

基于倾向性评分评价喉返神经监测在甲状腺癌再手术中的应用方法和价值

Evaluation of the Application and Value of Recurrent Laryngeal Nerve Monitoring in Thyroid Cancer Reoperation Based on Propensity Score

WU Wen-lan, YAO Wei-ping, JIANG Yuan, QIAN Yi-chun, LIU Fang-zhou, ZHANG Yuan

吴文澜, 姚卫萍, 蒋媛, 钱亦淳, 刘方舟, 张园

(江苏省肿瘤医院 & 江苏省肿瘤防治研究所 & 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏南京 210009)

摘要: [目的] 分析喉返神经监测在甲状腺癌再手术中的应用方法和价值。[方法] 回顾性分析 128 例经治的甲状腺癌再次手术患者资料, 其中 39 例术中使用喉返神经监测显露寻找喉返神经的为观察组, 89 例未使用喉返神经监测的为对照组, 观察组患者与对照组患者的基线数据建立倾向评分匹配模型, 对两组数据中患者年龄、性别、术前是否有声带麻痹、甲状腺癌病理类型、是否包膜外侵犯、是否有中央区淋巴结转移、是否行颈侧淋巴结清扫术等协变量进行 1:1 配对, 分析两组的手术方法, 比较两组的喉返神经显露成功率、新发喉返神经损伤率、术后气管切开率、长期气管切开率。[结果] 观察组喉返神经显露成功率高于对照组 (38 例 vs 28 例), 而新发声带麻痹发生率低于对照组 ($P=0.027$), 两组间气管切开率和长期气管切开率差异无统计学差异。[结论] 甲状腺癌再手术时使用喉返神经监测结合精细操作手术技巧有助于显露喉返神经, 提高了手术成功率, 减少了手术并发症, 值得推广应用。

主题词: 甲状腺肿瘤; 再手术; 喉返神经监测

中图分类号: R736.1 **文献标志码:** B **文章编号:** 1671-170X(2020)06-0556-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.06.B017

甲状腺癌是近几年来全国各地高发的一种恶性肿瘤, 甲状腺手术是治疗甲状腺癌最重要的方法之一。喉返神经在甲状腺癌手术中常需要全程解剖并仔细保护, 但喉返神经变异较多, 容易出现误伤, 给患者的生活质量带来损害, 甚至出现双侧喉返神经麻痹需要终生气管切开的情况。据报道喉返神经 (RLN) 在甲状腺手术的损伤率 0.3%~18.9%。如何减少损伤、保护患者功能是甲状腺手术面临的最重要的问题。近年来我院在甲状腺癌手术尤其是复发残留患者再手术中引入神经监测技术, 实时探索喉返神经的位置, 监测喉返神经的功能, 为精准治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 甲状腺癌初次手术后发现局部复发

或残留在我院再次行手术治疗患者; 所有患者首次手术时均行患侧喉返神经探查术和中央区淋巴结清扫术; 手术前后均行喉镜检查了解声带运动情况; 手术均由同一组医师完成; 所有手术中均再次行喉返神经探查术及中央区淋巴结探查清扫术; 所有患者手术前后均行喉镜检查记录声带活动情况; 患者充分知晓手术方式、术中进行喉返神经监测计划并签署知情同意书。

收集江苏省肿瘤医院 2014 年 1 月至 2019 年 3 月完成的 128 例甲状腺癌再手术患者的病例资料, 根据术中是否使用喉返神经监测仪显露喉返神经分为观察组和对照组。对照组 89 例, 其中男性 33 例, 女性 56 例; 平均年龄 45.52 ± 13.23 岁。观察组 39 例, 其中男性 12 例, 女性 27 例; 平均年龄 46.87 ± 14.84 岁。对照组中乳头状癌 80 例, 滤泡癌 4 例, 髓样癌 5 例; 观察组中乳头状癌 36 例, 滤泡癌 2 例, 髓样癌 1 例。

1.2 方法

1.2.1 手术方法

对于初次未行根治性切除的甲状腺癌局切后残留患者, 再次手术切除范围按影像学提示行相应甲状腺腺叶切除及淋巴结清扫, 术式包括: 单侧甲状腺

基金项目: 江苏省科技厅重点项目 (BE2016796)

通信作者: 张园, 主任, 主任医师, 学士; 江苏省肿瘤医院头颈外科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: yzhang1963@163.com

收稿日期: 2019-06-30; **修回日期:** 2019-08-24

癌行腺叶部分切除或次全切除的患者行甲状腺残叶切除+中央区淋巴结清扫术,已行腺叶切除的患者行单纯中央区淋巴结清扫术,双侧甲状腺癌或高危类型的患者如初次仅一侧腺叶切除的则再次手术术式包含对侧甲状腺腺叶,如发现颈侧淋巴结转移的则附加颈侧淋巴结清扫术。初次手术为根治性术式的复发性甲状腺癌患者根据复发病灶部位决定术式,包括:中央区淋巴结清扫术,受侵带状肌或其他腺外受侵袭组织(包括管、食管、喉返神经等)联合切除,如发现颈侧淋巴结转移的则附加颈侧淋巴结清扫术。

1.2.2 喉返神经监测

术中使用 NIM-response3.0 型肌电图监护仪(美国 Medtronic 公司)4 步法标准化步骤监测喉返神经。喉返神经监测系统包括监测仪显示系统、神经刺激探针、监测仪主机和气管插管导管等。实施麻醉时采用带有电极的气管导管行可视喉镜下气管插管,气管导管内预埋的电极与声带保持接触,颈后皮下安置回路电极和接地电极,各电极和监测仪通过连线构成完整回路。肌电图电压阈值设定为 100 μ V,术中术者使用神经刺激探针在喉返神经疑

似部位查找,若与喉返神经接触,可刺激声带肌并生成肌电信号,监测仪记录仪发出提示音,术者可根据显示仪的波形图像进行定位并判断神经功能及神经完整性。

1.2.3 寻找判断喉返神经入路及方法

首选正中入路,探查气管前筋膜位置,在远离原甲状腺术区显露解剖结构,循气管食管沟或环甲关节水平用喉返神经刺激探针探查寻找喉返神经,再向原术区或 Barry's 韧带区域分离神经。其次考虑侧方入路,经带状肌间进入,探查甲状腺原被膜区域。判断喉返神经完整性缺失:再次手术前喉镜提示患侧声带麻痹,术中在环甲关节附近、甲状腺下极部位等多次使用刺激探针均未探查到有效电压,术中也未能显露神经纤维解剖的判断为喉返神经完整性缺失。对术中发现电压较低或虽无信号但能显露神经走向的行喉返神经探查术,若发现神经被缝扎的予以松解。如神经受肿瘤侵犯的则试行锐性分离,无法保留的则行喉返神经切除,张力允许时行同期神经端端吻合。

1.3 观察指标

登记患者一般资料包括:姓名、性别、年龄、联系

Table 1 Comparison of baseline data before and after matching between the two groups

Indicator	Before matching				After matching			
	Control group (n=89)	Observation group(n=39)	Statistic value	P	Control group (n=39)	Observation group(n=39)	Statistic value	P
Age	45.52 $\pm$ 13.23	46.87 $\pm$ 14.84	0.491	0.215	42.77 $\pm$ 13.11	46.87 $\pm$ 14.84	1.292	0.259
Gender								
Male	33	12	0.474	0.315	12	12	0	1
Female	56	27			27	27		
Whether vocal cord paralysis before surgery								
Yes	3	1	—	0.644	1	1	0	1
No	86	38			38	38		
Pathological type								
Papillary carcinoma	80	36			33	36		
Follicular cancer	4	2	—	0.889	3	2	—	0.558
Medullary carcinoma	5	1			3	1		
Central lymph node metastasis								
Yes	50	22	0.001	0.568	20	22	0.206	0.410
No	39	17			19	17		
With or without cervical lymph node dissection								
Yes	68	28	0.307	0.365	27	28	0.062	1
No	21	11			12	11		
With or without extracapsular invasion								
Yes	19	3	—	0.046	5	3	0.557	0.711
No	70	36			34	36		

方式、住址、身份证号码、手术方式、病理情况、术前是否存在声带麻痹等。分析患者术中喉返神经检测仪使用情况,记录手术相关并发症发生情况,包括有无声带麻痹、气管切开、切口愈合情况。术后每例患者至少观察 3 个月,了解声带功能恢复情况及气管切开情况,如术后 3 个月后仍未能撤除气管套管的患者视为需长期气管切开。见 Table 1。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,选用 PSM 模块根据 Logistic 回归计算的倾向值按照 1:1 最近邻匹配法进行 PSM。观察组患者与对照组患者的基线数据建立倾向评分匹配模型,根据两组患者年龄、性别、术前是否有声带麻痹、甲状腺癌病理类型、是否包膜外侵犯、是否有中央区淋巴结转移、是否行颈侧淋巴结清扫术等共 7 个协变量进行 1:1 配对,比较两组的喉返神经显露成功率、新发喉返神经损伤率、术后气管切开率、长期气管切开率。计量资料以均数±标准差表示,两组间比较采用 *t* 检验,计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有观察组患者在术中均使用神经监测仪探查寻找喉返神经,对照组未使用神经监测仪。匹配后对照组 28 例全程显露喉返神经,观察组 38 例全程显露喉返神经。对照组 7 例术后新出现声带麻痹,术后 3 个月复查喉镜 3 例声带活动恢复正常,另 4 例声带仍然麻痹。观察组未新发现声带麻痹。对照组 7 例行气管切开,6 例术后 3 个月内气管套管,1 例需长期气管切开。观察组中再次术后 4 例行气管切开,均术后 3 个月内拔除气管套管,无需长期气管切开。两

组患者切口均甲级愈合。观察组喉返神经显露成功率显著高于对照组,而新发声带麻痹发生率低于对照组,两组间气管切开率和长期气管切开率差异无统计学意义。见表 Table 2。

3 讨论

甲状腺癌是以手术为根治性治疗的疾病,手术的规范化在决定甲状腺癌的预后中起重要作用,由于颈部部位的特殊性,很多复发或残留的甲状腺癌仍有再次甚至多次补救手术机会。刘文波等^[1]分析认为颈侧淋巴结转移是再手术的最主要原因,且 41.8% 的患者进行再手术是在初次手术后 1 年内。此外补充根治手术、残余腺体癌变、中央区淋巴结转移等都会导致需再手术,淋巴结转移事件发生率高于残余腺体再发癌变发生率。甲状腺全切除术后需要再次手术的适应证包括血清 Tg 升高、中央区淋巴结直径 $\geq 8\text{mm}$ 且经活检证实为持续性或复发性疾病;颈侧淋巴结 $\geq 10\text{mm}$ 且经超声或 CT 等影像学证实^[2]。然而,再手术风险大、技术难度高,需要专家团队做出一致的选择。再手术难点之一是如何保护喉返神经。通过肌电信号监测喉返神经是近年来甲状腺手术中新采用的技术,它能准确、快速识别喉返神经,降低喉返神经麻痹概率,很多甲状腺手术医师支持使用该方法^[3]。在德国,超过 90% 的甲状腺手术是使用术中喉返神经监测进行的^[4],这也使甲状腺手术变得更加容易。甲状腺再手术不同于初次手术,因为疤痕原因,手术操作明显更加困难,喉返神经的寻找和解剖也成为手术的重要步骤。虽然有研究认为术中间断使用喉返神经监测并不能减少甲状腺再次手术中暂时性喉返神经麻痹和永久性喉返神经麻痹的发生率,也不能减少因意外伤害导致的声

带麻痹发生率^[5],但本研究发现再手术时使用喉返神经监测可明显简化手术步骤,提高喉返神经显露率。

在再手术时,喉返神经行走路径常因黏连或疤痕化而无法正常解剖,利用喉返神经监测可帮助寻找神经,本研究认为喉返

Table 2 Analysis of observation results of two groups of patients

Index	Control group (n=39)	Observation group (n=39)	Statistic value	P
Revealing the recurrent laryngeal nerve	28	38	7.341	0.014
New vocal cord paralysis after surgery	7	0	—	0.012
Tracheotomy				
Yes	7	4	—	0.517
No	32	35	—	
Long-term tracheotomy				
Yes	1	0	—	1
No	38	39	—	

神经显露成功率显著高于对照组。术中发现,对于前次手术时规范解剖喉返神经的手术,再次手术时相对比较容易。而有些未规范解剖喉返神经或未规范清扫中央区淋巴结的病例,再次解剖喉返神经显得尤为困难,对照组中神经未显露的患者多是此种情况,提示喉返神经监测在这些手术中显得尤为需要。本研究中观察组喉返神经显露成功率为 97.4%,高于对照组,显示喉返神经监测的意义主要在于寻找神经并提示神经功能。常规手术中,我们通常依靠神经纤维直径和是否入喉来判断喉返神经主干,而喉返神经的解剖变异很多见,Sheikh 等^[6]研究发现大多数左侧喉返神经在越过甲状腺下动脉后产生分支,而右侧喉返神经穿过甲状腺下动脉分支上行。在再手术时这类判断容易受到干扰,神经纤维直径肉眼可能无法准确判读。而且,虽然喉返神经入喉部位不会因前次手术而产生变动,但神经入喉前却很容易出现变化,再次手术不能和初次手术一样清晰解剖和显露入喉前神经路径,更不易先解剖入喉部位逆向解剖喉返神经。Cirocchi 等^[7]报道认为没有确凿证据证明在永久性喉返神经麻痹方面术中喉返神经监测与直视神经识别相比仅有优势或劣势(RR=0.77,95%CI:0.33~1.77;P=0.54)或短暂的喉返神经麻痹(RR=0.62,95%CI:0.35~1.08;P=0.09)。观察组气管切开发生率为 10.3%,与对照组无显著性差异。虽然术中喉返神经监测所提示的肌电电压数值的降低在一定程度上导致预防性气管切开的决策,特别是在一侧喉返神经术前已经麻痹、对侧喉返神经功能受损的风险很大时,更主要的是术后患者呼吸功能状态影响是否气管切开和是否需长期气管切开。

另一方面,术中喉返神经监测也存在缺陷,在甲状腺手术中容易发生信号丢失。Del Rio 等^[8]治疗的 100 例甲状腺切除术患者中使用术中神经监测 IONM,记录了 5 例(5%)信号丢失,2 例(2%)发生了术后临时性声带麻痹。Ban 等^[9]比较了通过耳后入路(RAT)和常规开放式甲状腺切除术(COT)进行机器人或内镜甲状腺切除术的 IONM 期间的信号丢失(LOS),153 例患者中 111 例患者参加了 RAT 组,其余 42 例患者入选 COT 组。两组术中 LOS(P=0.812)和术后 VCP 率(早期、永久性:P=0.259 和 P=0.577)差异无统计学意义,其 IONM 预测术后 VCP 的准确率为 99.1%。Wu 等^[10]认为喉肌电图(EMG)振幅可能与参与极化的肌纤维数量相关,并且这些可

能与 RLN 的功能相关。如果在手术期间 RLN 严重受伤,大多数神经纤维不会传递神经冲动,并且发生 EMG 幅度或信号丢失(LOS)的显著降低。手术结束时的真实 LOS 通常表示术后固定声带,外科医生应考虑计划双侧甲状腺手术患者的最佳对侧手术时机,以避免双侧声带麻痹。

因此,甲状腺再手术时应用喉返神经监测有助于手术顺利实施,正确使用喉返神经监测结合精细操作手术技巧有助于显露喉返神经提高了手术成功率,减少了手术并发症,值得推广应用。

参考文献:

- [1] Liu WB,Zhang H,Zhang P,et al. Differentiated thyroid carcinoma undergoing reoperation:a clinical analysis of 252 cases [J].Chinese Journal of Practical Surgery,2018,38(6):646-649.[刘文波,张浩,张平,等.分化型甲状腺癌再手术 252 例临床分析[J].中国实用外科杂志,2018,38(6):646-649.]
- [2] Haugen BR,Alexander EK,Bible KC,et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer;the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid,2016,26(1):1-133.
- [3] Wojtczak B,Kaliszewski K,Sutkowski K,et al. Evaluating the introduction of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid and parathyroid surgery[J]. Arch Med Sci,2018,14(2):321-328.
- [4] Vassiliou I,Tympa A,Arkadopoulos N,et al. Total thyroidectomy as the single surgical option for benign and malignant thyroid disease;a surgical challenge [J]. Arch Med Sci,2013,9(1):74-78.
- [5] Hei H,Zhou B,Qin J,et al. Intermittent intraoperative nerve monitoring in thyroid reoperations:preliminary results of a randomized,single-surgeon study [J]. Head Neck,2016,38 Suppl 1:E1993-E1997.
- [6] Sheikh NA,Khattak SF,Aleem A,et al.Diverse anatomical configuration of recurrent laryngeal nerve in relation to inferior thyroid artery,an experience with 51 thyroidectomies [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad,2019,31(2):168-171.
- [7] Cirocchi R,Arezzo A,D'Andrea V,et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019,1:CD012483.
- [8] Del Rio P,Cozzani F,Nisi PC,et al. IONM and minimally invasive videoassisted thyroidectomy [J]. G Chir,2018,34(5):291-296.
- [9] Ban MJ,Chang EHE,Lee DY,et al. Analysis of neuromonitoring signal loss during retroauricular versus conventional thyroidectomy [J]. Laryngoscope,2019,129(9):2199-2204.
- [10] Wu CW,Wang MH,Chen CC,et al. Loss of signal in recurrent nerve neuromonitoring:causes and management[J]. Gland Surg,2015,4(1):19-26.