊断

手术标本的病理学诊断由具备副主任医师以上资格的病理科医生完成, 并出具病理学诊断书。所有患者最终组织病理诊断均明确为甲状腺乳头状癌, 与术中冰冻报告符合。各项病理参数, 包括肿瘤最大径 (右侧甲状腺癌灶)、病灶数目 (右侧甲状腺)、包膜侵犯情况、中央区淋巴结转移情况、侧颈部淋巴结转移情况等均详细记录。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件对所有数据进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 分类变量采用 χ^2 检验, 单因素分析采用 t 检验, 多因素分析采用非条件 Logistic 回归分析, 生存状态描述采用 Kaplan-Meier 曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 右侧喉返神经深面淋巴结转移的影响因素

单因素分析结果显示, 右侧喉返神经深面淋巴结转移与性别 ($P=0.001$)、肿瘤直径 (1.0cm 为界) ($P<0.001$)、是否包膜外侵犯 ($P<0.001$)、是否喉返神经浅面淋巴结转移 ($P<0.001$)、是否侧颈部淋巴结转移 ($P<0.001$) 相关, 而与年龄、原发病灶个数、结节是否位于甲状腺下极无关。多因素分析结果显示, 男性 ($P=0.005$)、肿瘤包膜外侵犯 ($P=0.020$)、喉返神经浅面淋巴结转移 ($P=0.007$)、侧颈部淋巴结转移 ($P=0.047$) 是右侧喉返神经深面淋巴结转移的危险因素 (Table 2)。

2.2 患者随访情况及生存情况

随访至 2019 年 7 月, 除 1 例患者失访外, 190 例患者均完成门诊或电话随访。中位随访时间 45 个月 (25~60 个月)。随访期间, 11 例患者出现颈部淋巴结复发, 复发率 5.8%, 包括 7 例单纯侧颈部淋巴

结复发, 2 例单纯中央区淋巴结复发, 2 例中央区及侧颈部淋巴结复发。随访期间无患者发生疾病相关死亡。右侧喉返神经深面淋巴结有转移及无转移患者间无复发生存率无显著性差异 (Figure 1)。

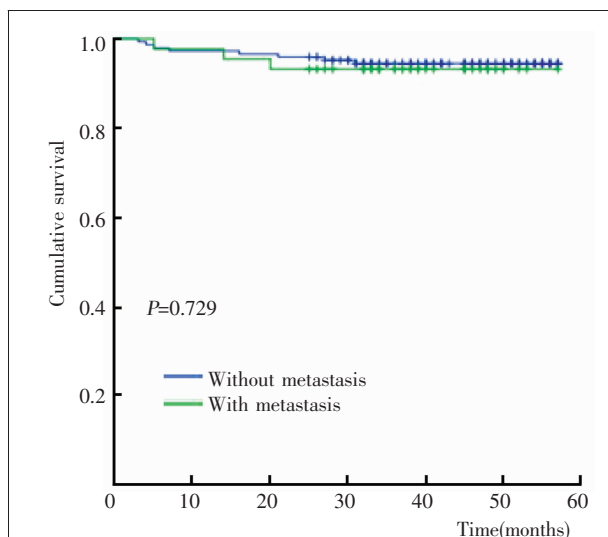


Figure 1 The DFS of patients with or without right paraesophageal lymph node metastasis

3 讨论

甲状腺乳头状癌容易发生颈部淋巴结转移, 转移的主要部位是中央区, 包括喉前、气管前、喉返神经周围的区域。文献报道的中央区淋巴结转移率在 30%~90%^[1-3], 本研究纳入的患者中央区淋巴结转移率为 54.9%。由于双侧喉返神经走行的解剖差异, 右侧淋巴结清扫时还应注意喉返神经深面区域。在中央区淋巴结清扫时易忽略此区域, 造成淋巴结的残留。残留的淋巴结可能是肿瘤复发的一个重要原因, 再次手术造成喉返神经损伤以及甲状旁腺功能减退的风险较高^[7-8, 10-12]。因此, 对于需要行右侧中央区淋巴结清扫的患者, 术中常规探查喉返神经深面, 提高清扫的彻底性是有必要的。

甲状腺癌术前评估的主要手段为超声及颈部增强 CT, 但均很难在术前对中央区淋巴结的情况作出准确评估^[13]。纳米碳淋巴示踪剂近年来在甲状腺癌手

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of right paraesophageal lymph node metastasis

Factors	B	SE	Walds	Exp(B)95%CI	P
Gender	-1.184	0.417	8.062	0.306(0.135~0.693)	0.005
Extrathyroid invasion	1.199	0.516	5.405	3.318(1.207~9.118)	0.020
Superficial lymph node metastasis	1.103	0.406	7.383	3.012(1.360~6.672)	0.007
Lateral lymph node metastasis	0.900	0.453	3.951	2.459(1.013~5.970)	0.047

术中的应用逐渐增多。有学者认为甲状腺癌术中使用纳米碳淋巴示踪剂可有效识别甲状腺周围淋巴引流区域,显著提高淋巴结的检出率,对术后病理分期、判断预后、指导后续治疗具有重要的临床意义^[14-16]。

据文献报道,甲状腺乳头状癌右侧喉返神经深面淋巴结转移率在 5.8~26.7%^[17-20],本研究纳入的患者右侧喉返神经深面淋巴结转移率为 23.6%。单因素分析显示,右侧喉返神经深面淋巴结转移与患者性别、肿瘤直径、包膜外侵犯、喉返神经浅面淋巴结转移、侧颈部淋巴结转移相关,而与年龄、原发病灶个数、病灶位置无关。多因素分析显示,男性、肿瘤包膜外侵犯、喉返神经浅面淋巴结有转移、侧颈部淋巴结有转移是右侧喉返神经深面淋巴结转移的独立危险因素。本研究结果与文献报道的情况基本一致^[17-20],本组研究结果提示男性患者更容易出现右侧喉返神经深面淋巴结转移,而其他学者报道男性患者与女性患者之间无显著性差异。文献报道支持肿瘤直径与右侧喉返神经深面淋巴结转移相关,肿瘤越大,淋巴结转移率越高。本研究中单因素分析显示肿瘤直径与喉返神经深面淋巴结转移相关,而多因素分析则无显著相关性,可能为病例数偏少或存在其他因素干扰所致。

综上所述,对于男性、肿瘤有明显包膜外侵犯、喉返神经浅面淋巴结有转移、侧颈部淋巴结有转移的甲状腺乳头状癌患者,有必要行右侧喉返神经深面淋巴结清扫。术中使用纳米碳淋巴示踪剂可以避免遗漏隐匿部位的可疑淋巴结,对提高中央区淋巴结清扫的彻底性具有较好的辅助作用。同时,利用纳米碳淋巴示踪剂的“负显影”效应,可以有效地鉴别下极甲状旁腺,对甲状旁腺功能的保护、提高手术的安全性也有帮助。

本研究尚存在以下不足:纳入病例数偏少,仅代表本中心所辐射就诊地区的病例特征。本研究缺乏阴性对照组,本课题组未来拟将未行右侧喉返神经深面淋巴结清扫组、未使用纳米碳淋巴示踪剂组纳入对照研究,进一步分析甲状腺乳头状癌行右侧喉返神经深面淋巴结清扫的临床指导意义。

参考文献:

- [1] Sun W, Lan XB, Zhang H, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis[EB/OL]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139021.
- [2] Qu H, Sun GR, Liu Y, et al. Clinical Risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Endocrinol, 2015, 83: 124-132.
- [3] Ma B, Wang Y, Yang SW, et al. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. Int J Surg, 2016, 28: 153-161.
- [4] Kim Y, Roh JL, Gong G, et al. Risk factors for lateral neck recurrence of N0/N1a papillary thyroid cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(12): 3609-3616.
- [5] Hu DX, Zhou J, He W, et al. Risk factors of lateral lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma [J]. World J Surg Oncol, 2018, 16: 30.
- [6] Gong YP, Yang J, Yan SP, et al. Pattern of and clinicopathologic risk factors for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with lateral cervical lymphadenopathy [EB/OL]. Medicine, 2018, 97 (36): e12263.
- [7] Shao TL, Zhou W, Zhan WW, et al. Clinical study of the recurrence of the central lymph node after central lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2015, 6 (1): 114-116. [邵堂雷, 周伟, 詹维伟, 等. 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫术后复发临床研究 [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 6 (1): 114-116.]
- [8] Zhang H, Sun W. Location and prevention of easily missed metastatic lymph node in cervical lymph node dissection [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2017, 37 (9): 965-970. [张浩, 孙威. 颈淋巴结清扫术易遗漏转移淋巴结部位及其对策 [J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(9): 965-970.]
- [9] Ning EY, Kang J, Fan YB. Research progression of the usage of Nano-Carbon in differentiated thyroid cancer[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2013, 7 (11): 5043-5045. [宁迺玉, 康杰, 樊友本. 纳米碳在分化型甲状腺癌术中的应用的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(11): 5043-5045.]
- [10] Liang QZ, Wei W, He YQ, et al. Analysis on the causes of reoperation in 355 patients with thyroid papillary carcinoma[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-skull Base Surgery, 2018, 24(5): 442-445. [梁青壮, 韦伟, 何雨沁, 等. 355 例甲状腺乳头状癌患者再次手术原因分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(5): 442-445.]

- [11] Mao Y, Ren HY, Hu DX, et al. Analysis of 222 cases with differentiated thyroid cancer receiving circumferential resection margin [J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2019, 11(2): 121–124. [毛雨, 任浩宇, 胡代星, 等. 222例分化型甲状腺癌再手术的临床分析 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019, 11(2): 121–124.]
- [12] Wang DS, Huang QX, Feng P, et al. Causes and prevention of recurrent laryngeal nerve injury in reoperation of thyroid [J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2016, 23(12): 1513–1515. [王得胜, 黄擎雄, 冯平, 等. 甲状腺再次手术喉返神经损伤的原因及预防策略 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(12): 1513–1515.]
- [13] Lv CY, Liao MG, Zhang LL, et al. Progress of clinical evaluation of cervical lymph node metastasis in thyroid papillary carcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2018, 24 (4): 297–302. [吕春艳, 廖曼各, 张丽林, 等. 甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的临床评估进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(4): 297–302.]
- [14] Du JF, An R, Li SY. Clinical significance of Carbon Nanoparticles in guiding neck dissection in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer [J]. Chinese Journal of Operative Procedures of General Surgery (Electronic Version), 2018, 12(6): 462–465. [杜峻峰, 安然, 李世拥. 分化型甲状腺癌术中纳米碳示踪对颈淋巴结清扫的指导意义 [J]. 中华普外科手术学杂志 (电子版), 2018, 12(6): 462–465.]
- [15] Yuan SF, Kong XD, Lu JK, et al. Clinical study for the effect of nano-carbon tracer on the dissection of central group lymph nodes in thyroid cancers [J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2017, 20 (7): 527–530. [袁绍峰, 孔祥东, 卢江昆, 等. 纳米碳示踪剂在甲状腺癌中央组淋巴结清扫中的应用及临床意义 [J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(7): 527–530.]
- [16] Lin RZ, Zhang ZN, Lin LZ. The clinical application of central lymph node dissection in thyroid micropapillary carcinoma with Nano-Carbon [J]. Clinical Education of General Practice, 2019, 17(4): 368–369. [林任志, 张卓呢, 林立忠. 纳米碳示踪下甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结清扫的临床应用 [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(4): 368–369.]
- [17] Park YM, Lee SM, Kim DW, et al. Predictive factors of right paraesophageal lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: single center experience and meta-analysis [EB/OL]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177956.
- [18] Zhang L, Liu H, Xie Y, et al. Risk factors and indication for dissection of right paraesophageal lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(1): 81–86.
- [19] Yu QA, Ma DK, Liu KP, et al. Clinicopathologic risk factors for right paraesophageal lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma [EB/OL]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(11): s40618.
- [20] Chen HC, Li L, Jiang M, et al. Correlation analysis and clinical significance of lymph node metastasis in right recurrent laryngeal nerve of papillary thyroid carcinoma [J]. Journal of International Oncology, 2018, 45 (7): 391–394. [陈宏存, 李良, 江鸣, 等. 甲状腺乳头状癌右侧喉返神经后方淋巴结转移的相关因素分析及其临床意义 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2018, 45(7): 391–394.]