

甲状腺乳头状癌右侧喉返神经后方淋巴结转移的相关临床及超声特征评估

单思维^{1,2}, 刘从兵², 魏伟², 袁方², 胡春峰^{1*}

(1. 徐州医科大学附属第一医院影像科, 江苏 徐州 221002;

2. 徐州医科大学附属宿迁医院超声科, 江苏 宿迁 223800)

摘要:目的 评估甲状腺乳头状癌(PCT)患者右侧喉返神经后方淋巴结(lymph nodes posterior to right recurrent laryngeal nerve, LN-prRLN)转移的相关临床及超声特征危险因素。方法 选取2016年1月—2019年12月于徐州医科大学附属宿迁人民医院手术治疗的右叶或双叶PTC患者,共158例,收集临床资料进行回顾性分析。根据术后病理LN-prRLN转移情况,将上述患者分为转移组($n=34$)和对照组($n=124$)。比较2组临床和声像图特征,分析与LN-prRLN转移有关的危险因素。结果 本研究中PTC患者的LN-prRLN转移率为21.52%(34/158)。LN-prRLN转移组和对照组在年龄、肿瘤直径、包膜浸润、多灶性、喉前淋巴结及右侧喉返神经前方淋巴结(lymph nodes anterior to right recurrent laryngeal nerve, LN-arRLN)转移情况、超声显示肿瘤接触被膜方面比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。多因素Logistic回归分析显示:右侧肿瘤直径、包膜浸润、喉前淋巴结及LN-arRLN转移情况均与LN-prRLN转移显著相关(P 均 <0.05)。ROC曲线显示预测LN-prRLN转移的右肿瘤直径的最佳截断值为12.7 mm,ROC曲线下面积(AUC)=0.72,灵敏度和特异度分别为74.3%和72.9%。结论 PTC患者中,对于右侧叶肿瘤直径 ≥ 12.7 mm、包膜浸润、喉前淋巴结及LN-arRLN转移,应进行预防性LN-prRLN清扫。

关键词:甲状腺乳头状癌;右侧喉返神经后方淋巴结;超声

中图分类号:R44 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2021)03-0200-05

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2021.03.009

Evaluation of the clinical and ultrasound characteristics in the metastasis of lymph node posterior to right recurrent laryngeal nerve in papillary thyroid carcinoma

SHAN Siwei^{1,2}, LIU Congbing², WEI Wei², YUAN Fang², HU Chunfeng^{1*}

(1. Department of Medical Imaging, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou,

Jiangsu 221002, China; 2. Department of Ultrasound, Suqian People's Hospital

Affiliated of Xuzhou Medical University, Suqian, Jiangsu 223800)

Abstract: Objective To evaluate the risk factors of clinical and ultrasound characteristics in the metastasis of lymph node posterior to right recurrent laryngeal nerve (LN-prRLN) in papillary thyroid carcinoma (PCT). **Methods**

A total of 158 PCT patients in the right lobe or double lobe who were operated in Suqian People's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from January 2016 to December 2019 were enrolled and their clinical data were retrospectively analyzed. According to the presence of LN-prRLN in postoperative pathological examination, the patients were divided into two groups: a metastasis group ($n=34$) and a control group ($n=124$). Both groups were compared for clinical and ultrasound characteristics. Logistic multivariable regression analysis was used to evaluate the risk factors related to LN-prRLN metastasis. **Results** In the current study, the LN-prRLN metastasis rate in PCT patients was 21.52% (34/158). There were significant differences between the LN-prRLN metastasis group and the control group in age, tumor diameter, extracapsular invasion, multifocality, the metastasis of prelaryngeal lymph nodes and lymph nodes anterior to right recurrent laryngeal nerve (LN-arRLN), and ultrasound-determined tumor contact capsule ($P < 0.05$). Logistic multivariable regression analysis showed that tumor diameter in the right lobe, extracapsular invasion, the metastasis of prelaryngeal lymph nodes and LN-arRLN were significantly correlated with LN-prRLN metastasis ($P < 0.05$). The

* 通信作者, E-mail: hcfxz@163.com

ROC curve showed that the optimal cut-off value of tumor diameter in the right lobe to predict the metastasis of LN - prRLN was 12.7 mm (AUC = 0.72), with a sensitivity of 74.3% and a specificity of 72.9%. **Conclusions** Prophylactic lymph node dissection is suggested for PCT patients with a tumor diameter ≥ 12.7 mm in the right lobe, extracapsular invasion, the metastasis of prelaryngeal lymph nodes and LN - arRLN.

Key words: papillary thyroid carcinoma; metastasis of lymph nodes posterior to right recurrent laryngeal nerve; ultrasound.

近年来,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)的发病率逐年增加。研究显示,PTC淋巴结转移的发生率为30%~90%,以中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)最为多见^[1]。目前常规清扫中央区淋巴结已成为广泛共识^[2]。但清扫过程中易忽略右侧喉返神经后方淋巴结(lymph nodes posterior to right recurrent laryngeal nerve, LN - prRLN),此处淋巴结解剖结构复杂,清扫该区域淋巴结有增加喉返神经和甲状旁腺损伤的风险^[3]。LN - prRLN的初始手术治疗方案对患者预后非常重要,术前准确评估LN - prRLN转移有助于确定手术范围,降低复发率和死亡率。若不彻底清扫LN - prRLN转移,则很难再次手术,失去根治的机会。超声检查是术前评估PTC中CLNM的首选影像学手段。然而研究表明,术前超声检查对CLNM的灵敏度差,且咽后部和纵隔部更难以通过术前超声检查进行评估^[4]。因此,研究临床相关因素和超声特征作为预测PTC患者LN - prRLN转移的指标具有重要意义。本研究回顾性分析158例PTC患者的临床资料,探讨影响LN - prRLN转移的相关危险因素,以期制定合理的手术方案提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择2016年1月—2019年12月于徐州医科大学附属宿迁医院确诊为PTC并接受右侧中央区淋巴结清扫(包括LN - prRLN清扫)的全甲状腺切除术或右侧甲状腺切除术的患者,收集临床资料进行回顾性分析。纳入标准:①经病理证实为原发性PTC;②所有原发性肿瘤均位于右甲状腺或双侧;③由同一组资深外科医师完成所有手术。排除标准:①转移性甲状腺癌患者;②有甲状腺手术史或颈部放疗史;③合并头颈部其他恶性肿瘤病史。本研究已获得徐州医科大学附属宿迁医院伦理委员会批准(编号KS2016033)。根据术后病理LN - prRLN转移结果,将患者分为转移组和对照组。

1.2 检测方法 仪器为飞利浦iu - Elite、意大利

MyLabywice彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率10~12 MHz。超声声像图资料均存储在PACS系统。由2位具备10年以上甲状腺超声诊断经验的超声医师在不知病理结果的情况下分析声像图特征,并达成共识,具体声像图特征如下^[5]:①回声,分为低回声和非低回声;②囊实性,根据内部成分分为实性和非实性;③边缘,分为清晰光滑、不规则和微小分叶;④钙化,分为粗大钙化(包括弧形和环状钙化)和微小钙化(直径<1 mm的点状强回声灶),当病灶同时存在两种钙化归为微小钙化;⑤声晕,分为无声晕和有声晕;⑥纵横比,纵横比=纵径/横径,其中与皮肤表面平行的为横径,与皮肤表面垂直的为纵径;若为多灶性,则取最大病灶的直径,双叶癌只统计右叶最大病灶的直径;⑦与被膜的关系,分为甲状腺与被膜接触和非接触。

右侧中央区淋巴结手术清扫后的标本由外科医生根据解剖位置分为3组^[4]:①喉前淋巴结;②气管前及右侧气管旁淋巴结,即右侧喉返神经前方淋巴结(lymph nodes anterior to right recurrent laryngeal nerve, LN - arRLN);③LN - prRLN。上述标本送至病理科进行组织学检查,确定是否转移,并确认肿瘤是否存在甲状腺包膜浸润。同时收集以下临床资料:患者性别、年龄、超声测量的肿瘤位置和大小,是否多灶性、是否伴有桥本甲状腺炎。

1.3 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行分析。计数资料以例表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,首先进行单因素分析,应用 χ^2 检验或 t 检验分析LN - prRLN转移组和对照组的临床资料和声像图特征。多因素Logistic回归分析法分析PTC患者的临床及超声特征因素与LN - prRLN转移之间的相关性。基于多因素回归分析的结果构建ROC曲线,分析术前预测因素,并将其用于识别灵敏度最高、假阴性率最低的数据点。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LN - prRLN转移的临床和超声特征 单因素分析本研究共纳入患者158例,平均年龄(40.6 ±

12.9)岁,其中男38例,女120例;肿瘤右侧叶126例,双侧叶32例;平均肿瘤直径为 (9.8 ± 6.2) mm,其中 ≤ 10 mm者88例, > 10 mm者70例, > 20 mm者11例;多灶性32例;45例患者合并桥本甲状腺炎;病理显示甲状腺包膜浸润53例、喉前淋巴结转移12例、LN - arRLN转移63例。本研究中PTC患者的LN - prRLN转移率为21.52% (34/158),表1和表2显示LN - prRLN转移组和对照组的临床资料和超声特征对比结果。2组患者在年龄、肿瘤直径、包膜浸润、多灶性、喉前淋巴结及LN - arRLN转移情况、超声显示肿瘤接触被膜等方面比较差异均

有统计学意义(P 均 < 0.05)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析显示:右侧肿瘤直径、包膜浸润、喉前淋巴结及LN - arRLN转移情况均与LN - prRLN转移相关,见表3。为了进一步研究PTC患者右侧叶肿瘤大小与LN - prRLN转移之间的关系,本研究构建了ROC曲线以确定最佳临界值,以预测PTC患者的LN - prRLN转移。如图1所示,ROC曲线下面积(AUC)=0.72,最佳临界值为12.7 mm,灵敏度和特异度分别为74.3%和72.9%。

表1 PTC患者LN - prRLN转移组和对照组的临床资料比较(例)

临床因素		对照组($n=124$)	转移组($n=34$)	P
年龄(岁)		42.8 ± 13.5	35.9 ± 14.7	0.03
性别	女	95	25	0.26
	男	29	9	
肿瘤位置	右侧	92	24	0.36
	双侧	32	10	
右侧肿瘤直径(mm)		8.7 ± 5.3	13.2 ± 6.8	< 0.01
	≤ 10 mm	77	11	0.01
	> 10 mm	47	23	
	≤ 20 mm	124	23	< 0.01
	> 20 mm	0	11	
多灶性	是	20	12	0.04
	否	104	22	
合并桥本甲状腺炎	是	36	9	0.71
	否	88	25	
包膜浸润	是	31	22	< 0.01
	否	93	12	
喉前淋巴结	转移	7	5	0.01
	未转移	117	29	
LN - arRLN	转移	37	26	< 0.01
	未转移	87	8	

表2 PTC患者LN-prRLN转移组和对对照组的超声特征比较(例)

声像图特征		对照组(n=124)	转移组(n=34)	P
回声	低回声	108	30	0.59
	非低回声	16	4	
囊实性	实性	119	32	0.42
	非实性	5	2	
边缘	清晰光滑	9	4	0.35
	微小分叶	21	1	
	不规则	94	29	
钙化	无钙化	74	21	0.17
	微小钙化	41	11	
	粗大钙化	9	2	
声晕	无	75	22	0.76
	有	49	12	
纵横比	≥1	80	20	0.39
	<1	44	14	
与被膜的关系	接触	26	22	0.01
	非接触	98	12	

表3 PTC患者的临床及超声特征与LN-prRLN转移的多因素分析

因素	B	SE	OR	95% CI	P
右侧肿瘤直径	0.729	0.013	3.183	1.738 ~ 5.639	0.02
包膜浸润	0.937	0.236	2.485	1.306 ~ 3.518	0.02
喉前淋巴结	0.538	0.287	4.893	2.516 ~ 7.932	0.02
LN-arRLN	3.197	0.653	18.721	7.048 ~ 35.721	<0.01

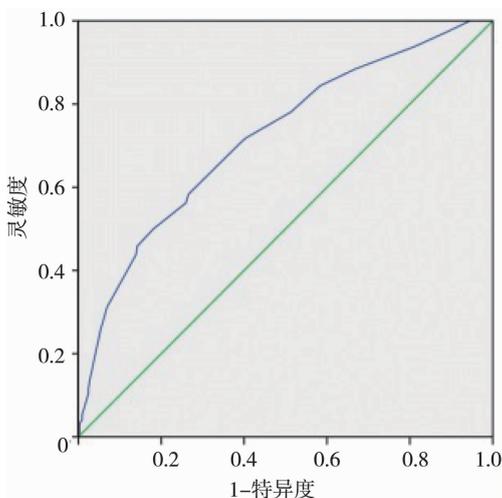


图1 PTC患者右侧肿瘤大小预测LN-prRLN转移的ROC曲线

3 讨论

颈部淋巴结的中央区左右两侧构成基本对称,但左右两侧颈部中央区淋巴结在解剖范围上存在差异。相对于左侧而言,右侧气管食管沟淋巴结不仅存在LN-arRLN,还存在LN-prRLN。目前,PTC患者常规清扫中央区淋巴结已成为共识,但在清扫过程中很容易忽略LN-prRLN。目前LN-prRLN是否常规清扫存在争议。部分研究主张不常规进行LN-prRLN清扫,其理由是该区域转移率并不高,却手术技术要求较高,清扫比较困难,且易增加术后并发症^[6]。本研究结果显示,若不进行LN-prRLN清扫,有21.52%的患者存在残留病灶,其复发后再次手术清扫LN-prRLN会给甲状旁腺及喉返神经带来巨大风险。因此,有必要对LN-prRLN转移进

行准确评估。

本研究显示,单因素分析各组患者年龄,差异有统计学意义,但多因素分析年龄并不是 LN - prRLN 转移的预测指标。既往研究也发现,LN - prRLN 转移与年龄和性别缺乏相关性。使用单因素和多因素分析显示,包膜浸润是 LN - prRLN 转移的独立预测因子,这与现有报道一致^[7]。

本研究认为,多灶性和双侧癌对于预测 PTC 患者 LN - prRLN 转移的价值不明显。但有研究提出,多灶性因素可显著预测 PTC 的 LN - prRLN 转移^[8],与本研究结果矛盾,笔者认为这与纳入标准不一致有关。本研究中手术方式并非皆为甲状腺全切除的病例,若切除甲状腺的范围越大,则在病理学切片中发现意外多灶癌的可能性就越大,这可能会造成选择偏倚,从而造成结果的不一致。另外,多灶性和双侧癌是否引起 LN - prRLN 转移,与癌灶数量无关,与癌灶所处的区域有关。若癌灶在 LN - prRLN 的淋巴回流区域,势必会影响 LN - prRLN 转移率。PTC 患者中,合并桥本甲状腺炎与 LN - prRLN 转移风险之间的关联尚不清楚。本研究结果显示,合并桥本甲状腺炎与较低的 LN - prRLN 转移频率相关,但差异无统计学意义。有研究显示,合并桥本甲状腺炎的 PTC 患者其淋巴结转移率低于单纯 PTC 患者,这可能与慢性炎症引起的免疫反应使肿瘤细胞被破坏有关,一定程度上抑制 PTC 的进展^[9]。

肿瘤直径一直是评估 PTC 治疗方案和手术范围的参考标准。本研究多因素分析显示,肿瘤直径与 LN - prRLN 转移率相关,肿瘤大小可以认为是 PTC 中 LN - prRLN 转移的重要预测因素。既往研究指出,LN - prRLN 转移与原发肿瘤大小呈正相关,肿瘤大小 ≥ 1 cm 是 LN - prRLN 转移的危险因素^[10]。本研究中诊断 PTC 患者 LN - prRLN 转移的肿瘤直径最佳临界点为 12.7 mm,其灵敏度为 74.3%,特异度为 72.9%。

在多项研究中,LN - arRLN 转移被证实是 PTC 患者 LN - prRLN 转移的重要预测因素。本研究中,LN - arRLN 转移的 PTC 患者 LN - prRLN 转移几率是未 LN - arRLN 转移的 PTC 患者的 18.721 倍,这表明 LN - arRLN 转移可作为术中预测 LN - prRLN 转移的因素。LN - prRLN 和 LN - arRLN 均位于右侧气管旁,相邻很近,淋巴结内可能存在交通支^[11]。这种淋巴结的“跳跃转移”与癌灶所在位置的淋巴回流区域密切相关,仍需更深入的研究加以证实。这一现象也提示,当存在 LN - prRLN 转移的相关危

险因素时,即使术中探查时未见 LN - arRLN 转移,也应该要考虑清扫 LN - prRLN。

本研究为单中心回顾性分析研究,选择右侧甲状腺切除或全甲状腺切除的患者可能存在选择偏见。本研究仅基于临床资料和超声特征进行分析,若加入其他影像学资料可能会增强结果的可靠性。

综上,本研究结果显示,右侧肿瘤直径 ≥ 12.7 mm、包膜浸润、喉前淋巴结及 LN - arRLN 转移是 PTC 中 LN - prRLN 转移的重要独立预测因素,为选择合适的 LN - prRLN 手术处理提供依据。

参考文献:

- [1] Yan B, Hou Y, Chen D, et al. Risk factors for contralateral central lymph node metastasis in unilateral cN0 papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2018, 59(11): 90-98.
- [2] 崔科英,何建苗,邱啸臣,等. 甲状腺乳头状癌规范化手术治疗的临床特点分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(11): 964-967.
- [3] 徐晓诚,丁金旺,彭友,等. 右喉返神经后方淋巴结清扫在甲状腺乳头状癌中的临床研究 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(2): 61-65.
- [4] 陈易来,詹维伟,周伟. 超声评估甲状腺乳头状癌不同分区转移性淋巴结的价值 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2019, 16(9): 647-652.
- [5] 张明博,付帅,周响,等. 预测甲状腺微小癌的多元回归公式 [J]. *中国医学科学院学报*, 2014, 36(1): 79-85.
- [6] Teixeira G, Teixeira T, Gubert F, et al. The incidence of central neck micrometastatic disease in patients with papillary thyroid cancer staged preoperatively and intraoperatively as N0 [J]. *Surgery*, 2011, 150(6): 1161-1167.
- [7] Liu LS, Liang J, Li JH, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(3): 1327-1338.
- [8] Zhang P, Zhang B, Bu J, et al. Risk factors and clinical indication of metastasis to lymph nodes posterior to right recurrent laryngeal nerve in papillary thyroid carcinoma: a single-center study in China [J]. *Head Neck*, 2014, 36(9): 1335-1342.
- [9] 杨志芳,詹维伟,周建桥. 超声对桥本甲状腺炎甲状腺微小乳头状癌的诊断价值 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2014, 11(10): 840-844.
- [10] Li C, Xiang J, Wang Y. Risk factors for predicting lymph nodes posterior to right recurrent laryngeal nerve (LN - prRLN) metastasis in thyroid papillary carcinoma: a meta-analysis [J/OL]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 7064328.
- [11] Hou J, Shan H, Zhang Y, et al. Risk factors of metastasis to the lymph nodes posterior to the right recurrent laryngeal nerve in papillary thyroid carcinoma [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(3): 881-886.

收稿日期:2020-09-30 修回日期:2021-03-06

本文编辑:郭昊