

妇科恶性肿瘤淋巴引流路径及前哨淋巴结活检研究进展

杨晓雯, 周瑾*

[中山大学附属第八医院(深圳福田)妇科, 广东 深圳 510220]

【摘要】 女性生殖系统的淋巴引流路径极为复杂且具有双侧性, 同时妇科恶性肿瘤患者区域淋巴结的状态对其选择手术方案、制定辅助治疗、分析生存预后均有重要意义。前哨淋巴结(SLN)活检对于阳性淋巴结具有较高的识别能力, 且可降低并发症发生率, 在特定恶性肿瘤手术方案中逐渐成为首要或次优选择。现将梳理宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等常见的女性生殖系统肿瘤的淋巴引流及 SLN 的分布规律相关文献研究, 旨在为今后临床治疗妇科恶性肿瘤患者提供新的实践依据。

【关键词】 妇科恶性肿瘤; 女性生殖系统肿瘤; 腹膜后淋巴结; 前哨淋巴结; 淋巴引流

【中图分类号】 R713.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.07.0132.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.07.040

女性生殖系统肿瘤中的淋巴结引流通路是不容忽视的转移途径之一。手术解剖学将盆腔淋巴结常规分为髂总、髂外、髂内及闭孔 4 个主要淋巴结群, 腹主动脉旁淋巴结是一组环绕主动脉及下腔静脉的淋巴结群, 两者共同构成的腹膜后淋巴结群, 是妇科肿瘤盆腹腔标准根治手术中主要涉及部位, 同时两者与膀胱、直肠的淋巴管存在广泛交通, 由此可见女性生殖系统的淋巴引流具有高度的复杂性。妇科肿瘤患者腹膜后淋巴结转移预示较差预后, 随着“精准诊疗”和“肿瘤微创”等理念的推广, 系统性淋巴结切除术的合理范围、实际作用饱受争议。

前哨淋巴结(SLN)状态是基于淋巴流动原理, 利用前哨淋巴结活检(SLNB)得到。若 SLN 为阴性, 患者则免受根治性淋巴结切除术, 进而避免淋巴囊肿、乳糜漏、淋巴水肿及继发感染等并发症; 若 SLN 为阳性则可实行有依据的系统性淋巴结切除术, 确保最大收益率。有关淋巴管标测失败的研究凸显了妇科肿瘤学者缺乏对女性生殖系统淋巴引流路径全面描绘的意识^[1]。故本文旨在从解剖学的角度总结宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等常见女性生殖系统肿瘤的淋巴引流及 SLN 分布规律, 同时整合近些年的新进展, 进而为妇科肿瘤中 SLNB 的应用提供参考。

1 宫颈癌

1.1 宫颈癌的淋巴引流路径 ERCOLI 等^[2]研究通过向 18 例宫颈癌患者宫颈注入利必多染料对宫颈旁淋巴通路进行了研究, 区分出了输尿管上通路(自腹膜至输尿管)、输尿管下通路(自输尿管至子宫深静脉)及神经通路(子

宫深静脉至骨盆底)。而 KRAIMA 等^[3]使用 10 例女性胎儿盆腔行免疫组化染色后重建子宫旁淋巴管的三维结构, 发现了主要的两个淋巴引流通路: 主要的输尿管上通路和次要的背侧通路。因而基本确定输尿管上通路存在于女性自胎儿期至绝经期全生理阶段。两项研究从免疫组化层面及大体实验层面均证实了膀胱-子宫韧带的浅层和深层淋巴管并不接受子宫颈的引流, 但基于局部淋巴管道闭塞与淋巴液体逆行回流原理, 该韧带同样也参与组成了宫颈癌淋巴转移的路径。另外, 两项研究也存在着争议点, KRAIMA 等^[3]研究在所有胎儿盆腔中均未发现输尿管下通路, 而 ERCOLI 等^[2]研究中没有发现背侧通路, 这可能是生殖系统发育或是个体解剖差异所致。宫颈癌淋巴管免疫组化研究与三维图像重建方面的结论仍需要在人类成人组织中进行精确验证。

1.2 宫颈癌 SLNB 的新进展 国内外宫颈癌 SLNB 相关研究比较丰富, 基本确定了宫颈癌常见的 SLN 区域为髂外区域和髂内区域, 次要部位为髂总血管、宫旁、骶前及腹主动脉旁区域^[4-5]。从解剖层面来说, 子宫颈于盆腔的中央、子宫下段的位置, 该区域的癌灶不太可能跳过整个骨盆区域并直接通向主动脉旁区域。实际上, 即使选择性的宫颈深层注射能较好地渗透至子宫血管和主要淋巴干, 也不能排除显影剂通往宫旁组织, 继而通向卵巢部位淋巴管引流至腹主动脉旁 SLN。

SLNB 的应用是综合考虑淋巴结转移风险和手术并发症之间收益的中间方案, 在实施该技术时, 需注意患者的高度选择性, 同时始终对未绘制成功的半骨盆进行规范的淋巴清扫术, 对 SLN 绘图质量严格把控。SALVO 等^[6]研

作者简介: 杨晓雯, 大学本科, 住院医师, 研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 周瑾, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤。E-mail: Zhoujin92629@163.com

究证实, SLNB 诊断宫颈癌的灵敏度是 96%, 阴性预测值是 99%。ALTGASSEN 等^[7] 研究结果中发现, SLNB 诊断宫颈癌患者的敏感性仅为 77%, 出现了更高比例的假阴性患者, 但该研究有一部分患者为巨块型宫颈癌, 可以解释为局部巨大病灶使得淋巴脉管间隙浸润现象更高发, 由粘连、栓塞、梗阻导致的淋巴路径流动改变使得 SLNB 难以实现双侧流动, 因此该类型患者活检得出的假阴性结果更为高发, 若 ALTGASSEN 等^[7] 的研究局限于肿瘤直径 ≤ 2 cm 的亚组分析时, SLNB 诊断宫颈癌的灵敏度则可提升为 91%。宫颈癌患者的无病生存率 (DFS) 与肿瘤直径、肿瘤分级及存在淋巴血管间隙侵犯相关, 而开放性手术并未显示出对 DFS 有显著差异性 ($P>0.05$), 同时也没有发现切除 N1 级 SLN 后对 DFS 有负面影响。因此对于早期宫颈癌患者, 尤其是肿瘤直径小于或等于 2 cm 的女性, 采用 SLNB 在权衡淋巴结转移风险与手术并发症风险之间找到了一种平衡性。对于肿瘤直径大于 2 cm 的女性, SLNB 虽然具有较高的敏感性, 但在充分证据确认肿瘤学安全性之前, 仍是建议完成盆腔淋巴结清扫术。除了局部肿块因素, 上述 SALVO 等^[6] 的研究多变量分析更提出双侧检出率较低与肥胖有关, 其认为厚脂肪层下难以暴露显影的淋巴管路。BALAYA 等^[8] 整合 SENTICOL 试验相关数据也另外提出高龄 (>70 岁) 也是宫颈癌患者双侧活检失败的影响因素。操作过程中必须始终对未绘制成功的半骨盆进行规范的淋巴结清扫术, 同样也是 SLN 绘图质量的把控环节。尽管如此, 一项荟萃分析提出, 局部晚期宫颈癌行腹主动脉旁淋巴结清扫术仍能识别出 11%~12% 的局部晚期宫颈癌患者和高达 21% 的盆腔淋巴结转移患者的腹主动脉旁淋巴结转移^[9]。宫颈原发肿瘤直径增大虽与 SLNB 预测效能降低相关, 但 SLNB 在局部晚期宫颈癌患者中仍有发现隐匿性转移的作用, 尤其适用于诊断腹主动脉旁淋巴结转移。

2 子宫内膜癌

2.1 子宫内膜癌的淋巴引流通路 近年来, 有研究通过比较子宫内膜癌患者于宫颈及宫底注射部位行 SLNB 的显影路线, 发现两个部位的淋巴通路大致相同, 最常见的路径为上宫颈旁路径 (UPP), 其沿上行的子宫动脉, 使得髂外、闭孔淋巴结是最常受累的部位; 下宫颈旁路径 (LPP) 沿着子宫静脉流向髂内、骶前区域^[10]。上、下宫颈旁路径出骨盆后, 继续向腹主动脉旁区流动, 只有在盆腔区域没有 SLN 的情况下, 腹主动脉旁区显影阳性的淋巴结才能被定义为该区域真正的 SLN。但也有极少部分患者倾向于沿非盆腔路径将来自宫底的淋巴液扩散到附件和骨盆漏斗韧带, 并直接引流到主动脉旁淋巴结区域。因而相对于盆腔淋巴结的直观性, 子宫内膜癌患者腹主动

脉旁淋巴结的 SLN 的辨认及定位仍需进一步研究及验证。BOLLINO 等^[11] 认为, 在所有子宫内膜癌组织学亚型中都应该确定 UPP 上的 SLN, 如未能成功定位需行该区域内的系统淋巴结切除术。

2.2 子宫内膜癌 SLNB 的新进展 子宫内膜癌 SLNB 相关技术有将近 10 年的发展, 早期 OBERMAIR 等^[12] 试验给出了与未行腹膜后淋巴结清扫组相比的非劣效性评价。目前低危型患者的 SLNB 的效能和生存预后已经得出了明确的成果验证。2023 年 8 月最新版本美国国家综合肿瘤网络 (NCCN) 子宫肿瘤临床实践指南指出, 在术前影像学未发现有淋巴结转移的情况下, 允许所有的子宫内膜癌进行 SLNB^[13]。目前已经在低危型 (IA 期、G1-2 的子宫内膜样腺癌) 人群中开始探索、改进以求将围手术期损伤最低化及检出效能最优化。

相比于低危型人群, 高危型群体 (高级别、肌层深浸润、淋巴脉管间隙浸润等) 占总病例的 27%, 却占死亡人数的 70% 以上, 低危型患者淋巴结受累的基线风险较低, 而高危群体使用 SLNB 在生存获益方面是否能与系统性淋巴结清扫术相媲美^[14], 目前尚未形成统一且有说服力的结论。临床病理特征在子宫内膜癌淋巴结管理长期占据了重要地位, 相关研究仍然认为临床病理特征相比于淋巴结状态能更准确进行生存评估, 临床病理特征高危患者是 SLNB 漏诊的高发人群^[15]。也有研究证实, SLN 状态是影响生存预后的独立危险因素, SLNB 在高危组中具有可观的检出率、敏感度和阴性预测值^[16]。实际上阴性预测值与受试人群的淋巴结转移概率相关, 中高危患者中有着更高的淋巴结转移率, 相应的 SLNB 技术的阴性预测值下降、假阴性率提高, 则未必可达到如此理想的数值, 部分研究成果也提及了高危亚型的 SLNB 的假阴性率高达 5%~20%^[17]。在这一领域, 迫切需要更多的研究成果以确保在不同风险的子宫内膜癌患者中采用最佳治疗策略。当前的研究重点是结合临床危险因素和淋巴结状态行个性化算法。

目前仍在进行的子宫内膜癌 SLNB 相关的前瞻性研究将范围缩小到中高危型亚组的生存分析上, 如 BAIOCCHI 等^[18] 研究囊括了高危组织学类别者与具有淋巴结转移中高危因素者, 对比了行系统淋巴结切除与 SLNB 术后的总体生存率、并发症发生率及生存质量等数据差异, 该研究的统计数据及成果报告将在 2026 年至 2027 年间公开, 期待最终结果能为子宫内膜癌 SLNB 提供更可靠的临床实践证据。同时, 高危型子宫内膜癌具有更高发的腹主动脉旁淋巴结转移特点, 根据既往研究统计, 术后病理提示盆腔淋巴结阴性且腹主动脉旁淋巴结阳性的概率为 1.2%~3.0%^[19]。也有研究针对高危亚组给出了更高的结

论,阳性概率在 2.9%~16% 之间^[20]。对于高危类型患者走行非盆腔途径的可能性更高,同时 SLNB 常用注射部位为子宫颈,可能只显影了子宫下段的淋巴引流,可能会遗漏示踪剂通过非盆腔路径直接引流至腹主动脉旁淋巴结的情况。TOGAMI 等^[21]研究在宫颈使用双显影剂两步法在腹主动脉旁淋巴结的 SLNB 分析中敏感性和阴性预测值均达到了 100%。ROSSI 等^[22]研究试验提出,有 20% 的患者的 SLN 绘图映射可识别位于传统分期手术范围边界之外的阳性淋巴结。SLN 虽然通常是原发病灶淋巴引流的下一站,但并不总是最靠近原发部位的淋巴结站点。在肿瘤细胞浸润引起淋巴管阻塞或手术、放疗等引起淋巴管损伤的情况下,机体可能发展出新的替代性淋巴引流途径,导致淋巴转移性病灶出现在非常规引流区域,使用 SLNB 技术可更全面地考虑了淋巴引流途径的多样性。

3 卵巢癌

3.1 卵巢和输卵管的淋巴引流通路 KLEPPE 等^[23]研究表明,人类卵巢有两个主要的淋巴引流通路和一个次要通路:其中一条主要的引流路线是从卵巢颅侧开始,沿着骨盆漏斗韧带的卵巢动脉向腹主动脉旁淋巴结等高位区域延伸,这一途径可能解释了卵巢肿瘤于腹主动脉旁淋巴结转移最为常见的现象;第二个主要通路包括卵巢尾侧的淋巴管,其后是卵巢动脉的一个分支,与卵巢韧带中的子宫动脉吻合,连接到闭孔窝和髂内淋巴结,这一引流途径可能解释了盆腔淋巴结转移的现象。而次要通路仅有少量的淋巴管,沿圆韧带走行至腹股沟浅淋巴结,因此腹股沟转移在卵巢癌中较少见。输卵管系膜中的淋巴管回流至上述三条卵巢淋巴引流通路,这些淋巴管在卵巢门处汇合形成密集淋巴丛,最终形成 4~6 条较大的淋巴管。所以上皮性卵巢癌的无论确切起源是子宫输卵管或卵巢,均可发现与上述基本相似的淋巴管性转移通路。但左右卵巢间未见相连接通路。

3.2 卵巢癌 SLNB 的新进展 DENG 等^[24]最近的研究表明,早期卵巢癌淋巴结转移的发生率在 5%~20%,此时,行淋巴结切除与无进展生存期或总生存期的改善并不相关,却与手术时间延长和围手术期并发症增加相关,因而 SLNB 通常适用于癌灶未广泛扩散的 I~II 期的早期患者,否则 SLNB 的准确性和必要性可能会降低。相比于宫颈癌、子宫内膜癌在通常原发部位的宫颈或宫体作为注射点,目前医学界广泛认为,SLN 示踪剂经卵巢皮质注入的检出率低,且可能会造成囊液和恶性细胞溢出,随之带来肿瘤播散、手术分期提升、影响预后等潜在风险,因而卵巢肿瘤领域的 SLNB 技术一直未能有效评估及开展,部分妇科肿瘤学家根据淋巴引流途径探索新的显影注射点,如

卵巢悬吊韧带和骨盆漏斗韧带,相关可行性研究结果显示,上述位点注射结果提示较高的准确率,具有良好的安全的显影效果^[25]。然而一项关于早期卵巢癌 SLNB 的、具有重要影响力的多中心前瞻性研究——2023 年底发表的最终报告认为,在早期卵巢癌中 SLNB 技术虽具有极高的特异性及准确率,但未达到预期的灵敏度,高达 26.6% 的假阴性率使其无法安全地取代卵巢癌标准全面分期手术的淋巴清扫步骤,这可以解释为其主要受限于肿瘤部位 SLN 的非明确性、注射部位的随机化、示踪剂种类繁多、注射程序复杂性、步骤的非标准化等因素^[26]。但卵巢癌 SLNB 在识别不寻常的 SLN 位置仍是有着重要的补充作用。基于现在的研究成果,临床上对卵巢癌患者使用 SLNB 技术仍要慎之又慎。

4 小结与展望

宫颈癌、子宫内膜癌及卵巢癌均属于常见妇科恶性肿瘤,不仅需要密切关注原发部位邻近的主要淋巴引流路径,还应特别警惕非典型淋巴引流区域的潜在受累。尤其是宫颈和宫体可能通过非盆腔途径将淋巴液传播至附件和骨盆漏斗韧带,随后可能会直接影响到腹主动脉旁淋巴结区域。同样,附件部位的受累也可能通过圆韧带的路径影响腹股沟区淋巴结状态。恶性肿瘤至罕见部位的淋巴引流路径与淋巴系统的复杂性及侧支循环的形成有着密切的联系,这可能导致患者出现非特异性的临床症状,并导致预后个体差异较大。因此,对这些非常规淋巴引流路径的认识和评估对于妇科恶性肿瘤的分期、治疗及预后判断具有重要意义。妇科肿瘤的淋巴结状态评估对术后病理分期和长期预后的预测至关重要。目前,临床常用的 SLN 评估方法仍以影像学为基石,SLNB 的实施应在术前通过影像学排除原发病灶外转移的前提下进行,其基于淋巴网络交通和淋巴液流动理论,结果可靠性取决于所规定的患者适应证、施术者熟练的手术技巧、标准的淋巴结绘图算法以及对可疑淋巴结的完整切除等一系列标准的遵守。为了优化 SLNB 的流程,必须对盆腔内子宫及双附件的淋巴引流路径有清晰的了解。尽管近年来 SLNB 的推广使得腹膜后淋巴结清扫范围相对过去明显缩小,但仍需要更多关注 SLNB 流程的标准化和方法的可重复性,以提高 SLN 检出率并降低假阴性率,同时仍需大量的前瞻性临床研究加以证实 SLNB 在不同妇科肿瘤患者群体中的准确性、安全性及长期预后方面的实际效果。

参考文献

- [1] MARIANI A, WEBB M J, KEENEY G L, et al. Routes of lymphatic spread: A study of 112 consecutive patients with endometrial

- cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 81(1): 100-104.
- [2] ERCOLI A, DELMAS V, IANNONE V, et al. The lymphatic drainage of the uterine cervix in adult fresh cadavers: Anatomy and surgical implications[J]. *Ejso-Eer J Surg Onc*, 2010, 36(3): 298-303.
- [3] KRAIMA A C, DERKS M, SMIT N N, et al. Lymphatic drainage pathways from the cervix uteri: Implications for radical hysterectomy? [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(1): 107-113.
- [4] 中国研究型医院学会妇产科学专业委员会. 子宫颈癌前哨淋巴结活检临床应用中国专家共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(10): 981-988.
- [5] ABU-RUSTUM N R, YASHAR C M, AREND R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Version 1. 2024[J]. *J Natl Compr Canc Ne*, 2023, 21(12): 1224-1233.
- [6] SALVO G, RAMIREZ P T, LEVENBACK C F, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(1): 96-101.
- [7] ALTGASSEN C, HERTEL H, BRANDSTÄDT A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 2943-2951.
- [8] BALAYA V, BRESSET A, GUANI B, et al. Risk factors for failure of bilateral sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1): 93-99.
- [9] SPONHOLTZ S E, MOGENSEN O, HILDEBRANDT M G, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer: A national prospective multicenter study (SENTIREC trial) [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(3): 546-554.
- [10] GEPPERT B, LÖNNERFORS C, BOLLINO M, et al. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(2): 256-261.
- [11] BOLLINO M, GEPPERT B, LÖNNERFORS C, et al. Pelvic sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-a simplified algorithm based on histology and lymphatic anatomy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(3): 339-345.
- [12] OBERMAIR A, NICKLIN J, GEBSKI V, et al. A phase III randomized clinical trial comparing sentinel node biopsy with no retroperitoneal node dissection in apparent early-stage endometrial cancer-ENDO-3:ANZGOG trial 1911/2020[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(12): 1595-1601.
- [13] HOW J A, O' FARRELL P, AMAJOUZ Z, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Minerva Ginecol*, 2018, 70(2): 194-214.
- [14] BJORNHOLT S M, SPONHOLTZ S E, MOGENSEN O, et al. The SENTIREC-endo study-Risks and benefits of a national adoption of sentinel node mapping in low and intermediate risk endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 171: 121-128.
- [15] 凡梦思, 陆雅萍, 闫莉. 子宫内膜癌前哨淋巴结假阴性患者的临床病理特征分析 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2023, 50(5): 274-279.
- [16] CUSIMANO M C, VICUS D, PULMAN K, et al. Assessment of sentinel lymph node biopsy vs lymphadenectomy for intermediate- and high-grade endometrial cancer staging[J]. *Jama Surg*, 2021, 156(2): 157-164.
- [17] YE L, LI S D, LU W, et al. A prospective study of sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: Is it effective in high-risk subtypes?[J]. *The oncologist*, 2019, 24(12): e1381-e1387.
- [18] BAIOCCHI G, ANDRADE C E M C, RIBEIRO R, et al. Sentinel lymph node mapping versus sentinel lymph node mapping with systematic lymphadenectomy in endometrial cancer: An open-label, non-inferiority, randomized trial (ALICE trial) [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(5): 676-679.
- [19] KUMAR S, PODRATZ K C, BAKKUM-GAMEZ J N, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(1): 38-43.
- [20] BAIOCCHI G, MANTOAN H, KUMAGAI L Y, et al. The impact of sentinel node-mapping in staging high-risk endometrial cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(13): 3981-3987.
- [21] TOGAMI S, KAWAMURA T, FUKUD M, et al. Prospective study of sentinel lymph node mapping for endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2018, 143(3): 313-318.
- [22] ROSSI E C, KOWALSKI L D, SCALICI J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): A multicentre, prospective, cohort study[J]. *Lancet Oncology*, 2017, 18(3): 384-392.
- [23] KLEPPE M, KRAIMA A C, KRUITWAGEN R F, et al. Understanding lymphatic drainage pathways of the ovaries to predict sites for sentinel nodes in ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(8): 1405-1414.
- [24] DENG T, HUANG Q, WAN T, et al. The impact of lymph node dissection on survival in patients with apparent early-stage epithelial ovarian cancer (EOC)[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 32(3): e40.
- [25] LAGO V, BELLO P, MONTERO B, et al. Sentinel lymph node technique in early-stage ovarian cancer (SENTOV): A phase II clinical trial. [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(9): 1390-1396.
- [26] NERO C, BIZZARRI N, DI B S, et al. Sentinel-node biopsy in apparent early stage ovarian cancer: Final results of a prospective multicentre study [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 196: 113435.