

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.038

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.038>

## 食管鳞癌喉返神经旁淋巴结转移危险因素的研究进展

陈蔚洋<sup>1,2</sup>, 严浩吉<sup>3</sup>, 魏桢婷<sup>2</sup>, 王小文<sup>2</sup>, 邓诗扬<sup>4</sup>, 黄桁<sup>2</sup>, 姜凯元<sup>2</sup> 综述 田东<sup>1</sup> 审校

(1. 川北医学院附属医院胸外科, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院临床医学院, 四川 南充 637000; 3. 川北医学院医学影像学院, 四川 南充 637000; 4. 川北医学院口腔医学系, 四川 南充 637000)

**[摘要]** 喉返神经旁淋巴结转移(recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis, RLN LNM)是食管癌(esophageal cancer, EC)转移的主要方式之一, 阳性患者术后总体生存较差, 同时RLN LNM多提示颈部淋巴结转移风险, 进而导致患者预后不良。此外, 喉返神经旁淋巴结清扫也是EC根治术的重点和难点之一。近年来关于食管鳞癌RLN LNM的研究逐渐增多, 研究者普遍认为肿瘤分化程度和浸润深度是影响RLN LNM的重要危险因素, 但肿瘤位置、肿瘤最大径和区域淋巴结转移等因素与RLN LNM的具体关系仍存在争议。本文就国内外有关食管鳞癌RLN LNM的危险因素(原发肿瘤、淋巴结等)、模型建立及在颈部淋巴结转移中的价值做一综述, 为评估食管鳞癌RLN LNM风险, 制定最佳治疗策略, 进一步改善患者预后提供参考依据。

**[关键词]** 食管鳞癌; 喉返神经旁淋巴结; 淋巴结转移; 危险因素

## Research progress of risk factors of recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma

CHEN Weiyang<sup>1,2</sup>, YAN Haoji<sup>3</sup>, WEI Zhenting<sup>2</sup>, WANG Xiaowen<sup>2</sup>, DENG Shiyang<sup>4</sup>, HUANG Heng<sup>2</sup>,  
JIANG Kaiyuan<sup>2</sup>, TIAN Dong<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000; 2. College of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000; 3. College of Medical Imaging, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000; 4. Department of Stomatology, North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000, China)

**Abstract** Recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis (RLN LNM) is one of the main ways of esophageal cancer metastasis. Positive patients have worse overall survival after surgery. At the same time, RLN LNM often indicates the risk of cervical lymph node metastasis, which leads to poor prognosis. In addition, the resection of the recurrent laryngeal lymph nodes is also one of the key points and difficulties in esophagectomy. In recent years, research on the risk factors of RLN LNM in esophageal squamous cell carcinoma has gradually increased. Researchers generally believe that tumor differentiation and depth of invasion are important risk factors of RLN LNM, but there is a

收稿日期 (Date of reception): 2020-11-17

通信作者 (Corresponding author): 田东, Email: 22tiandong@163.com

基金项目 (Foundation item): 川北医学院附属医院院内重点课题 (2020ZD006); 国家级大学生创新创业训练计划 (201910634020)。This work was supported by the Projects of the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College (2020ZD006) and the College Students, Innovative Entrepreneurial Training (201910634020), China.

controversy about the relationship of tumor location, tumor maximum diameter and regional lymph node metastasis with RLN LNM. In order to assess the risk factors (primary tumors, lymph nodes, etc.), model construction, and predictive value for cervical LNM of RLN LNM in esophageal squamous cell carcinoma, and provide a reference basis for developing optimal treatment strategies and improving patient outcomes, this article reviews the progress of risk factors of RLN LNM in esophageal squamous cell carcinoma at home and abroad.

**Keywords** esophageal squamous cell carcinoma; recurrent laryngeal nerve lymph node; lymph node metastasis; risk factors

食管癌(esophageal cancer, EC)是最常见的恶性消化道肿瘤之一,其发病率和病死率分居世界范围内恶性肿瘤第七位和第六位<sup>[1]</sup>。尽管EC相关诊疗方式和基础研究取得了较大进展,但患者整体预后不良,5年生存率仅为10%~30%<sup>[2]</sup>。局部淋巴结转移是导致EC患者术后复发、生存率降低的主要原因<sup>[3]</sup>,其中喉返神经旁淋巴结(recurrent laryngeal nerve lymph nodes, RLN LNs)是最常见的转移部位之一<sup>[4-5]</sup>。喉返神经旁淋巴结转移(recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis, RLN LNM)阳性患者术后复发率更高,且其5年生存率(23.3%)远低于阴性患者(46.8%)<sup>[4,6]</sup>。RLN LNM是食管鳞癌患者预后不良的重要预后因素<sup>[7-8]</sup>,也是患者颈部淋巴结转移的独立危险因素,有学

者<sup>[7,9-10]</sup>认为可以将RLN LNs视为颈部淋巴结转移的前哨淋巴结。由于喉返神经解剖位置和毗邻结构的特殊性,该处淋巴结的清扫相比其他部位更具难度,越来越多的研究<sup>[11-13]</sup>已证实对双侧RLN LNs的清扫在延长生存时间上起重要作用。因此,中国和日本EC专家进一步明确了RLN LNs的位置及分组,并对RLN LNs的重要性达成广泛共识<sup>[14-15]</sup>。近年来众多学者对食管鳞癌RLN LNM的危险因素进行了广泛研究,如肿瘤部位、分化程度、浸润深度以及肿瘤长径等,但由于研究指标及方法存在一定差异,其结果也不尽相同(表1)。为更好地预测RLN LNs的转移风险,制定最佳治疗方案,进一步改善患者预后,本文就近年来国内外有关食管鳞癌RLN LNM危险因素的研究进展作一综述。

表1 食管鳞癌喉返神经旁淋巴结转移危险因素文献分析

Table 1 Literature analysis of risk factors for RLN LNM of esophageal squamous cell carcinoma

研究	样本量与转移情况		原发肿瘤性因素				淋巴结因素		其他因素	附加因素数量*
	转移部位	转移例数/总病例数	位置	分化程度	浸润深度	肿瘤长径	隆突下淋巴结	食管旁淋巴结	脉管癌栓	
Ma <sup>†</sup> , 2017 <sup>[9]</sup>	—	131/348	0.001	0.003	0.004	NS	—	—	—	3
Ye <sup>†</sup> , 2014 <sup>[8]</sup>	—	41/120	<0.01	<0.05	<0.01	NS	—	—	—	3
Liu <sup>‡</sup> , 2019 <sup>[16]</sup>	—	75/265	0.019	NS	—	<0.047	0.001	0.020	—	4
Yu <sup>‡</sup> , 2016 <sup>[17]</sup>	—	29/204	<0.01	NS	NS	<0.01	—	—	—	7
蒋梦龙 <sup>‡</sup> , 2017 <sup>[18]</sup>	—	46/166	NS	<0.001	<0.001	NS	NS	—	—	3
刘奇 <sup>‡</sup> , 2107 <sup>[19]</sup>	—	24/85	0.011	0.011	0.015	NS	NS	NS	—	8
徐克明 <sup>‡</sup> , 2016 <sup>[20]</sup>	左侧	23/181	0.007	0.034	NS	NS	NS	0.005	NS	4
	右侧	35/181	<0.05	NS	NS	NS	<0.001	NS	NS	4
吴灿星 <sup>‡</sup> , 2016 <sup>[21]</sup>	左侧	35/242	NS	<0.01	<0.05	—	—	—	<0.01	2
	右侧	68/255	NS	<0.05	<0.01	—	—	—	<0.01	2

\*研究较少或无统计学意义的研究因素; <sup>†</sup>未将左右喉返神经旁淋巴结转移情况分别统计的单因素研究; <sup>‡</sup>将左右喉返神经旁淋巴结转移情况分别统计的单因素研究; <sup>§</sup>多因素研究。

\*Factors with little research or no statistical significance; <sup>†</sup>A univariate research that did not separately count the metastasis of the left and right recurrent laryngeal nerves lymph node; <sup>‡</sup>A univariate research that separately count the metastasis of the left and right recurrent laryngeal nerves lymph node; <sup>§</sup>Multivariate research.

## 1 危险因素

### 1.1 肿瘤因素

#### 1.1.1 肿瘤部位

食管胸上段淋巴主要向上引流,胸中段可上下双向引流,胸下段则主要向腹腔引流<sup>[22]</sup>。食管黏膜下丰富的纵行淋巴引流导致肿瘤细胞可沿食管壁纵行淋巴管出现邻近淋巴结转移和广泛的跳跃性转移<sup>[23]</sup>。既往报道中,有75.0%(6/8)的研究认为肿瘤部位是食管鳞癌RLN LNM的危险因素(表1)。徐克明<sup>[20]</sup>发现病变位于胸上段是左RLN LNM的独立危险因素,而位于胸中段是右RLN LNM的独立危险因素,胸上、中段分别与左、右RLN LNs距离较近,肿瘤细胞可通过食管壁大量纵行相通的淋巴管发生连续性转移,而发生在胸下段的病变由于距离较远,RLN LNM概率较低。Ma等<sup>[9]</sup>的研究结果与之相反,该研究显示胸下段食管鳞癌RLN LNM率(68.4%)显著高于胸上段(37.3%)和胸中段(30.2%),研究认为病变靠近远端时,RLN LNM率更高。但一项对行右胸颈胸腹三野清扫EC根治术的食管鳞癌患者的研究<sup>[18]</sup>显示:肿瘤部位与RLN LNM无显著相关性,并指出这可能是由于右胸颈胸腹三野清扫EC根治术的RLN LNs清除率高进而降低了RLN LNs的假阴性率。尽管不同部位淋巴回流特点不同,但各段食管鳞癌都有不同程度的RLN LNM率。研究<sup>[24]</sup>认为无论肿瘤位于胸段食管哪一部位都易发生右RLN LNM,这可能是由于EC早期即可出现跳跃性转移<sup>[25]</sup>。总之,肿瘤部位对食管鳞癌RLN LNM的意义还待进一步研究。

#### 1.1.2 肿瘤分化程度

目前多数研究认为肿瘤分化程度与食管鳞癌RLN LNM显著相关。肿瘤分化程度是一项反映肿瘤生物行为的重要病理特征,分化程度越低代表肿瘤恶性程度更高、侵袭性更强,更容易发生转移<sup>[26-27]</sup>,低分化EC淋巴结转移率相比于高分化EC增加6倍<sup>[28]</sup>。在报道的研究中有75.0%(6/8)的研究支持这一观点(表1)。吴灿星等<sup>[21]</sup>的研究显示低分化、中分化和高分化食管鳞癌患者右RLN LNM率分别为47.38%(11/23)、26.45%(32/121)、22.52%(25/111),左RLN LNM率分别为22.52%(7/18)、15.32%(19/125)、9%(9/100),可见低分化食管鳞癌RLN LNM率明显高于中、高分化,且该差异具有统计学意义,这提示RLN LNM与肿瘤分化程度显著相关。

#### 1.1.3 肿瘤浸润深度

既往71.4%(5/7)的研究认为肿瘤浸润深度是

食管鳞癌RLN LNM的危险因素(表1),肿瘤浸润程度越深,淋巴结转移率越高。食管黏膜深层和黏膜下层有丰富交通的淋巴管网,同时有许多横穿肌层的侧支淋巴管与外膜淋巴管相通,后者有一定的纵向运行。当EC侵犯黏膜下层时可沿交通的淋巴管网发生连续性转移和跳跃性转移<sup>[29]</sup>。研究<sup>[28]</sup>发现当侵犯深度超过深肌层时,区域淋巴结转移率显著增高近10倍。王镇等<sup>[30]</sup>报道T1、T2、T3期食管鳞癌患者左RLN LNM率分别为8.1%、17.4%和24.7%,右RLN LNM率分别为21.0%、28.9%和29.4%。在一组T1a期食管鳞癌病例中,13.0%的患者RLN LNs发生了转移<sup>[31]</sup>,提示其早期即可出现RLN LNM。Altorki等<sup>[25]</sup>认为肿瘤浸润早期多发生跳跃性转移,以后多表现为由近到远的转移。食管毛细淋巴管起始于固有层,EC侵犯黏膜层时也有较低的转移率<sup>[32]</sup>。

#### 1.1.4 肿瘤长径

肿瘤长径与食管鳞癌RLN LNM之间的关系尚存在争议。在所报道的研究中,71.4%(5/7)的研究认为肿瘤长径不是食管鳞癌RLN LNM转移的危险因素(表1)。Ye等<sup>[8]</sup>的研究显示二者无显著相关性( $P>0.05$ ),与徐克明<sup>[20]</sup>的结论一致,然而后者研究中晚期样本较多,约70%患者肿瘤长径 $>3.0$  cm,结果存在一定局限性。但有研究<sup>[33]</sup>表明:肿瘤长径与RLN LNM有关( $P=0.05$ ),肿瘤长径 $\geq 5$  cm的患者发生淋巴结转移的风险高于长径 $<5$  cm的患者。肿瘤长径越大,与淋巴网接触面积越大,肿瘤细胞可能更容易发生淋巴结转移<sup>[20]</sup>。不同研究对肿瘤长径的划分标准存在差异,这可能是导致研究结果存在差异的重要原因之一,故肿瘤长径与RLN LNM之间的关系有待进一步研究和阐明。

## 1.2 淋巴结因素

### 1.2.1 区域淋巴结转移

食管鳞癌区域淋巴结转移是否是RLN LNM的危险因素尚无定论。研究<sup>[20]</sup>发现隆突下淋巴结转移是右RLN LNM的独立危险因素,该研究认为左RLN LNs与食管旁淋巴结之间存在广泛交通,而右RLN LNs主要收集食管黏膜下和隆突下淋巴结引流。Liu等<sup>[16]</sup>研究显示隆突下淋巴结和食管旁淋巴结是RLN LNM的独立危险因素。Zhu等<sup>[34]</sup>对一组207例食管鳞癌患者的回顾性分析显示淋巴结跳跃性转移率可达26%。隆突下淋巴管网、食管旁淋巴管网与喉返神经旁淋巴管网间存在大量交通支,因此,当隆突下和食管旁淋巴结出现转移时,肿瘤细胞可能沿交通的淋巴管发生连续性转移;同

时由于食管壁淋巴管丰富的纵向联系, 肿瘤细胞可直接跳跃性转移至RLN LNs。此外, Ma等<sup>[9]</sup>研究发现, 淋巴结转移总数与RLN LNM相关, 即淋巴结转移总数越多, RLN LNM风险越大。

### 1.2.2 RLN LNs 和影像学指标

国内外学者在选择危险因素进行分析时, 更多的纳入了经病理检查后明确的RLN LNs以外的因素, 较少考虑RLN LNs自身参数。目前对RLN LNs的研究主要集中在影像学中通过CT诊断的RLN LNs短轴直径上, 传统观念中大部分研究将CT下短径 $>10$  mm的RLN LNs认为是可疑转移的, 然而研究<sup>[19]</sup>显示在发生转移的RLN LNs中仅有12%的淋巴结短径 $>10$  mm。Kanemura等<sup>[7]</sup>研究发现发生转移的左右RLN LNs短径分别为 $(8.6\pm 4.0)$  mm和 $(6.8\pm 2.0)$  mm, 表明发生转移的RLN LNs其短径可能小于传统标准10 mm。李振轩等<sup>[35]</sup>对228名食管鳞癌患者进行了术前CT增强扫描, 并将右RLN LNs短径与术后病理结果进行比较, ROC曲线分析显示: 在5 mm层厚CT中, 右RLN LNs短径截断值为5 mm, 以短径 $\geq 5$  mm作为诊断标准, 其敏感性为89.7%, 特异性为61.4%; 而2 mm层厚CT中短径截断值为6 mm, 以短径 $\geq 6$  mm作为诊断标准, 其敏感性为74.1%, 特异性为75.6%, 其他类似研究也得到了相同的结论<sup>[36-37]</sup>。此外, 有报道发现若将CT下RLN LNs短径 $\geq 5$  mm以及长短径之比 $\leq 1.6$  mm联合作为淋巴结转移标准, 其敏感性和特异性更高<sup>[38]</sup>。

基于上述研究, 一些学者将RLN LNs短径纳入食管鳞癌RLN LNM危险因素模型进行分析。Liu等<sup>[16]</sup>研究显示RLN LNs短径 $\geq 5$  mm的患者淋巴结转移率高于短径 $<5$  mm的患者, 左右RLN LNs短径是食管鳞癌RLN LNM的独立危险因素, 具有较大RLN LNs的患者更容易发生淋巴结转移, 但其具体机制尚待阐明。除此之外, 刘奇等<sup>[19]</sup>还对<sup>18</sup>F-FDG PET/CT在诊断RLN LNM方面的应用进行了探讨, 结果显示在 $SUV_{max} \geq 2.5$ 的患者中RLN LNM率为57.1%, 高于 $SUV_{max} < 2.5$ 组的14.6%, 多因素logistic回归分析进一步表明: 术前通过<sup>18</sup>F-FDG PET/CT明确 $SUV_{max} \geq 2.5$ 是RLN LNM的独立危险因素。然而PET/CT在临床实际应用中会出现相应误差, 分化程度高或增殖期肿瘤细胞比例少的肿瘤可能导致诊断出现假阴性, 直径 $\leq 5$  mm的淋巴结也可能增大这种误差, 而EC淋巴结炎性增生则会造成假阳性。Yamada等<sup>[39]</sup>研究发现<sup>18</sup>F-FDG PET/CT检测RLN LNM的敏感性较差, 其不能很好地发现较小的转移灶, 他们认为基于术前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT扫

描诊断RLN LNM具有不确定性, 更无法决定手术方式。值得一提的是, 赵松等<sup>[40]</sup>创新地选择了除短径以外的RLN LNs自身参数, 基于ROC曲线分析结果, 他们认为当右RLN LNs长径 $\geq 8.5$  mm或平均CT $\geq 32.50$  HU时应考虑转移, 但该研究最终并未将这些指标纳入RLN LNM的危险因素模型进行分析。

由于术前CT仅能观察RLN LNs大小, 无法明确其内部性质的变化, 许多非肿瘤性变化如淋巴结反应性增生和炎性改变等均可使淋巴结外形改变, 此外, 全在CT下某些形状正常但实际已经发生转移的RLN LNs通常被认为是正常淋巴结, 加之研究者对CT诊断RLN LNM的标准尚未达成共识, 这些因素都使得术前CT在诊断和预测RLN LNM方面受到限制。有报道<sup>[41]</sup>称术中超声检查是检测食管鳞癌患者RLN LNM的一种安全可行的方法, 但该研究仅将超声检查与术后病理结果进行了对比, 并未对RLN LNs自身参数纳入危险因素进行探讨, 其有效性和实用性尚待评估。

## 1.3 其他因素

### 1.3.1 脉管癌栓

近年来, 部分学者将脉管癌栓的形成作为研究因素纳入食管鳞癌RLN LNM的危险因素分析中。吴灿星等<sup>[21]</sup>研究显示脉管癌栓与RLN LNM有明显相关性, 该研究认为当肿瘤细胞侵犯食管各层次内的脉管组织后, 自身形成同聚物或与白细胞、血小板形成异聚合物进而形成脉管癌栓, 脉管癌栓的形成是肿瘤侵犯转移的重要步骤。Akutsu等<sup>[42]</sup>对一组T1N0期EC患者的研究显示36.7%的患者发生跳跃性淋巴结转移, 提示即使没有脉管癌栓的形成, 食管鳞癌也有可能发生RLN LNM。脉管癌栓的形成在一定程度上反映了肿瘤细胞侵犯深度以及累及血管淋巴管的程度, 其存在增加了肿瘤细胞淋巴结转移及远处转移的风险。但由于EC淋巴结跳跃性转移率较高, 脉管癌栓是否可作为食管鳞癌RLN LNM的独立危险因素和预测因子还有待进一步探究。

### 1.3.2 神经侵犯与病变侵及食管全周

关于神经侵犯与病变侵及食管全周是否是食管鳞癌RLN LNM的危险因素研究较少。徐克明<sup>[20]</sup>的研究发现神经侵犯是左右RLN LNM转移危险因素之一, 这可能是周围神经与RLN LNs之间存在淋巴引流的交通支所致。但该研究中晚期样本较多, 34.8%的患者出现了神经侵犯, 研究结果可能受到影响。此外, 该研究还通过胃镜、CT以及术后病

理检查确认病变是否侵及食管全周, 结果显示病变侵及食管全周是左RLN LNM的危险因素之一, 这可能是因为左喉返神经与食管壁之间存在大量横向联系的淋巴管网。但在该研究中, 病变侵及食管全周并不是右RLN LNM的危险因素, 这可能是样本量不足所致, 增加样本量可能会得到病变侵及食管全周时右RLN LNM率显著升高的结果。

## 2 预测模型

近年来部分研究针对RLN LNM采用了新的研究方法, Liu等<sup>[16]</sup>通过对256例胸段食管鳞癌患者进行回顾性分析建立了胸段食管鳞癌RLN LNM的诺谟图预测模型, 研究指出具有较大肿瘤和较大RLN LNs的胸上段食管鳞癌患者更容易发生RLN LNM, 然而该研究存在样本量较小和选择偏倚的问题, 具有一定的局限性。诺谟图等预测模型在食管鳞癌RLN LNM的危险因素分析中的应用有待进一步拓展。

## 3 RLN LNM 在颈部淋巴结转移中的价值

食管鳞癌颈部淋巴结转移率约为30%<sup>[4]</sup>, 对颈部淋巴结清扫的三野清扫术, 在一定程度上可降低淋巴结复发率, 延长患者生存时间, 但该技术同时也存在创伤较大、术后并发症多等缺点<sup>[43]</sup>。既往研究<sup>[7,9-10]</sup>发现食管鳞癌RLN LNM是颈部淋巴结转移的独立危险因素, 因此有学者主张将RLN LNs视为颈部淋巴结转移的前哨淋巴结。Taniyama等<sup>[44]</sup>对220例进行R0切除的T1~T3期食管鳞癌患者进行回顾性分析, 发现上段食管鳞癌患者中所有颈部淋巴结转移阳性的患者均存在RLN LNM, 占RLN LNM阳性患者的50%。中段食管鳞癌患者中, 38.3%的RLN LNM阳性患者出现了颈部淋巴结转移, 且该比例随着肿瘤浸润深度的增加而增加, 对于T3期患者, 该比例达到了45.2%。类似地, 对于下段食管鳞癌患者, 25%的RLN LNM阳性患者出现了颈部淋巴结转移, 这种趋势在T3期病例中更加明显。研究者认为, RLN LNM可作为上段食管鳞癌以及中、下段晚期食管鳞癌患者颈部淋巴结清扫的指标, 以更好地控制食管鳞癌的颈部淋巴结复发。此外, Taniyama等<sup>[44]</sup>还通过对单侧RLN LNM的患者进行分析以探究颈部淋巴结转移的偏侧性。结果显示尽管对于上段食管鳞癌, 单侧RLN LNM更倾向于同侧颈部淋巴结, 但淋巴管的流动并不是单

侧的, 尤其是右RLN LNs更倾向于向左颈部淋巴结转移, 而在下段食管鳞癌中更倾向于从左向右的转移, 这可能由于胸导管的淋巴流动所致, 并建议对于仅有单侧RLN LNM的患者也应进行双侧颈部淋巴结清扫。在Li等<sup>[45]</sup>的研究中, 71.8%的颈部淋巴结转移患者存在RLN LNM; 而在RLN LNM患者中, 54.2%存在颈部淋巴结转移。与上段食管鳞癌相比, RLN LNM对中、下段食管鳞癌而言更能预测颈部淋巴结转移阳性, 这很可能是因为上段食管肿瘤更靠近颈部而可直接转移至颈部淋巴结, 因此RLN LNs状态可作为中、下段食管鳞癌颈部淋巴结转移的预测指标, 同时建议对RLN LNM阳性且肿瘤位置较低或胸/腹腔淋巴结转移数大于4的食管鳞癌患者进行三野淋巴结清扫术, 这将比行二野淋巴结清扫术具有更长的生存期。值得一提的是, Jang等<sup>[46]</sup>研究显示: RLN LNM与颈部淋巴结转移无关, 且颈部淋巴结转移者与未转移者之间不存在生存率上的显著差异。该研究认为应将颈部淋巴结视为局部淋巴结, 并将其纳入上段食管鳞癌进行标准淋巴结清扫。RLN LNM对颈部淋巴结转移及颈部清扫的指导价值仍需进一步的研究与探讨。

## 4 结语

EC RLN LNM率较高, 阳性患者复发率高, 生存率降低, 寻找RLN LNM的危险和预测因素将有利于临床最佳治疗策略的制定、改善患者预后。国内外研究者普遍认为肿瘤分化程度和浸润深度可能是食管鳞癌RLN LNM的危险因素, 而对肿瘤位置、肿瘤最大径、区域淋巴结转移以及RLN LNs自身参数是否与RLN LNM有关尚存争议; 脉管癌栓、神经侵犯以及病变侵及食管全周等因素仍待进一步探究。此外, 选择术前指标如CT下RLN LNs短径等作为预测因素亦是未来的发展方向之一。总之, 食管鳞癌RLN LNM的危险因素研究仍面临诸多问题与挑战, 后续我们需要更多大样本、多中心数据对RLN LNM的预测进行深入探讨。

## 参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
3. Lin CS, Chang SC, Wei YH, et al. Prognostic variables in thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(4): 1056-1065.
4. Wu J, Chen QX, Zhou XM, et al. Does recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis really affect the prognosis in node-positive patients with squamous cell carcinoma of the middle thoracic esophagus?[J]. *BMC Surg*, 2014, 14: 43.
5. Taniyama Y, Miyata G, Kamei T, et al. Complications following recurrent laryngeal nerve lymph node dissection in oesophageal cancer surgery[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(1): 41-46.
6. Hong H, Jie H, Liyu R, et al. Prognostic significance of middle paraesophageal lymph node metastasis in resectable esophageal squamous cell carcinoma: A STROBE-compliant retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(43): e17531.
7. Kanemura T, Makino T, Miyazaki Y, et al. Distribution patterns of metastases in recurrent laryngeal nerve lymph nodes in patients with squamous cell esophageal cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(1): 1-7.
8. Ye K, Xu JH, Sun YF, et al. Characteristics and clinical significance of lymph node metastases near the recurrent laryngeal nerve from thoracic esophageal carcinoma[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 6411-6419.
9. Ma L, Xiang J, Zhang Y, et al. Characteristics and clinical significance of recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Buon* 2017, 22(6): 1533-1539.
10. Shang QX, Chen LQ, Hu WP, et al. Three-field lymph node dissection in treating the esophageal cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(10): E1136-E1149.
11. 侯前梅, 田东, 付茂勇, 等. 喉返神经在食管癌手术中的应用解剖学研究[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2014, 30(1): 7-10.  
HOU Qianmei, TIAN Dong, FU Maoyong, et al. An applied anatomy of the recurrent laryngeal nerve in radical resection of esophageal cancer[J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014, 30(1): 7-10.
12. Ma GW, Situ DR, Ma QL, et al. Three-field vs two-field lymph node dissection for esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47): 18022-18030.
13. 毛友生, 赫捷, 高树庚, 等. 胸段食管癌喉返神经旁淋巴结清扫的技术要点与相关并发症的防治[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 1-5.  
MAO Yousheng, HE Jie, GAO Shugeng, et al. Key technology of lymph node dissection along recurrent laryngeal nerve and its associated complication prevention in patients with thoracic esophageal cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(1): 1-5.
14. 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌根治术胸部淋巴结清扫中国专家共识(2017版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(11): 1087-1090.  
China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on thoracic lymph node dissection in the radical resection of esophageal cancer (2017 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2017, 16(11): 1087-1090.
15. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I[J]. *Esophagus*, 2017, 14(1): 1-36.
16. Liu Y, Zou ZQ, Xiao J, et al. A nomogram prediction model for recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis in thoracic oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(7): 2868-2877.
17. Yu S, Lin J, Chen C, et al. Recurrent laryngeal nerve lymph node dissection may not be suitable for all early stage esophageal squamous cell carcinoma patients: an 8-year experience[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(10): 2803-2812.
18. 蒋梦龙, 司盼盼, 葛威, 等. 经右胸颈胸腹三野清扫食管癌根治术的胸段食管癌患者喉返神经旁淋巴结转移的危险因素分析[J]. *安徽医学*, 2017, 38(11): 1428-1431.  
JIANG Menglong, SI Panpan, GE Wei, et al. Analysis of risk factors for metastases of recurrent laryngeal nerve lymph nodes in patients with thoracic esophageal cancer receiving radical dissection of tumors and 3-field lymph nodes in right chest[J]. *Anhui Medical Journal*, 2017, 38(11): 1428-1431.
19. 刘奇. 胸段食管癌喉返神经旁淋巴结转移预测模型的建立[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.  
LIU Qi. Establishment of a prediction model for recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis of thoracic esophageal cancer[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2017.
20. 徐克明. 胸段食管鳞癌双侧喉返神经旁淋巴结转移的危险因素分析[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.  
XU Keming. Analysis of risk factors for bilateral recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis in thoracic esophageal squamous cell carcinoma[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2019.
21. 吴灿兴, 张树亮, 陈椿. 胸段食管鳞癌患者的喉返神经旁淋巴结转移特点[J]. *中华胸部外科电子杂志*, 2016, 3(1): 21-24.  
WU Canxing, ZHANG Shuliang, CHEN Chun, et al. Metastasis characteristics of lymph nodes of recurrent laryngeal nerve in patients with thoracic segment esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Chinese Journal of Thoracic Surgery. Electronic Edition*, 2016, 3(1): 21-24.
22. Liebermann-Meffert D. Anatomical basis for the approach and extent of surgical treatment of esophageal cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2001,

- 14(2): 81-4.
23. 代磊, 任自学, 张安庆, 等. 177例胸段食管癌淋巴结转移规律研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2017, 24(2): 122-126.  
DAI Lei, REN Zixue, ZHANG Anqing, et al. Pattern of lymph node metastasis in 177 thoracic esophageal cancer patients[J]. Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2017, 24(2): 122-126.
24. Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, et al. Efficacy of lymph node dissection by node zones according to tumor location for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Esophagus, 2016, 13: 1-7.
25. Altorki NK, Skinner DB. Occult cervical nodal metastasis in esophageal cancer: preliminary results of three-field lymphadenectomy[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 113(3): 540-544.
26. Hijiya N, Shibata T, Daa T, et al. Overexpression of cannabinoid receptor 1 in esophageal squamous cell carcinoma is correlated with metastasis to lymph nodes and distant organs, and poor prognosis[J]. Pathol Int, 2017, 67(2): 83-90.
27. Wang H, Deng F, Liu Q, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(7): 842-847.
28. 吴彬, 徐志飞, 孙耀昌, 等. 食管癌的侵犯深度及分化程度与区域淋巴结转移的关系[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(8): 771-773.  
WU Bin, XU Zhifei, SUN Yaochang, et al. Study on the relationship between depth of esophageal carcinoma invasion or histologic differentiation features and regional lymph node status[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2000, 21(8): 771-773.
29. Suda K, Ishida Y, Kawamura Y, et al. Robot-assisted thoracoscopic lymphadenectomy along the left recurrent laryngeal nerve for esophageal squamous cell carcinoma in the prone position: technical report and short-term outcomes[J]. World J Surg, 2012, 36(7): 1608-1616.
30. 王镇, 柳硕岩. 食管胸中段鳞癌喉返神经旁淋巴结清扫的临床价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015(9): 867-870.  
WANG Zhen, LIU Shuoyan. Clinical value of para-recurrent laryngeal nerve lymphadenectomy for middle thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015(9): 867-870.
31. 李浩森, 李印, 刘先本, 等. 313例胸段食管鳞癌患者的淋巴结转移特点[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(11): 841-844.  
LI Haomiao, LI Yin, LIU Xianben, et al. Patterns of lymphatic spread in thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a study of 313 cases[J]. Chinese Journal of Oncology, 2015, 37(11): 841-844.
32. 段晓峰, 尚晓滨, 唐鹏, 等. T1期食管癌淋巴结转移的预后因素分析[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(9): 690-695.  
DUAN Xiaofeng, SHANG Xiaobin, TANG Peng, et al. Lymph node metastasis and prognostic factors for T1 esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Surgery, 2017, 55(9): 690-695.
33. 陈跃军, 邹求益, 朱广, 等. 胸段食管癌淋巴结转移特点的临床研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(9): 835-837.  
CHEN Yuejun, ZOU Qiuyi, ZHU Guang, et al. Clinical study of the characteristics of lymph node metastasis in thoracic esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2013, 16(9): 835-837.
34. Zhu Z, Yu W, Li H, et al. Nodal skip metastasis is not a predictor of survival in thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(9): 3052-3058.
35. 李振轩, 杨弘, 胡祎, 等. CT对胸段食管鳞癌右喉返神经旁淋巴结转移的诊断标准及临床价值[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2013, 29(11): 667-670.  
LI Zhenxuan, YANG Hong, HU Yi, et al. The diagnostic criteria and clinical value of computed tomography for right recurrent nerve nodes metastasis in squamous cell carcinoma of thoracic esophagus[J]. Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2013, 29(11): 667-670.
36. 陆少范, 曹治, 黄裕存, 等. CT对胸段食管鳞癌右喉返神经旁淋巴结(RRNN)诊断标准及临床价值[J]. 现代医用影像学, 2016, 25(3): 524-526.  
LU Shaofan, CAO Zhi, HUANG Yucun, et al. CT diagnostic criteria and clinical value of right recurrent laryngeal nerve lymph node (RRNN) in thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Modern Medical Imagology, 2016, 25(3): 524-526.
37. 窦文广. 胸段食管鳞癌右喉返神经旁淋巴结实施CT诊断的临床分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(3): 59-61.  
DOU Wenguang. Beside the thoracic segment esophageal squamous carcinoma right recurrent nerve lymph nodes implementation of CT in the diagnosis of clinical analysis[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2016, 14(3): 59-61.
38. 张倩倩, 申洪明, 李文武, 等. MSCT诊断胸段食管癌喉返神经链淋巴结转移及其临床意义[J]. 中国医学影像技术, 2013, 29(1): 59-62.  
ZHANG Qianqian, SHEN Hongming, LI Wenwu, et al. Diagnostic and clinical value of MSCT in evaluation of recurrent nerve lymph node metastasis of thoracic esophageal carcinoma[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2013, 29(1): 59-62.
39. Yamada H, Hosokawa M, Itoh K, et al. Diagnostic value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Surg Today, 2014, 44(7): 1258-1265.
40. 赵松, 吴彬, 杨洋, 等. 胸段食管鳞癌右喉返神经淋巴结转移的CT诊断[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30(10): 615-617.  
ZHAO Song, WU Bin, YANG Yang, et al. The applied research on the diagnosis of computed tomography for the metastasis of right recurrent nerve nodes in squamous cell carcinoma of thoracic esophagus[J].

- Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2014, 30(10): 615-617.
41. Yang H, Wang J, Huang Q, et al. Intraoperative ultrasonography for the identification of thoracic recurrent laryngeal nerve lymph nodes in patients with esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2016, 29(2): 152-158.
  42. Akutsu Y, Kato K, Igaki H, et al. The Prevalence of Overall and Initial Lymph Node Metastases in Clinical T1N0 Thoracic Esophageal Cancer: From the Results of JCOG0502, a Prospective Multicenter Study[J]. Ann Surg, 2016, 264(6): 1009-1015.
  43. 袁立功, 毛友生. 胸段食管癌喉返神经旁淋巴结转移对食管癌颈部淋巴结清扫的指导价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 10-14.  
YUAN Ligong, MAO Yousheng. Thoracic recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis guides the cervical lymph node dissection of patients with esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(1): 10-14.
  44. Taniyama Y, Nakamura T, Mitamura A, et al. A strategy for supraclavicular lymph node dissection using recurrent laryngeal nerve lymph node status in thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95(6): 1930-1937.
  45. Li H, Yang S, Zhang Y, et al. Thoracic recurrent laryngeal lymph node metastases predict cervical node metastases and benefit from three-field dissection in selected patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2012, 105(6): 548-552.
  46. Jang HJ, Lee HS, Kim MS, et al. Patterns of lymph node metastasis and survival for upper esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 92(3): 1091-1097.

**本文引用:** 陈蔚洋, 严浩吉, 魏桢婷, 王小文, 邓诗扬, 黄桁, 姜凯元, 田东. 食管鳞癌喉返神经旁淋巴结转移危险因素的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(12): 2987-2994. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.038

**Cite this article as:** CHEN Weiyang, YAN Haoji, WEI Zhenting, WANG Xiaowen, DENG Shiyang, HUANG Heng, JIANG Kaiyuan, TIAN Dong. Research progress of risk factors of recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(12): 2987-2994. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.038