

• 综述 •

喉前淋巴结转移在甲状腺乳头状癌 诊治中的临床意义*

王庆亮¹ 朱栩杭² 谭卓¹

[关键词] 甲状腺肿瘤;喉前淋巴结;转移
doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.04.026
[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A

The clinical significance of the Delphian lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma

Summary Thyroid cancer is one of the commonest head and neck cancer. According to the recent research, VI lymph nodes (also called the front area, including thyrocricoid lymph nodes, tracheal surrounding lymph nodes, thyroid surrounding lymph node, recurrent laryngeal nerve lymph nodes, retropharyngeal lymph nodes) is the most common site of involvement in the differentiated thyroid carcinoma. Thyrocricoid lymph nodes known as the Delphian lymph node(DLN) is located between the thyroid cartilage and the cricoid cartilage. The DLN is one of the most accurate predictor. This paper reviewed the clinical significance of the DLN, the role of DLN metastasis in papillary thyroid cancer, and the relationship between tumor size, multicentricity and DLN metastasis. We also discussed the association between DLN metastasis and additional central compartment metastasis, as well as lateral compartment metastasis.

Key words thyroid neoplasms; Delphian lymph nodes; metastasis

近年来甲状腺癌的发病率有逐年上升趋势,甲状腺癌约占甲状腺结节的 5%、全身肿瘤的 1%,是内分泌系统中发病率最高的恶性肿瘤^[1-2]。甲状腺癌主要病理类型分为乳头状腺癌、滤泡状腺癌、髓样癌、未分化癌,除髓样癌外,约 95%的甲状腺癌都起源于滤泡上皮细胞。滤泡状腺癌约占甲状腺癌的 20%,恶性程度中等;未分化癌约占 15%,呈高度恶性;髓样癌约占 5%,恶性程度中等;乳头状腺癌最为常见,占甲状腺癌的 60%~70%,恶性程度较低,自然病史长,预后好。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)的肿瘤转移以淋巴结转移为主,主要转移至颈部淋巴结,而且在淋巴结转移上有着特殊的生物学行为,无论单侧还是双侧乳头状癌均首先转移至局部淋巴结^[3],患者年龄、肿瘤直径、包膜侵犯及多灶性是颈部淋巴结转移的影响因素。其中喉前淋巴结(Delphian lymph node, DLN)转移一直以来被认为是一种头颈部恶性肿瘤不良预后的标记。近期研究发现,DLN 在甲状腺癌中的作用越来越重要^[4]。因此,

在临床上对 DLN 的研究对于甲状腺癌的诊疗,尤其在手术范围的选定中有着重要指导意义。

1 颈部淋巴结的解剖分区

颈部淋巴结分为浅层和深层两组,浅层淋巴结解剖位置不太恒定,且在肿瘤转移中无重大意义;深层淋巴结位于颈深筋膜的封套筋膜和椎前筋膜及斜角肌前筋膜之间,上起颅底,下和纵隔淋巴结延续^[5]。国内颈部淋巴结的分区主要根据美国耳鼻咽喉头颈外科学会的颈部淋巴结的分区法:Ⅰ区包括颈下区及颌下区;Ⅱ区则为颈内静脉淋巴结上组,位于颅底至舌骨或者颈动脉分叉之间,胸锁乳突肌后缘之前、茎突舌骨肌侧缘之后;Ⅲ区则为颈内静脉淋巴结中组,位于舌骨或颈动脉分叉到环甲膜水平,或者肩胛舌骨肌和颈内静脉交点水平,胸锁乳突肌后缘之前、茎突舌骨肌侧缘之后;Ⅳ区为颈内静脉淋巴结下组,位于肩胛舌骨肌与颈内静脉交点水平到锁骨之间,胸锁乳突肌后缘之前、胸骨舌肌外缘之后;Ⅴ区为枕后三角区或者副神经链淋巴结,位于胸锁乳突肌的后缘、斜方肌前缘与锁骨之间;Ⅵ区淋巴结也称为前区淋巴结,位于舌骨至胸骨切迹水平,左右颈动脉鞘之间,前界为颈深筋膜浅层、后界为颈深筋膜深层(椎前筋膜)的淋巴结,包括环甲膜淋巴结、气管周围淋巴结、甲状腺周围淋巴结、喉返神经旁淋巴结、咽后淋巴结,是分化型甲状腺癌最常累及的部位,环甲膜淋巴结即

*基金项目:浙江省医药卫生一般研究计划(No: 2013KYB042);浙江医学高等专科学校科研基金项目(No:2011XZB03)

¹浙江省肿瘤医院头颈外科(杭州,310000)

²浙江中医药大学第二临床医学院

通信作者:谭卓, E-mail: tanzhuoyue@163.com

DLN,位于甲状软骨和环状软骨之间;Ⅶ区(上纵隔淋巴结),两侧界是颈总动脉,上界为胸骨上窝,下界则为主动脉弓水平。其中Ⅰ~Ⅴ区称为侧颈区,Ⅵ区称为中央区。

Ⅵ区环甲膜淋巴结是位于环状软骨和甲状软骨间、甲状腺峡部上方筋膜,环甲膜和环状软骨表面的一个或者一组淋巴结,通常称为 Delphian 淋巴结,它与气管周围淋巴结、甲状腺周围淋巴结、喉返神经旁淋巴结、咽后淋巴结共同组成Ⅵ区淋巴结。

2 PTC 淋巴结转移特点

甲状腺的淋巴结回流首先经 DLN,再经过气管前淋巴结、甲状腺周围以及气管周围淋巴结,流向颈侧区淋巴结^[3]。PTC 的淋巴结转移首先至颈部区域淋巴结,仅在晚期才出现远处转移,而且Ⅵ区淋巴结转移率高于颈侧区的淋巴结转移率,转移模式通常认为是原发灶——Ⅵ区淋巴结——颈侧区淋巴结——远处转移^[6]。Ⅵ区的淋巴结转移率要高于颈侧区,并且在微小癌或者术前无明显证据证明颈部淋巴结转移的患者中,也有较高的颈淋巴结转移率^[7]。石岚等^[8]报道 PTC 发生Ⅵ区转移(单侧甲状腺癌为 72.3%,双侧甲状腺癌为 88.9%),其次为Ⅲ、Ⅳ区(单侧甲状腺癌为 57.9%,双侧甲状腺癌为 50.0%~66.7%),Ⅴ区和Ⅰ区则较少发生转移(单侧甲状腺癌为 0~20.1%,双侧甲状腺癌为 25.0%~33.3%)。资料显示 20%~90%的 PTC 患者在就诊的同时即发现存在Ⅵ区淋巴结转移,仅到后期才出现远处转移。所以,原发灶同侧的Ⅵ区淋巴结是颈部区域淋巴结转移的第一站,DLN、气管前淋巴结及气管旁淋巴结是 PTC 最常受累的部位^[9-10]。Roh 等^[11]报道,PTC 颈部淋巴结转移为多分区转移,颈部多个区域转移比单一区域转移多见^[12]。当颈侧区淋巴结发现转移,即认为Ⅱ~Ⅴ区淋巴结已受到侵犯。

3 DLN 的临床意义

3.1 DLN 阳性在头颈部肿瘤中的意义

在常见的头颈部肿瘤中,有关 DLN 转移率的报道很少,而研究相对较多的喉癌可发生 DLN 转移。DLN 一般较小,附于喉前组织中,通常直径约为 0.5 cm,小者约 0.2 cm,体检不易触及,在头颈部肿瘤术中或病理检出率较低,数目不定,通常只有 1 枚,多者达 2~4 枚,主要依靠术中或病理检查时探查,否则容易发生 DLN 的遗漏。DLN 接受来自会厌、杓会厌皱襞、声门下区等部位的淋巴引流,DLN 转移是一种提示预后不良的独立因素^[13-15]。喉与 DLN 之间存在广泛联系,声门上型或声门型喉癌可侵犯会厌及前连合而发生 DLN 转移;声门下型喉癌可经淋巴管穿过环甲膜,直接转移至 DLN,DLN 转移提示喉癌的广泛区域淋巴结转移,

预示喉癌的高复发率和高死亡率,预后较差。因此,对 DLN 阳性的喉癌患者应整块切除环状软骨前及喉前病变部位,以确保那些跨声门、声门下或软骨扩散患者的 DLN 清除干净^[16]。

而在 PTC 中,对 DLN 的研究尚不深入,一方面由于 DLN 的检出率较低,另一方面与 PTC 的预后较好,临床上对 DLN 不够重视有关。但最近公布的数据显示,DLN 转移对于 PTC 的区域淋巴转移有着很好的预测性^[17],然而,目前研究 DLN 转移和 PTC 中的肿瘤位置之间的关系报道不多。DLN 转移与肿瘤大小、甲状腺外扩散、颈部中央区和外侧区淋巴结转移有关^[15,18]。肿瘤较大(大于 1 cm)且伴有甲状腺外扩散的患者很有可能伴有淋巴结阳性^[19],如前述资料显示 20%~90%的 PTC 患者在就诊时即发现存在Ⅵ区淋巴结转移。另外,DLN 除接受来自会厌、杓会厌皱襞、声门下区的淋巴引流外,还接受来自甲状腺两叶及峡部的上部、前部的淋巴液。甲状腺峡部位于甲状腺左右叶之间,前部紧邻皮肤皮下组织,当峡部发生肿瘤时,肿瘤早期就可触及颈前肿物,有利于肿瘤的早发现、早治疗;向后紧贴气管前壁。但是峡部甲状腺组织相对较薄,若峡部肿瘤恶变则极易侵犯并突破包膜向外浸润生长,易发生淋巴结转移。我们设想,基于这种解剖关系,甲状腺峡部肿瘤的 DLN 阳性的风险更高,从而发生颈部中央区和外侧区淋巴结转移的可能性更大。DLN 阳性和中央区淋巴结阳性有关,而进一步出现颈外侧区淋巴结的转移,包膜侵犯、多灶性、合并Ⅵ区淋巴结转移及合并颈侧Ⅱ+Ⅲ+Ⅳ区淋巴结转移是 DLN 转移的影响因素($P<0.05$)^[3]。最近的一项回顾性研究报告发现,DLN 阳性者出现颈外侧区淋巴结阳性的概率是阴性者的 4.4 倍^[19]。Oh 等^[4]在 245 例随访患者中发现 49 例的 DLN 阳性,DLN 阳性患者相对于 DLN 转移阴性的患者,男性患者更多,且中央区其他淋巴结和颈部外侧淋巴结的转移阳性率更高。

3.2 DLN 阳性对手术范围的指导意义

术前检查或术中发现 DLN 阳性常提示预后不良^[20],预示患者可能处于疾病晚期,特别是年龄 ≥ 45 岁、肿瘤直径大于 1 cm、甲状腺包膜受侵犯以及多灶性甲状腺癌的患者,需要更加注重中央区淋巴结,因为肿瘤细胞一旦侵犯包膜,便容易沿包膜周围淋巴组织向周围淋巴结转移。DLN 转移与手术范围的关系的研究尚不深入,对因颈中央区淋巴结转移和伴有 DLN 转移接受甲状腺全切术者进行回顾性研究,有利于我们进一步规范手术范围。术前建议对所有甲状腺癌患者的 DLN 进行评估和分析,通过术前超声、CT、细针穿刺,再通过术中探查、快速病理检查进行诊断,术中所见结合术前评估可以为优化手术治疗提供重要信息。

如果怀疑有 DLN 转移,或术中见肿瘤突破包膜,应该彻底清扫中央区颈淋巴结,同时特别注意颈外侧区淋巴结^[4]。Baek 等^[21]认为,肿瘤包膜外侵是引起术后 PTC 区域淋巴结复发的主要因素,因此首选甲状腺全切术及中央区颈淋巴结清扫术;而如果术前检查术中病理提示 N1b 颈淋巴结转移,则应行改良颈淋巴结清扫术,清扫范围为颈 II ~ VII 区;此外,如果在术后发现 DLN 转移(即使术前影像学检测未发现颈侧淋巴结转移),则在随访期间应注意颈侧区淋巴结转移复发的可能性^[22]。

目前对于是否行预防中央区淋巴结清扫术尚有争议。张广等^[7]发现术前无明显证据提示颈淋巴结转移的患者中,仍有较高的颈淋巴结转移率,故当在 PTC 中未发现 DLN 转移时,则选择患侧甲状腺叶切除术及同侧中央区颈淋巴结预防清扫术;然而也有部分学者并不支持对 VI 区行预防性淋巴结清扫,预防性颈淋巴结清扫是指在术前行中央区颈淋巴结清扫术可以降低 PTC 的术后复发率及死亡率。根据 NCCN(2010)甲状腺诊治指南:关于分化型甲状腺癌,对有年龄、放射史、包膜外侵、肿瘤直径大于 4 cm,病理学差异等风险因素的患者,考虑行 VI 区淋巴结清扫术。据《美国甲状腺协会甲状腺结节及分化型甲状腺癌指南 2009 年修订版》建议:T_{1~2}、N₀ 分化型甲状腺癌可以不行预防性 VI 区淋巴结清扫术,而推荐对 T_{3~4}、N₀ 患者行 VI 区淋巴结清扫术。目前国内大多数学者认为,甲状腺癌淋巴结清扫应该常规清扫 VI 区淋巴结,选择性清扫颈侧区淋巴结,无论颈侧区淋巴结有无转移,VI 区淋巴结清扫应为分化型甲状腺癌手术的常规^[23]。VI 区淋巴结清扫,其清扫范围包含气管前淋巴结以及气管旁淋巴结,同时包括 Delphian 淋巴结(即 DLN)。但是,临床上行颈中央区淋巴结清扫时,由于专注在气管旁淋巴结和气管前淋巴结的清扫,手术者容易遗漏 DLN 的切除。Iye(2011)研究发现,PTC 的 DLN 转移可达到 24.8%,因此,在颈中央区淋巴结清扫时不应忽略这一组淋巴结。而对侧颈部区域淋巴结清扫常在诊断有淋巴结转移时行颈部淋巴结清扫术。

4 结语

综上所述,DLN 转移和肿瘤大小、多灶性、对称性及是否侵犯甲状腺腺体的淋巴血管有关,DLN 转移提示伴有颈部中央区和外侧区淋巴结转移的风险也大大提高,这对于手术方式的选择具有很大帮助。甲状腺癌淋巴结清扫除了常规清扫 VI 区中气管前淋巴结以及气管旁淋巴结外,不能忽视

DLN 的清扫,以便改善疾病的治疗效果和生存率。外科医生如果怀疑有喉前淋巴结转移,应该彻底清扫中央区颈淋巴结,特别注意颈外侧区淋巴结是否受累,以便尽早干预,提高患者生存率。

参考文献

- [1] MACKENZIE E J, MORTIMER R H. Thyroid nodules and thyroid cancer[J]. Med J Aust, 2004, 180: 242-247.
- [2] NIX P, NICOLAIDES A, COATESWORTH A P. Thyroid cancer review 1: presentation and investigation of thyroid cancer[J]. Int J Clin Pract, 2005, 59: 1340-1344.
- [3] 高庆军, 王南鹏, 周彦, 等. 甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移规律及影响因素分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2013, 20(3): 303-309.
- [4] OH E M, CHUNG Y S, LEE Y D. Clinical significance of Delphian lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg, 2013, 37: 2594-2599.
- [5] 袁玉刚. 颈部淋巴结隐匿性转移的评估及处理[J]. 口腔颌面外科杂志, 1999, 9(4): 317-319.
- [6] TUNG-PING POON R, FAN S T, WONG J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2000, 232: 10-24.
- [7] 张广, 张纯海, 付言涛, 等. 甲状腺炎合并甲状腺癌颈淋巴结转移情况及相关因素探讨[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(6): 625-628.
- [8] 石岚, 黄韬. 甲状腺乳头状癌淋巴结转移规律的研究[J]. 中华普通外科杂志, 2007, 22(7): 524-526.
- [9] 姜军, 李世超. 分化型甲状腺癌淋巴结转移特点及颈侧方淋巴结清扫术局部应用解剖[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(5): 380-383.
- [10] 张浩. 重视甲状腺乳头状癌治疗中 VI 区淋巴结清扫术的临床价值[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(5): 391-394.
- [11] ROH J L, KIM J M, PARK C I. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15: 1177-1182.
- [12] ROTSTEIN L. The role of lymphadenectomy in the management of papillary carcinoma of the thyroid[J]. J Surg Oncol, 2009, 99: 186-188.
- [13] RESTA L, MICHEAU C, CIMMINO A. Prognostic value of the prelaryngeal node in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma[J]. Tumori, 1985, 71: 361-365.
- [14] OLSEN K D, DESANTO L W, PEARSON B W. Positive Delphian lymph node: clinical significance in laryngeal cancer[J]. Laryngoscope, 1987, 97: 1033-1037.
- [15] ISAACS J D, LUNDGREN C I, SIDHU S B, et al.

- The Delphian lymph node in thyroid cancer[J]. Ann Surg, 2008, 247: 477-482.
- [16] THALER E R, MONTONE K, TUCKER J, et al. Delphian lymph node in laryngeal carcinoma: a whole organ study[J]. Laryngoscope, 1997, 107: 332-334.
- [17] ISAACS J D, MCMULLEN T P, SIDHU S B, et al. Predictive value of the Delphian and level VI nodes in papillary thyroid cancer[J]. ANZ J Surg, 2010, 80: 834-838.
- [18] IYER N G, KUMAR A, NIXON I, et al. Incidence and significance of Delphian node metastasis in papillary thyroid cancer[J]. Ann Surg, 2011, 253: 988-991.
- [19] LEE Y C, SHIN S Y, KWON K H, et al. Incidence and clinical characteristics of prelaryngeal lymph node metastasis in papillary thyroid cancer[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270: 2547-2550.
- [20] KIM W W, YANG S I, KIM J H, et al. Experience and analysis of Delphian lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 226-232.
- [21] BAEK S K, JUNG K Y, KANG S M, et al. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2010, 20: 147-152.
- [22] LEE Y C, SHIN S Y, KWON K H, et al. Incidence and clinical characteristics of prelaryngeal lymph node metastasis in papillary thyroid cancer[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270: 2547-2550.
- [23] 刘永锋. 加强分化型甲状腺癌的规范化治疗[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(5): 341-343.
(收稿日期: 2014-07-18)

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与 支气管哮喘关系的研究进展

王金凤¹ 谢宇平¹ 马薇¹ 侯一平² 惠培林¹ 赵丽君¹ 魏晓泉¹

[关键词] 睡眠呼吸暂停低通气综合征; 阻塞性; 哮喘; 持续气道正压通气

doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2015.04.027

[中图分类号] R563.8 [文献标志码] A

The research progress of relationship between the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and asthma

Summary Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is characterized by repeated episodes of upper airway obstruction that results in brief periods of breathing cessation (apnea) or a marked reduction in airflow (hypopnea) during sleep. Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by reversible airflow obstruction and bronchial hyperresponsiveness. This article reviewed related researches progress of relationship between the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and asthma in the vascular endothelial growth factor, systemic inflammation, leptin, obesity, gastroesophageal reflux disease and upper airway diseases, excessive daytime sleepiness and asthma control.

Key words sleep apnea hypopnea syndrome, obstructive; asthma; continuous positive airway pressure

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是睡眠期反复出现间断性的上气道阻塞引起以打鼾、呼吸暂停、呼吸浅慢、睡眠中断、低氧血症,以及日间嗜睡等为特征的临床综合征。支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,这种慢性炎症导致气道反应性增加并出现广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧。OSAHS与支气管哮喘是目前严重威

胁人类健康的两种疾病,越来越多的研究显示两种疾病之间存在密切的联系。研究显示 OSAHS 伴哮喘者达到 52%,其中重度哮喘达到 33.6%^[1],哮喘患者经多导睡眠呼吸监测提示 AHI>5 次/h 达到 66%,AHI>15/h 达到 43%^[2]。本文将 OSAHS 与支气管哮喘相同的病理生理状态、病因、临床症状及相互影响等方面在国内外最新研究现状进行综述。

1 OSAHS、支气管哮喘与血管内皮生长因子

OSAHS 与支气管哮喘患者微血管出现内皮细胞增殖、血管增生、通透性增加等病理性改变,均与机体组织内血管内皮生长因子(vascular

¹甘肃省人民医院睡眠医学中心(兰州,730000)

²兰州大学基础医学院

通信作者:谢宇平,E-mail:xyp5894@163.com