

本文引用格式:邵盼球,陈尧,夏百荣,等.宫颈癌嗜神经侵犯的研究进展及临床策略[J].安徽医学,2023,44(11):1289-1291.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.11.002

宫颈癌嗜神经侵犯的研究进展及临床策略

邵盼球 陈尧 夏百荣 单武林 汤慧敏 陈继明 施如霞

[摘要] 宫颈癌嗜神经侵袭(PNI)现象是一种特殊的恶性肿瘤转移途径,与早期宫颈癌患者行保留神经根治性子宫切除术(NSRH)后的复发、转移及预后密切相关。本文就宫颈癌NSRH的发展、宫颈癌PNI的机制以及PNI对于NSRH的影响作一综述,探讨宫颈癌肿瘤组织与神经相互作用的解剖、分子机制,进一步明确PNI影响宫颈癌病理预后的理论基础,为优化临床诊疗提供一定的帮助。

[关键词] 宫颈癌;保留神经根治性子宫切除术;嗜神经侵袭

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.11.002

1 保留盆腔自主神经根治性子宫切除术的发展概况

近百年来,根治性子宫切除术(广泛性子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术)一直是治疗早期宫颈癌的经典术式,因其疗效和安全性确切而被沿用至今^[1]。然而,由于传统根治术宫旁组织韧带切除范围广,不可避免地损伤部分盆腹腔自主神经,清扫腹主动脉周围淋巴结时甚至会造成腹主动脉神经丛损伤,导致患者术后发生不同程度的盆底功能障碍(包括膀胱功能、结直肠功能和性功能),以膀胱功能受损最为突出,其发生率达70%以上,对患者术后生活质量产生严重的影响^[2-4]。随着医学技术的变革和社会观念的发展,传统医疗模式转变为生物心理社会医疗模式,腹腔镜及机器人手术系统在妇科肿瘤临床实践中广泛应用,在保证宫颈癌患者肿瘤学结局的前提下,医患双方对于术后的生存质量有了更高的关注和期待^[5-6]。

保留盆腔自主神经的根治性子宫切除术(nerve-sparing radical hysterectomy, NSRH)在临床实践中应用而生,并初步证明了其可行性与安全性^[7-8]。1961年日本妇科肿瘤学者 Kobayashi 在 Okabayashi 术式基础上,开创性提出在主韧带水平识别并保留自主神经的改良术式^[9]。随后, Sakamoto 等^[10]又提出将主韧带分为上层松软的血管部和下层质韧的神经部,并且首次将该理念用英文报道传播给全世界。此后,西方国家妇科肿瘤学者相继开展保留神经术式的探索, Hockel 等^[11]提出从识别骶岬前方的腹下神经(Hypogastric nerve, HN)上丛开始,沿着直肠系膜的解剖走行顺势进入盆腔,一路保护 HN,并且利用吸脂术吸除主韧带内的淋巴脂肪以实现暴露宫旁组织支持结构的效果。又有日本学者将神经电刺激技术和免疫组化方法引入保留神经术

式,探索解决术中识别和定位支配盆底功能相关神经的难题^[12]。如今,在国内外众多学者的努力下, NSRH 已经能做到对盆腹腔血管、淋巴结和宫旁组织韧带中自主神经精准识别、精细解剖,极大限度降低对自主神经的损伤,明显减少了患者术后盆底功能障碍的发生。2008年, NSRH 术式被纳为国际宫颈癌手术分型标准 Q-M 分型中的 C1 型术式,成为宫颈癌个体化手术治疗的典范^[13]。

然而, NSRH 的手术适应证尚缺乏统一规范的标准,目前临床实践大多是经验性地参考早期宫颈癌的手术指征。有学者^[14]认为宫颈癌在肿瘤直径 ≤ 4 cm、没有宫颈间质深层浸润及盆腹腔淋巴结转移时施行 NSRH 术式较为合理,但这也忽视了嗜神经侵袭(perineural invasion, PNI)现象对宫颈癌病理预后的影响。近年来,肿瘤-神经交互作用的基础研究取得了一定的进展,需要进一步审视 PNI 对于 NSRH 临床决策的影响^[15]。

2 宫颈癌 PNI 的机制

2.1 恶性肿瘤 PNI 的解剖学基础和定义 外周神经由神经纤维和包绕着的结缔组织构成,这些具有保护作用的结缔组织由内向外分为3个层次,即神经内膜、神经束膜和神经外膜。神经内膜是从中枢神经(大脑或脊髓)一直延伸到突触水平的致密结缔组织鞘膜;神经束膜分隔神经纤维成束状,并构成紧密连接的选择性屏障;而神经外膜的内层也是排列致密的胶原纤维和弹性纤维,形成隔离外周淋巴的保护性屏障^[16]。正是因为神经组织特殊的解剖结构,恶性肿瘤 PNI 的过程不同于淋巴结转移,而是通过神经和肿瘤细胞之间信号分子的介导。相对于直接蔓延、血管淋巴转移等常见的恶性肿瘤传播途径,早期研究阶段

基金项目:常州市“十四五”卫生健康高层次人才培养工程(编号:2022CZBJ074),江苏省妇幼健康重点人才项目(编号:RC202101),江苏省妇幼健康科研项目(编号:F202138)

作者单位:213003 江苏常州 南京医科大学附属常州第二人民医院妇产科(邵盼球,汤慧敏,陈继明,施如霞)

233030 安徽蚌埠 蚌埠医学院研究生院(陈尧)

230031 安徽合肥 中国科学技术大学第一附属医院妇科肿瘤科,中国科学技术大学生命科学与医学部(夏百荣,单武林)

通信作者:陈继明, cjming@126.com

PNI定义为肿瘤细胞侵入神经内部,包绕或者穿过神经^[17]。后来,由于该定义不能界定肿瘤细胞浸润神经组织层次,不利于后续研究。2009年,Liebig等^[16]修正PNI的定义为肿瘤细胞至少浸润周围神经外三层结缔组织中任意一层并包绕33%以上的周径,这一概念得到学界广泛认可,并成为PNI病理确诊的依据。

2.2 宫颈癌PNI中神经-肿瘤的相互作用 子宫宫颈和宫体都有丰富的自主神经支配,包括交感神经和副交感神经^[18]。生物结构学研究显示,在神经胶质细胞的支持下,神经形态结构表现出超强的稳定性^[19],因此,在肿瘤浸润的早期阶段,神经形态结构上却很难出现改变。表明宫颈癌PNI不是简单的组织细胞上的扩散,很可能是神经及其相关因子为肿瘤发出了信号或提供了侵袭途径。最新文献也提出了神经系统与肿瘤微环境在PNI机制中起到了积极作用,肿瘤生长增殖形成的微环境改变诱导了新生神经元的发生,肿瘤又沿着新生神经进一步扩散,这样肿瘤与神经就像双脚一样交替迈步,共同发展^[20]。

在PNI过程中,肿瘤组织与神经细胞之间的相互作用是连续过程。首先,二者之间产生信号识别、转导并应答,继而组织形态上发生改变,最后,肿瘤组织与神经细胞之间出现接触、迁移运动。施万细胞是外周神经的神经胶质细胞,主要起到支持神经元的作用^[21]。研究发现,在肿瘤细胞侵犯神经前,施万细胞先被肿瘤细胞募集,向其所在部位异形迁移,与之接触并生成突起,诱导肿瘤细胞沿着神经突起反向迁移^[22]。表明施万细胞在PNI过程中发挥着积极作用,直接参与并促进了肿瘤细胞的增殖扩散^[23]。Ayala等^[21]在模拟体内环境中将小鼠神经节与癌细胞一起进行离体培养,发现有神经细胞存在时癌细胞的集落面积明显大于单一肿瘤细胞培养组,进一步观察到癌细胞有选择性的向神经方向延伸迁移;神经和癌细胞共同培养时也观察到神经的轴突长度、突起数目都有着显著提高。这些研究明确了肿瘤细胞在PNI过程中发生的变化,神经也有可能率先驱动肿瘤的PNI过程,提示可以用阻断施万细胞的新策略来针对性干预恶性肿瘤的PNI过程。

2.3 信号分子在宫颈癌PNI中的作用及其临床意义 在肿瘤-神经的相互作用中,肿瘤细胞通过释放神经生长因子等刺激信号来诱导产生支配其自身的新生神经,反过来神经又通过释放神经递质调控肿瘤细胞的增殖和迁移。PNI发生发展过程中的信号通路主要由神经营养因子、神经细胞黏附分子、趋化因子以及神经递质建立起来的。胰腺癌中神经生长因子(nerve growth factor,NGF)及其受体P75具有活跃表达,而P75的抑制剂在神经-肿瘤细胞离体培养中能抑制肿瘤细胞沿着突起向神经方向迁移^[24];脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)及其受体TrkB介导PNI的发生方式是通过诱导肿瘤细胞向施万细胞样转化^[25]。趋化因子及其配体13(CXCL13)与癌细胞表面活跃表达的CXCL13的受体CXCR5结合,介导了PNI过程中肿瘤细胞向神经方向的选择性地延伸、迁移^[26]。神经细胞黏附分子1(neural cell adhesion molecule,NCAM1)在PNI过程中发挥作用的机制是使神经-肿瘤微环境中发生黏附,这种黏附有利于肿瘤细胞在神经内增殖并迁移^[27]。研究发现,神经递质甘氨酸(galanin,GAL)及其受体2(GALR2)通过介导前列腺素的释放,进而促进肿瘤细胞向神经方向的移动^[28]。上述研究阐

释了信号分子在PNI中的作用,也为肿瘤靶向治疗提供了新的思路。

3 宫颈癌PNI对NSRH术式的影响及相应对策

3.1 宫颈癌PNI要求明确NSRH的手术指征 2003年,国外首先开展宫颈癌PNI的临床研究,2013年,四川省肿瘤医院的妇瘤中心在国内率先开展PNI与宫颈癌预后结局的相关性研究^[29]。研究发现,PNI在宫颈癌中的发生比例为7.0%~35.1%,PNI不仅与宫旁组织侵犯、组织切缘病理阳性、淋巴结阳性等高危因素密切相关,还与宫颈癌肿瘤病灶大小、宫颈间质浸润深度、淋巴血管间隙浸润关系密切,是导致肿瘤复发、转移的独立危险因素,也是宫颈癌术后选择辅助放化疗等补充治疗不可忽视的因素^[30]。NSRH术式有利于盆底功能减少损失和快速恢复,从而提高患者术后生存质量,但是宫颈癌PNI现象又对NSRH术后患者的生存预后产生威胁。但生活质量的改善不能以较差的肿瘤学结局作为代价。综合国内外相关研究,认为NSRH手术应该限定在肿瘤直径<2cm、没有淋巴脉管间隙浸润(lymph-vascular space invasion,LVSI)及宫颈间质深层浸润的早期宫颈癌患者中选择性开展。

3.2 宫颈癌PNI的术前预测、诊断及个体化治疗 宫颈癌PNI机制的基础研究进一步明确了PNI对于病理预后的不良影响,由此更需关注NSRH手术的适应证,术前预测宫颈癌PNI现象也就势在必行。术前通过阴道镜活检、宫颈锥形切除等组织病理学检查排除LVSI,结合CT、MRI等影像学检查排除影响宫颈癌预后的其他中高危因素,对于筛选出适合行NSRH手术的患者具有重要意义。术前CT和MRI在评估癌细胞PNI的敏感度、特异度及准确性上尚存在局限性,研究显示,高分辨MRI在鉴别神经纤维结构上有一定的临床价值^[31]。宫颈癌PNI的诊断主要是通过术后病理学检查,微小病灶的神经浸润常常被忽视,因此需要更精细的连续病理切片,并且术中通过荧光免疫染色行快速冰冻切片病理检查来明确诊断。此外,根据每一个宫颈癌患者临床分期及病理结果,可以施行保留单侧神经或者双侧神经的个体化根治性子宫切除术,当然,保留双侧神经的临床效果优于保留单侧神经。

4 结语与展望

NSRH提高生存质量与PNI导致预后不良是难以取舍的矛盾,也是目前NSRH术式产生争议的关键所在。宫颈癌PNI的机制复杂,神经-肿瘤微环境中各种因子相互作用,还需要进一步探索PNI发生发展过程中的分子标志物,为宫颈癌PNI的诊断与靶向治疗指明方向。研究和探索宫颈癌PNI机制的初衷并不是在于否定NSRH的意义和价值,而是需要在更加严格遵循肿瘤治疗的原则和把握NSRH的手术指征基础上进行仔细权衡、合理选择、谨慎实施,从而最大限度地发挥出该术式的优势,同时避免不良结局,真正实现生存预后和生活质量的双赢局面。

参考文献

- [1] 子宫颈癌手术治疗质量控制标准中国专家共识之QM-C1型广泛性子宫颈切除术[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(4):434-442.

- [2] HASSAN M O, MAKSEM J. The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: an ultrastructural study[J]. *Am J Surg Pathol*, 1980, 4(2): 143–148.
- [3] KIETPEERAKOOL C, AUE-AUNGKUL A, GALAAL K, et al. Nerve-sparing radical hysterectomy compared to standard radical hysterectomy for women with early stage cervical cancer (stage Ia2 to IIa)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2(2): CD012828.
- [4] MUALLEM M Z, ARMBRUST R, NEYMEYER J, et al. Nerve sparing radical hysterectomy: short-term oncologic, surgical, and functional outcomes[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 483.
- [5] 王登凤, 张国楠. 不同手术方式对宫颈癌患者术后生存质量的影响及对策[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(12): 945–948.
- [6] FUSEGI A, KANAO H. Total laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy using the no-look no-touch technique[J]. *Surg J (N Y)*, 2021, 7(Suppl2): S77–S83.
- [7] 黄睿, 赵杉珊, 陈春林, 等. 系统保留盆腔自主神经的广泛性子宫颈切除术[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008(3): 233–235.
- [8] 孙婷婷, 李雷. 保留神经的宫颈癌根治术研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(19): 1534–1536.
- [9] SAMLAL R A, VAN DER VELDEN J, VAN EERDEN T, et al. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 1998, 8(1): 78–84.
- [10] SAKAMOTO S, TAKIZAWA K. An improved radical hysterectomy with fewer urological complications and with no loss of therapeutic results for invasive cervical cancer[J]. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 1988, 2(4): 953–962.
- [11] HÖCKEL M, KONERDING M A, HEUSSEL C P. Liposuction-assisted nerve-sparing extended radical hysterectomy: oncologic rationale, surgical anatomy, and feasibility study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178(5): 971–976.
- [12] 李子庭. 保留神经的子宫颈癌根治术[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008(1): 19–22.
- [13] QUERLEU D, MORROW C P. Classification of radical hysterectomy[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 297–303.
- [14] 崔玲, 黄建鸣, 张国楠. 宫颈癌嗜神经侵袭对保留神经术式的影响及对策思考[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(6): 659–662.
- [15] 黄婷, 孙笑, 王玉东. 肿瘤嗜神经侵袭机制的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(3): 509–511.
- [16] LIEBIG C, AYALA G, WILKS J A, et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature[J]. *Cancer*, 2009, 115(15): 3379–3391.
- [17] MAGNON C, HONDERMARCK H. The neural addiction of cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(5): 317–334.
- [18] ALEKSANDROVYCH V, KURNIK-ŁUCKA M, BEREZA T, et al. The autonomic innervation and uterine telocyte interplay in leiomyoma formation[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(5): 619–629.
- [19] CHEN G, QIU L, GAO J, et al. Stress hormones: emerging targets in gynecological cancers[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 699487.
- [20] DI DONATO M, GIOVANNELLI P, MIGLIACCIO A, et al. The nerve growth factor-delivered signals in prostate cancer and its associated microenvironment: when the dialogue replaces the monologue[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 60.
- [21] AYALA G E, WHEELER T M, SHINE H D, et al. In vitro dorsal root ganglia and human prostate cell line interaction: redefining perineural invasion in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2001, 49(3): 213–223.
- [22] ANASTASAKI C, GAO Y, GUTMANN D H. Neurons as stromal drivers of nervous system cancer formation and progression[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(2): 81–93.
- [23] SHURIN G V, VATS K, KRUGLOV O, et al. Tumor-induced T cell polarization by schwann cells[J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3541.
- [24] DEMIR I E, BOLDIS A, PFITZINGER P L, et al. Investigation of Schwann cells at neoplastic cell sites before the onset of cancer invasion[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(8): dju184.
- [25] SHAN C, WEI J, HOU R, et al. Schwann cells promote EMT and the Schwann-like differentiation of salivary adenoid cystic carcinoma cells via the BDNF/TrkB axis[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 427–435.
- [26] WANG B, WANG M, AO D, et al. CXCL13–CXCR5 axis: regulation in inflammatory diseases and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188799.
- [27] SOWPARANI S, MAHALAKSHMI P, SWEETY J P, et al. Ubiquitous Neural Cell Adhesion Molecule(NCAM): potential mechanism and valorisation in cancer pathophysiology, drug targeting and molecular transductions[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(9): 5902–5924.
- [28] JANA B, CAŁKA J, MICIŃSKI B. Regulatory influence of galanin and GALR1/GALR2 receptors on inflamed uterus contractility in pigs[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6415.
- [29] CUI L, SHI Y, ZHANG G N. Perineural invasion as a prognostic factor for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(1): 13–19.
- [30] SAKURAGI N, MURAKAMI G, KONNO Y, et al. Nerve-sparing radical hysterectomy in the precision surgery for cervical cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31(3): e49.
- [31] LEE B C, KIM S W, KIM D H, et al. Lumbosacral plexopathy caused by the perineural spread of pelvic malignancies: clinical aspects and imaging patterns[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2022, 164(9): 2349–2350.

(2023-03-06收稿)

(本文编校:周雪春,张迪)