

嗜神经侵袭对早期子宫颈癌预后的临床意义

顾嘉敏,袁琳,程文俊,韩素萍,尤志学,傅士龙*

(南京医科大学第一附属医院妇科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨早期子宫颈癌嗜神经侵袭(perineural invasion,PNI)对预后的意义。方法:回顾分析自 2008 年 1 月—2015 年 12 月在南京医科大学第一附属医院妇科接受根治性子宫颈癌手术的 306 例早期(I A2~II A2 期)子宫颈癌患者的临床及随访资料。结果:①早期子宫颈癌中 PNI 的发生率为 10.5%(32/306);②PNI 与肿瘤直径、浸润深度、淋巴脉管间隙浸润和淋巴结转移均相关($P<0.05$);③PNI 阳性组的无瘤生存率及总生存率明显低于 PNI 阴性组;④单因素分析显示肿瘤直径、PNI 及临床分期与子宫颈癌总生存时间有关($P<0.05$),肿瘤直径与无瘤生存时间有关($P=0.002$);⑤多因素分析显示 PNI 并非是影响子宫颈癌总生存时间的独立危险因素($P=0.154$)。结论:PNI 与肿瘤直径、浸润深度、淋巴脉管间隙浸润和淋巴结转移均具有相关性,PNI 影响子宫颈癌患者的预后,但并非独立危险因素。

[关键词] 子宫颈癌;嗜神经侵袭;预后;危险因素

[中图分类号] R 737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)05-0615-05

doi:10.7655/NYDXBNS20170520

Clinical prognosis significance of perineural invasion in early-stage cervical cancer

Gu Jiamin, Yuan Lin, Cheng Wenjun, Han Suping, You Zhixue, Fu Shilong*

(Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the prognostic significance of perineural invasion (PNI) in patients with early cervical cancer. **Methods:** We reviewed clinical records and pathology slides of 306 patients with cervical cancer (FIGO IA2IIA2) after radical hysterectomy in Department of Gynecology, Jiangsu Provincial People's Hospital From January 2008 to December 2015. **Results:** ①The incidence of PNI in patients with early cervical cancer was 10.5%(32/306). ②The incidence of PNI was correlated with tumor diameter, depth of invasion, lymphovascular space invasion (LVSI) and lymph node metastasis ($P<0.05$). ③The disease-free survival and overall survival of the PNI-positive group were significantly lower than those of the PNI-negative group. ④Univariate analysis showed that tumor diameter, PNI and clinical stage were correlated with the overall survival time of cervical cancer($P<0.05$). The tumor diameter was correlated with disease-free survival time ($P=0.002$). ⑤Multivariate analysis showed that PNI was not identified as an independent risk factor($P=0.154$). **Conclusion:** The PNI is associated with tumor diameter, depth of invasion, LVSI and lymph node metastasis, and affect the prognosis of cervical cancer, but is not an independent risk factor.

[Key words] cervical cancer; perineural invasion; prognosis; risk factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(05):615-619]

子宫颈癌在女性癌症病死率中位列第 6, 随着癌前筛查的逐步普及, 其在我国宫颈癌发病率仍逐年上升。一直以来子宫颈癌的转移方式被认为以直接浸润、血管和淋巴管转移为主^[1]。然而近年来在其他恶性肿瘤(包括头颈部癌、前列腺癌和胰腺癌等)中发现另一扩散途径——嗜神经侵袭(perineural invasion, PNI), 亦称为亲神经现象或神经浸润, 指肿瘤

细胞在神经纤维周围沿着神经进入神经外膜、神经束膜或神经内膜内并沿着其扩展的局部浸润转移现象^[2-5]。目前 PNI 在子宫颈癌中的研究尚未深入, 各项研究对于 PNI 是否是影响子宫颈癌预后的危险因素存在争议。本研究即评估 PNI 在子宫颈癌中发生率、与临床病理特征之间的关系及其对预后的意义。

1 对象和方法

1.1 对象

收集自 2008 年 1 月—2015 年 12 月在南京医

[基金项目] 江苏省妇幼健康科研项目(F201438)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: Docfusl@163.com

科大学第一附属医院妇科接受根治性子宫颈癌手术治疗的 306 例早期(I A2~II A2 期)子宫颈癌患者的临床资料及随访资料。入选要求:①术前均已按照国际妇产科联盟(FIGO)的标准进行了临床分期;②患者手术均在本院进行,手术方式腹腔镜或经腹广泛子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术+腹主动脉旁淋巴结清扫术;③所有患者均由我院病理科医生阅片证实为原发性宫颈癌,标本类型包含宫颈鳞癌、腺癌、腺鳞癌,其他组织学亚型均已排除;④提示存在至少 1 项复发高危因素(包括淋巴结转移、宫旁浸润、切缘阳性)或至少 2 项复发中危因素[包括肿瘤直径大于 4 cm、浸润宫颈肌层大于 1/2、有淋巴管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)],给予术后辅助化疗和(或)放疗,术前或术后如需放疗者,至少 1 个疗程于本院进行,化疗方式包括经静脉或介入化疗,方案包括含紫杉醇和铂类药物,放疗方式包括外照射和腔内照射;⑤排除合并其他恶性肿瘤患者,临床资料完整。

1.2 方法

1.2.1 病例随访

对 306 例患者进行电话、短信或书信随访。随访时间从患者手术日期至 2016 年 11 月。总体生存(无瘤生存)时间为手术时间至患者死亡(复发)或未次随访时间。随访时间为 11~104 个月,中位随访时间为 67 个月。其中失访患者 26 例,随访率为 91.5%(280/306)。

1.2.2 病理阅片

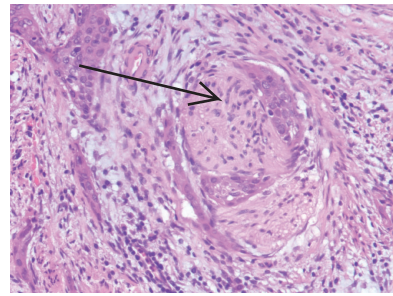
术后病理切片标本由高年资、经验丰富的病理科医师再次进行复审,特别注意宫颈及宫旁组织的 PNI 现象,PNI 病理诊断定义为:肿瘤细胞在神经纤维周围沿着神经进入神经外膜、神经束膜或神经内膜的任意一层,或肿瘤细胞聚集并包绕神经 $\geq 33\%$ 神经周径并沿其扩展(图 1)。

1.3 统计学方法

采用 SPASS20.0 统计软件对结果进行分析。应用 χ^2 检验(或校正 χ^2 检验)确定子宫颈癌 PNI 的发生与其他临床病理特征之间的关系。应用 Kaplan-Meier 计算生存率,采用 Cox 进行单因素分析,采用 Cox 逐步分析法进行多因素分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共收集符合条件子宫颈癌患者 306 例,失访 26 例,随访患者中死亡 12 例(PNI 阳性 4 例),



箭头所示肿瘤细胞浸润并包绕神经。

图 1 PNI 病理(x200)

Figure 1 Pathology of PNI(x200)

总生存率为 95.7%,复发 23 例(PNI 阳性 4 例),无瘤生存率为 91.8%。其中 PNI 阳性 32 例,发生率为 10.5%(I A2 期 1 例, I B1 期 10 例, I B2 期 11 例, II A1 期 7 例, II A2 期 3 例)。PNI 阳性组平均年龄为(44.7 \pm 8.4)岁,PNI 阴性组平均年龄为(46.1 \pm 8.9)岁。

2.1 PNI 与临床病理特征之间的关系

不同临床分期患者的 PNI 发生率不同,有统计学意义($P=0.003$),经两两比较发现, I B2、II A1、II A2 期与 I B1 期相比,发病率高($P<0.05$)。PNI 的发生与肿瘤直径、浸润深度、脉管癌栓和淋巴结转移显著相关($P<0.05$)。与年龄、病理类型、分化程度和术前是否化疗无关($P>0.05$,表 1)。

2.2 Kaplan-Meier 生存分析

用 Kaplan-Meier 分别绘制 PNI 阳性及阴性患者的总生存时间和无瘤生存时间的生存曲线。从曲线可知,PNI 阳性患者的总生存时间和无瘤生存时间均较 PNI 阴性患者低(图 2)。

2.3 子宫颈癌预后影响因素的单因素分析

在对子宫颈癌预后的单因素分析中显示,PNI、临床分期及肿瘤直径与总生存时间相关,差异有统计学意义($P<0.05$),其中肿瘤直径与其密切相关($HR=6.35, P<0.01$),同时肿瘤直径也与患者无瘤生存时间关系密切($HR=4.02, P=0.002$)。但 PNI 对总生存时间的影响有统计学意义($HR=3.83, P=0.029$),而与无瘤生存时间无关($P>0.05$,表 2)。

2.4 影响总生存时间的多因素逐步 Cox 回归分析

结合上述结果,将单因素分析中对总生存时间有意义的 3 个相关因素进行多因素逐步 Cox 回归分析。结果显示,肿瘤直径是影响子宫颈癌总生存时间的独立危险因素($HR=6.35, 95\%CI: 2.05\sim 19.70, P=0.001$),PNI 及临床分期的 P 值分别是 0.154 及 0.183($P>0.05$),差异无统计学意义。

表 1 PNI 与临床病理特征之间的关系

Table 1 The correlation between PNI and pathologic features

分类	PNI 阳性	PNI 阴性	阳性率 (%)	统计值	P 值
总计	32	274	10.5		
年龄				0.21	0.651
≤45 岁	17	134	11.3		
>45 岁	15	140	9.7		
临床分期				16.40	0.003
I A2	1	8	11.1		
I B1	10	183	5.2		
I B2	11	46	19.3		0.002*
II A1	7	31	18.4		0.013*
II A2	3	6	33.3		0.006*
病理类型				2.61	0.106
鳞癌	24	239	9.1		
鳞腺癌或腺癌	8	35	18.6		
分化程度				5.35	0.070
高	0	12	0		
中	13	146	8.2		
低	19	116	14.1		
肿瘤直径				6.03	0.014
≤4 cm	24	246	8.9		
>4 cm	8	28	22.2		
肌层浸润深度				11.89	0.001
≤1/2	4	121	3.2		
>1/2	28	153	15.5		
LVSI				17.88	<0.001
无	5	151	3.2		
有	27	123	18.0		
淋巴结转移				25.65	<0.001
无	19	251	7.0		
有	13	23	36.1		
术前化疗				0.035	0.853
无	29	251	10.4		
有	3	23	11.5		

*:与 I B1 期比较。

3 讨 论

1983 年欧洲文献首次报道了头颈部癌朝着颅内窝生长,表现出侵袭神经偏好现象的。随后对于 PNI 的研究逐渐展开,研究认为嗜神经侵袭总体可分为两类:神经浸润和神经周围蔓延。前者是指肿瘤细胞进入神经内部,通常是较小的、未命名的神经;后者是指肿瘤细胞沿着神经更进一步的生长转移^[6]。PNI 和 PNS 都是肿瘤沿着神经浸润生长的不

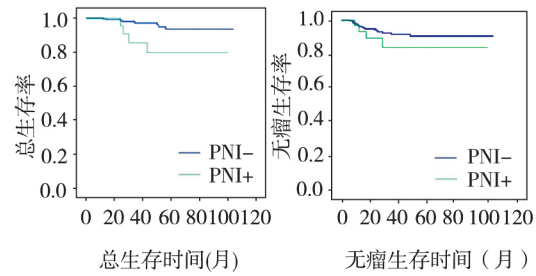


图 2 宫颈癌患者的生存曲线

Figure 2 The Kaplan-Meier curves of overall survival rates of cervical cancer patients in PNI(+) and PNI(-)

同方式的描述,本文将这两种类型统称为 PNI。目前 PNI 的广义定义如下:肿瘤细胞浸润神经鞘中任何一层或者接近神经,并且包绕至少 33% 以上的神经周径^[2]。

在多种恶性肿瘤中均发现 PNI 现象,但是发生率有所不同,如 PNI 在胰腺癌的发生率可达 98%,在前列腺癌和胃癌分别为 75% 和 60%^[2],但是在宫颈癌中却相对较低,根据现有文献,PNI 在可行根治性子宫颈切除术的早期宫颈癌中的发生率为 7%~41%^[7-15],本研究中 PNI 发生率为 10.5%(32/306)。目前各研究样本量不同且有限,关于 PNI 的定义的选择文献也并没有全部提及,因此可能是差异性存在的原因。也有研究指出 PNI 的发生率跟组织周围本身的神经分布密度密切相关,与胰腺癌、胃癌等恶性肿瘤相比,宫颈神经分布相对较少,发生率也随之降低^[6]。另外本研究中部分 I B2 及 II A2 期患者术前接受化疗,在一定程度上也掩盖了 PNI 现象。

虽然在宫颈癌中 PNI 研究尚处于起步阶段,但是在其他恶性肿瘤中 PNI 研究已取得很大进展。最新的研究认为,PNI 是神经元细胞和肿瘤细胞在适宜的微环境中通过自分泌和(或)旁分泌进行信号交互转导的结果^[4]。参与其中的因子和细胞有:神经生长因子家族[包括神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经营养蛋白 3(NTF3)和神经营养蛋白 4(NTF4)及其各自受体]、胶质细胞源性神经营养因子家族[神经胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、neurturin (NRTN)、ARTNemin (ARTN) 和 persephin(PSPN)及其受体]、趋化因子及其受体、基质金属蛋白酶(MMPs)、雪旺氏细胞、肿瘤相关的巨噬细胞等^[16-19]。近年来肿瘤细胞中 PNI 的基因表达模式研究也有所进展,对 40 例皮肤鳞状细胞癌的样

表 2 子宫颈癌预后影响因素的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of the prognosis of cervical cancer

影响因素	总生存时间			无瘤生存时间		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
PNI	3.83	1.15~12.74	0.029	1.79	0.61~5.26	0.291
年龄	1.03	0.33~3.21	0.956	1.09	0.48~2.48	0.832
临床分期	1.99	1.14~3.46	0.015	1.40	0.91~2.13	0.123
病理类型	0.44	0.12~1.62	0.216	0.74	0.25~2.18	0.586
分化程度	1.03	0.38~2.76	0.955	0.92	0.45~1.88	0.823
肿瘤直径	6.35	2.05~19.70	0.001	4.02	1.70~9.47	0.002
浸润深度	2.91	0.64~13.30	0.169	1.89	0.74~4.78	0.182
LVSI	1.58	0.50~5.00	0.434	1.71	0.74~3.94	0.212
淋巴结转移	1.87	0.51~6.94	0.348	1.99	0.74~5.39	0.174
术前化疗	0.97	0.13~7.55	0.978	1.71	0.51~5.77	0.385
手术方式	0.70	0.20~2.42	0.576	1.46	0.63~3.42	0.380
术后补充	1.35	0.82~2.21	0.240	1.10	0.77~1.59	0.597

本进行 RNA 分离,采用 Affymetrix-U219 DNA 芯片进行杂交,应用 DNA 微阵列方法检测 20 000 余个基因在 PNI 阴性和 PNI 阳性组织中表达的差异,发现其中 24 个基因可以明显区分 PNI 阳性和 PNI 阴性的皮肤鳞状细胞癌^[20]。

PNI 对宫颈癌预后的研究始于 2003 年,Memarzadeh 等^[7]对宫颈癌患者术后病理进行复审和研究,认为宫旁 PNI 和肿瘤大是预后不良的独立危险因素。该项早期研究虽样本量有限,缺乏对 PNI 的明确定义,但是为后续的研究奠定了基础。随后在 2009 年 Ozan 等^[8]也进行了类似的研究,发现肿瘤浸润深度越深,PNI 出现率越高,与 PNI 阴性组相比,阴道、宫体受累及淋巴结转移在 PNI 阳性组中更常见,但多因素分析显示 PNI 并非影响预后的独立危险因素,这一点同年的 Tavares^[9]也得到相同结论。随后,2010 年 Horn 等^[10]也进行了类似研究,生存曲线分析得出 PNI 阳性患者的总生存率明显低于阴性组,但无瘤存活率无明显差异,多因素分析显示 PNI 与淋巴结转移是总生存率的独立预后因素。与此截然相反的是,2011 年 Elshawi 等^[11]的研究则认为 PNI 并非影响预后的独立危险因素。同样地,2013 年 Cho 等^[12]回顾分析 PNI 阳性组的 5 年生存率及 5 年无瘤生存率与阴性组比较无明显差别($P>0.05$),认为 PNI 尚不能作为一个评估宫颈癌预后的独立指标。2014 年 Skret-Magiero 等^[13]研究发现宫旁 PNI 阳性与浸润深度、肿瘤大小、临床分期相关,但也非影响宫颈癌患者预后的独立因素。2015 年张国楠等^[14]研究发现 PNI 发生与多种高危因素相关,PNI 阳性

组的无瘤生存率与总生存率均低于 PNI 阴性组,但多因素分析显示 PNI 阳性并非预后的独立危险因素。2016 年 Wei 等^[15]对 206 例早期宫颈癌患者进行研究,多因素分析表明 PNI 与 LVSI 及淋巴结转移密切相关,可被用于评估宫颈癌患者是否需进行术后放疗。本研究对预后的单因素分析显示 PNI、肿瘤直径及临床分期均影响患者总生存率,但多因素分析显示 PNI 并无统计学意义,PNI 并非影响宫颈癌患者预后的独立危险因素。可能与本研究中肿瘤直径较大的部分患者接受术前化疗,且术后病理提示存在高危因素者均接受了充分的补充治疗,淋巴结转移患者中补充放疗的患者达 88.89%(32/36)有关。

虽然各研究小组对 PNI 在宫颈癌预后中意义的研究结论并非完全一致,但是根据文献及本研究不难总结出 PNI 与已知的影响宫颈癌预后的多个高危因素有关,在某种程度上也提示它对预后有一定影响,提示在根据术后病理评估患者术后补充治疗时应重视 PNI 现象。

早期宫颈癌患者大多选择手术治疗,相对放疗而言,手术能保留卵巢功能,大幅度提高术后患者的生活质量,但是手术切除范围广、创伤大,常损伤自主神经,影响膀胱、结直肠和性功能。自 1921 年日本学者冈林提出盆腔神经保留手术以来,保留神经的宫颈癌根治性手术(NSRH)极受推崇^[21]。但是 PNI 的发现又不得不重新审视这一手术方式,一味保留神经可能导致肿瘤的残留,影响患者的生存和预后。在其他恶性肿瘤中有通过 MRI/CT 发现 PNI 的先例^[22],

据此也可关注宫颈癌患者术前影像学评估。其次,术前指征也需严格把控,Skret-Magiero 等^[13]提出 NSRH 应限制在早期患者,如术前影像学提示肿瘤 ≥ 4 cm,浸润深度 ≥ 1.5 cm 或疑有淋巴结转移者,术中应对保留的神经分支快速冰冻病理检查,如存在 PNI,则行传统宫颈癌根治术。对于术前已经接受新辅助化疗患者,考虑其 PNI 现象可能被化疗掩盖,且术前化疗患者大部分肿瘤较大,不推荐行 NSRH。同时术后病理也需要关注是否存在 PNI 现象,若存在 PNI 可考虑术后进一步补充治疗。

PNI 可能是除了血行转移、淋巴转移、直接蔓延、种植之外的第 5 种转移方式,也是影响宫颈癌预后的一个新的可能的高危因素。目前 PNI 对宫颈癌预后的影响及意义研究尚少,其分子机制研究也相对落后其他恶性肿瘤,值得进一步探索。

[参考文献]

- [1] Takeshima N,Umayahara K,Fujiwara K,et al. Treatment results of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for intermediate-and high-risk stage IB-IIA cervical cancer[J]. *Gynecologic Oncology*,2006,103(2): 618-622
- [2] Liebig C,Ayala G,Wilks JA,et al. Perineural invasion in cancer:a review of the literature[J]. *Cancer*,2009,115 (15):3379-3391
- [3] Flood TA,Schieda N,Keefe DT,et al. Perineural invasion on biopsy is associated with upstaging at radical prostatectomy in Gleason score 3+4=7 prostate cancer[J]. *Pathology International*,2016,66(11):629-632
- [4] Liang D,Shi S,Xu J,et al. New insights into perineural invasion of pancreatic cancer:More than pain [J]. *Biochimica Biophysica Acta*,2016,1865(2):111-122
- [5] Bur AM,Lin A,Weinstein GS. Adjuvant radiotherapy for early head and neck squamous cell carcinoma with perineural invasion:A systematic review[J]. *Head Neck*, 2016,38(Suppl 1):E2350-2357
- [6] Roh J,Muelleman T,Tawfik O,et al. Perineural growth in head and neck squamous cell carcinoma:a review [J]. *Oral Oncol*,2015,51(1):16-23
- [7] Memarzadeh S. Lymphovascular and perineural invasion in the parametria;a prognostic factor for early-stage cervical cancer[J]. *Obstetrics & Gynecology*,2003,102 (3):612-619
- [8] Ozan H,Ozuysal S,Ediz B. Perineural invasion in early-stage cervical carcinoma[J]. *European Journal of Gynaecological Oncology*,2009,30(4):379-383
- [9] Tavares MB,Sousa RB,Oliveira L E,et al. Prevalence of prognostic factors for cancer of the uterine cervix after

- radical hysterectomy [J]. *Sao Paulo Medical Journal*, 2009,127(3):145-149
- [10] Horn LC,Meinel A,Fischer U,et al. Perineural invasion in carcinoma of the cervix uteri-prognostic impact [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2010,136(10):1557-1562
- [11] Elshawi KS,Barber E,Illuzzi J,et al. The significance of perineural invasion in early-stage cervical cancer [J]. *Gynecologic Oncology*,2011,123(3):561-564
- [12] Cho HC,Kim H,Cho HY,et al. Prognostic significance of perineural invasion in cervical cancer [J]. *International Journal of Gynecological Pathology*,2013,32(2):228-233
- [13] Skret-Magiero JE,Soja P J,Skret A,et al. Perineural space invasion in cervical cancer (FIGO IB1-IIB) accompanied by high-risk factors for recurrence [J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*,2014,10 (4):957-961
- [14] 张国楠,阳燕,朱熠,等.嗜神经侵袭对早期宫颈癌患者预后的影响[J]. *中华妇产科杂志*,2015,50(9): 673-678
- [15] Wei YS,Yao DS,Long Y. Evaluation of the association between perineural invasion and clinical and histopathological features of cervical cancer[J]. *Mole Clini Oncol*,2016,5(3):307-311
- [16] Azam SH,Pecot CV. Cancer's got nerve:Schwann cells drive perineural invasion[J]. *J Clini Invest*,2016,126(4): 1242-1244
- [17] Marchesi F,Piemonti L,Mantovani A,et al. Molecular mechanisms of perineural invasion,a forgotten pathway of dissemination and metastasis[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*,2010,21(1):77-82
- [18] Okugawa Y,Tanaka K,Inoue Y,et al. Brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B pathway in gastric cancer[J]. *British Journal of Cancer*,2013,108 (1):121-130
- [19] Jiang YM,Li G,Sun BC,et al. Study on the relationship between CXCR4 expression and perineural invasion in pancreatic cancer[J]. *APJCP*,2014,15(12):4893-4896
- [20] Mays AC,Chou J,Craddock AL,et al. Gene variability between perineural-positive and perineural-negative squamous cell skin cancers[J]. *Anticancer Research*, 2016,36(8):4007-4011
- [21] Magrina JF,Pawlina W,Kho RM,et al. Robotic nerve-sparing radical hysterectomy:feasibility and technique[J]. *Gynecologic Oncology*,2011,121(3):605-609
- [22] Nemzek WR,Hecht S,Gandour-edwards R,et al. Perineural spread of head and neck tumors:how accurate is MR imaging [J]. *AJNR*,1998,19(4):701-706

[收稿日期] 2017-01-17