

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.13.021

宫颈癌患者周围神经侵犯的临床研究

田 男,侯友翔,古丽娜·库尔班
(新疆医科大附属肿瘤医院妇科肿瘤放疗一科,乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的** 探讨宫颈癌周围神经侵犯(PNI)对预后的影响及其在维吾尔族和汉族间的差异。**方法** 回顾性分析 2009~2014 年 413 例宫颈癌(I b~II b 期)根治术后患者的临床病理资料。其中维吾尔族患者 198 例,汉族患者 215 例。研究宫颈癌 PNI 与其他临床病理特征的关系及其对宫颈癌预后的意义。**结果** 宫颈癌 PNI 的患者共有 33 例,其与淋巴结转移,肿块大于或等于 4 cm,宫旁侵犯及脉管癌栓均相关($P<0.05$)。PNI 阳性组的 5 年无复发生存率为 76.7%,明显低于阴性组 84.6%,差异有统计学意义($P=0.048$)。PNI 阳性组与阴性组的 5 年生存率分别为 70.6%和 79.9%,差异无统计学意义($P=0.383$)。维吾尔族患者中 PNI 阳性亚组的 5 年无复发生存率明显低于 PNI 阴性亚组,差异有统计学意义($P=0.034$)。Cox 多因素分析显示,PNI 不是影响宫颈癌术后患者生存的独立预后因素($P>0.05$)。**结论** 宫颈癌 PNI 降低患者 5 年无复发生存率,且在维吾尔族患者中显著,但其不能作为判断宫颈癌预后的独立指标。

[关键词] 宫颈肿瘤;神经侵犯;维吾尔族;汉族;预后

[中图分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)13-1789-04

Clinical research on peripheral nerve invasion in patients with cervical cancer
Tian Nan ,Hou Youxiang ,Gulina ·Kurban
(First Department of Gynecological Tumor Radiotherapy ,Affiliated Tumor Hospital ,Xinjiang
Medical University ,Urumchi ,Xinjiang 830011 ,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of peripheral nerve invasion (PNI) in cervical cancer on the prognosis and its difference among different nationalities. **Methods** The clinicopathological data of 413 patients with cervical cancer (stages I b—II b) after radical hysterectomy during 2009—2014 were retrospectively investigated,including 198 Uygur cases and 215 Han cases. The PNI's relation with the other clinicopathological characteristics in cervical cancer and its influence on the prognosis were researched. **Results** 33 cases showed PNI,which had the correlation with the lymph node metastasis,tumor size ≥ 4 cm,parametrial invasion and lymphovascular vessel embolus. The 5-year recurrence-free-survival (RFS) rate in the PNI positive group was 76.7%,which was significantly lower than 84.6% in the PNI negative group,the difference was statistically significant ($P=0.048$). The 5-year overall-survival (OS) rate was 70.6% in the PNI positive group and 79.9% in the PNI negative group,but the difference was not statistically significant ($P=0.383$). The results showed that the 5-year RFS rate in the Uygur PNI positive subgroup was significantly lower than that in the Uygur PNI negative subgroup with statistical difference($P=0.034$). The Cox multivariate analysis revealed that PNI was not an independent prognostic factor influencing the survival in the cervical patients. **Conclusion** PNI decreases the 5-year RFS rate,which is more significant in Uygur patients with cervical cancer,but can not serve as an independent factor for judging the prognosis in cervical cancer.

[Key words] uterine cervical neoplasms;nerve invasion;uygur nationality;han nationality;prognosis

宫颈癌是全球 65 岁以上妇科肿瘤患者死亡的第二大原因^[1]。宫颈癌的预后与淋巴结转移、切缘阳性、肿块大小等病理特征密切相关^[2-4],然而有研究发现神经侵犯(PNI)与宫颈癌的预后也存在相关性^[5]。PNI 是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。是肿瘤侵入神经并发生转移的途径,故也称之为肿瘤的嗜神经性侵袭和神经周围扩散^[6-7]。目前研究认为 PNI 是独立于淋巴、血液系统转移的又一转移途径,同时研究证实:神经外膜中无淋巴管组织,因此肿瘤 PNI 是独立于淋巴脉管间质浸润(LVSI)的又一病理特征^[8-9]。其首次到头颈恶性肿瘤中发现^[10]。随后在胰腺癌、直肠癌、前列腺癌及胆道癌等的研究中,均发现 PNI,并显示 PNI 可作为一个重要预后不良的指标^[11-13]。目前对于宫颈癌 PNI 的研究较少,本文通过对宫颈癌根治术后存在 PNI 患者的病理及预后进行分析,探究宫颈癌 PNI 在临床中的意义。

1 资料与方法
1.1 一般资料 选取新疆医科大学附属肿瘤医院 2009~2014 年接受宫颈癌根治术治疗的 413 例患者,依照国际妇产科联盟(FIGO)分期,为 I b~II b 期,年龄 23~77 岁,平均为 50 岁,组织学分型包括鳞癌、腺癌、鳞腺癌、腺鳞癌及小细胞癌。413 例宫颈癌患者中,维吾尔族 198 例,其中 PNI 阳性的有 20 例,占 10.1%。汉族 215 例中 PNI 阳性患者 13 例,占 6.0%,PNI 患者总数为 33 例,差异无统计学意义($P=0.129$)。PNI 阳性患者的平均年龄为(49.1±9.2)岁,PNI 阴性患者的平均年龄为(50.0±9.7)岁,差异无统计学意义($P=0.809$)。PNI 阳性患者中鳞癌 28 例(84.8%)、腺癌 3 例(9.1%)、其他 2 例(6.1%);PNI 阴性患者中鳞癌、腺癌、其他分别为 334 例(87.9%)、29 例(7.6%)、17 例(4.5%),差异无统计学意义($P=0.761$)。413 例患者均有完整的临床资料,包括一般情况、病理诊断、肿瘤分期、治疗方式和生存情况。患者复发判断

是通过病理、CT、MRI、胸片及 PET-CT 等检查结果判定。

1.2 方法 对患者术后的病理切片行紫苏木-伊红染色,并由病理学家进行诊断。诊断 PNI 的标准为肿瘤细胞累及神经周径的 1/3,或肿瘤细胞侵犯神经鞘膜层。并对患者的预后进行随访:随访通过电话随访及门诊复查,术后第 1 年内每 3 个月随访 1 次,以后每 6 个月随访 1 次。413 例患者均具有完整的随访资料,随访时间为 1.0~66.5 个月,中位随访时间为 21 个月。将族别、年龄、组织分型、淋巴结转移、肿块大小、宫颈浸润深度、宫旁侵犯、PNI、脉管癌栓、切缘阳性等信息均纳入临床研究模型中。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析,用 χ^2 检验或 F 检验了解宫颈癌 PNI 与其他临床病理特征之间的关系。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并行 log-rank 检验,无复发生存时间(RFS)定义为手术至首次复发的时间;生存时间(OS)定义为手术至患者死亡或最后随访的时间。采用 COX 风险回归模型,分析宫颈癌的独立预后因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫颈癌 PNI 与其他病理特征的关系 与宫颈癌 PNI 发生相关的病理学特征:淋巴结转移阳性($P=0.01$)、肿块大于或等于 4 cm($P=0.039$)、宫旁侵犯($P=0.007$)相关,脉管癌栓与 PNI 的发生有相关性($P<0.01$),PNI 阳性患者中,脉管癌栓占 63.6%(21/33),PNI 阴性患者中脉管癌栓仅占 14.2%(54/380)。而切缘阳性与 PNI 的发生没有相关性($P=0.332$),此外 PNI 的发生与宫颈浸润深度大于或等于 1/2($P=0.266$)、组织分型($P=0.761$)、肿瘤分期($P=0.062$)及分化程度($P=0.960$)也无相关性。结果显示 PNI 与影响宫颈癌预后的高危因素密切相关,见表 1。

表 1 宫颈癌 PNI 与其他临床病理特征的关系			
项目	PNI 阳性	PNI 阴性	<i>P</i>
淋巴结转移[<i>n</i> (%)]			
阳性	11(33.3)	60(15.8)	0.010
阴性	22(66.7)	320(84.2)	
肿块大小[<i>n</i> (%),cm]			
≥4	9(27.3)	51(13.4)	0.039
<4	24(72.7)	329(86.6)	
宫颈浸润深度[<i>n</i> (%)]			
≥1/2	24(72.7)	238(62.6)	0.266
<1/2	9(27.3)	142(37.4)	
宫旁侵犯[<i>n</i> (%)]			
阳性	7(78.8)	25(6.6)	0.007
阴性	26(21.2)	375(93.4)	
LVSI[<i>n</i> (%)]			
阳性	21(63.6)	54(14.2)	<0.01
阴性	12(36.4)	326(85.5)	
切缘[<i>n</i> (%)]			
阳性	2(6.1)	7(1.8)	0.332
阴性	31(93.9)	373(98.2)	
分期[<i>n</i> (%)]			

续表 1 宫颈癌 PNI 与其他临床病理特征的关系			
项目	PNI 阳性	PNI 阴性	<i>P</i>
I b	5(15.2)	105(27.6)	0.062
II a1	16(48.5)	122(32.1)	
II a2	8(24.2)	61(16.1)	
II b	4(12.1)	92(24.2)	
分化程度[<i>n</i> (%)]			
高分化	1(3.0)	13(3.4)	0.960
中分化	28(84.8)	315(82.9)	
低分化	4(12.2)	52(13.7)	

2.2 PNI 对宫颈癌的生存影响 Kaplan-Meier 曲线显示 PNI 阳性组 5 年无复发生存为 76.7%,明显低于阴性组的 84.6%,且差异有统计学意义($P=0.048$)。PNI 阳性组与阴性组的 5 年生存率分别为 70.6%和 79.9%,差异无统计学意义($P=0.383$),见图 1。

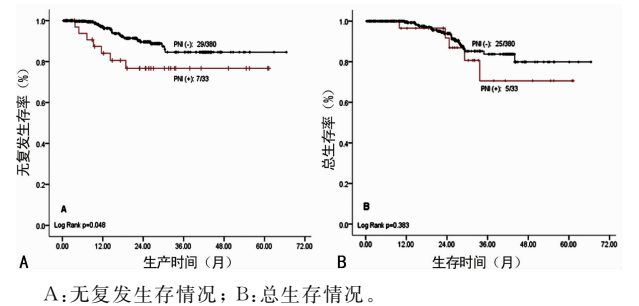


图 1 神经侵犯 PNI 对宫颈癌的生存影响

2.3 PNI 对不同民族患者生存影响的对比 将维吾尔族患者与汉族患者分组比较,20 例维吾尔族 PNI 阳性患者,复发人数为 5 例占 25.0%,死亡人数为 4 例占 20.0%。13 例汉族 PNI 阳性患者,复发人数为 2 例占 15.4%,死亡人数为 1 例占 7.7%。宫颈癌 PNI 的生存情况在不同民族的分层分析中存在差异,根据 PNI 存在与否再对汉族组和维吾尔族组亚组,通过分析显示:维吾尔族组中 PNI 阳性亚组的 5 年无复发生存率为 73.6%,明显低于其阴性亚组的 86.3%,且差异有统计学意义($P=0.034$),而在汉族组中 PNI 阳性与阴性亚组的 5 年无复发生存率比较差异无统计学意义($P=0.481$)。研究说明维吾尔族较汉族 PNI 阳性患者更容易复发,维吾尔族 PNI 阳性患者的预后较汉族更差。5 年生存率的研究显示,汉族和维吾尔族两组中 PNI 阳性与阴性亚组均差异无统计学意义($P=0.614,P=0.732$)。见图 2、表 2。

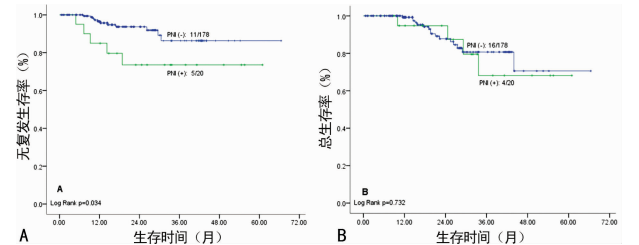


图 2 PNI 对维吾尔族患者生存影响

2.4 预后的单因素和多因素分析 单因素分析显示,不同民

族(汉族、维吾尔族)、期别、术后辅助治疗、淋巴结阳性、宫颈浸润深度、切缘阳性、宫旁侵犯、脉管癌栓均影响患者 RFS 和 OS ($P<0.05$)。COX 多因素分析显示:不同民族(汉族、维吾尔族)、期别、淋巴结阳性以及脉管癌栓均为影响患者 OS 的独立预后因素($P<0.05$)。术后辅助治疗、淋巴结转移阳性、宫旁浸润均为影响患者 RFS 的独立预后因素。而宫颈癌 PNI 在多因素分析中则未显示其为影响患者 OS 及其 RFS 的独立预后因素,见表 3、4。

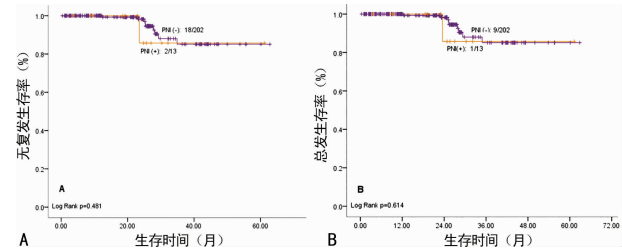


图 3 PNI 对汉族患者生存影响

表 2 汉族与维吾尔族患者 5 年生存率及 5 年无复发生存率比较 (%)				
项目	5 年生存率	<i>P</i>	5 年无复发生存率	<i>P</i>
汉族				
PNI 阳性	85.7		81.5	
PNI 阴性	85.1	0.614	84.0	0.481
维吾尔族				
PNI 阳性	68.1		73.6	
PNI 阴性	70.6	0.738	86.3	0.034
总体				
PNI 阳性	70.6		76.7	
PNI 阴性	79.9	0.383	84.6	0.048

表 3 宫颈癌患者预后的单因素分析

因素	RFS		OS	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄	0.99(0.96~1.03)	0.824	1.01(0.97~1.05)	0.610
汉族	1.68(0.39~7.25)	0.486	0.44(0.20~0.94)	0.033
维吾尔族	3.00(1.03~8.71)	0.044	2.29(1.07~4.91)	0.033
期别	1.40(1.05~1.88)	0.022	1.73(1.23~2.43)	0.002
术后辅助治疗	7.51(2.65~21.23)	<0.01	3.90(1.49~10.20)	0.006
组织分型	1.28(0.90~1.82)	0.171	1.33(0.91~1.92)	0.137
分级	1.85(0.89~3.87)	0.103	0.71(0.29~1.72)	0.446
肿块大小	1.48(0.67~3.26)	0.332	2.02(0.89~4.58)	0.094
淋巴结阳性	5.53(2.87~10.64)	<0.01	6.07(2.96~12.47)	<0.01
宫颈浸润深度	2.52(1.05~6.06)	0.039	0.83(0.40~1.75)	0.627
切缘阳性	5.86(1.39~24.64)	0.016	6.75(1.59~28.62)	0.010
宫旁侵犯	4.55(2.07~10.01)	<0.01	4.21(1.70~10.41)	0.002
PIN	2.26(0.99~5.16)	0.054	1.53(0.58~4.01)	0.386
脉管癌栓	3.48(1.82~6.73)	<0.01	3.18(1.54~6.56)	0.002

表 4 宫颈癌患者预后的 Cox 多因素分析

因素	RFS		OS	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄	1.01(0.98~1.05)	0.539	1.01(0.96~1.05)	0.794
汉族	1.21(0.60~2.46)	0.605	0.39(0.17~0.89)	0.025
维吾尔族	0.83(0.41~1.69)	0.605	2.55(1.12~5.80)	0.025
期别	1.15(0.82~1.60)	0.425	1.75(1.14~2.69)	0.011
术后辅助治疗	3.81(1.16~12.55)	0.028	1.27(0.38~4.24)	0.694
组织分型	1.27(0.87~1.83)	0.214	1.13(0.77~1.67)	0.537
分级	1.57(0.71~3.46)	0.268	0.33(0.10~1.07)	0.066
肿块大小	0.90(0.37~2.21)	0.823	2.44(0.87~6.82)	0.090
淋巴结阳性	2.56(1.16~5.62)	0.020	3.56(1.40~9.03)	0.008
宫颈浸润深度	1.66(0.64~4.31)	0.302	0.60(0.26~1.35)	0.215
切缘阳性	1.74(0.36~8.44)	0.492	3.33(0.59~18.78)	0.172
宫旁侵犯	2.66(1.08~6.57)	0.034	2.19(0.74~6.45)	0.156
PIN	0.817(0.29~2.31)	0.703	0.57(0.17~1.90)	0.363
脉管癌栓	1.81(0.84~3.88)	0.129	3.40(1.38~8.35)	0.008

3 讨 论

关于 PNI 发生机制的研究认为:PNI 发生的一个关键因素为轴突迁移,轴突的生长需要一些神经营养素作用,包括神经生长因子(NGF)、脑源性神经生长因子(BDNF)、神经营养因(NT)-3、NT-4、NT-5 等^[14]。同时有研究认为集落刺激因子(CSF)及趋化因子在 PNI 的发生、发展中也起着一定的作用:造血 CSF(G-CSF)、粒-巨噬细胞 CSF(GM-CSF)存在于胰腺癌组织细胞中,并发现瘤内神经细胞可表达其受体(G-CSFR、GM-CSFRA)^[15]。胰腺癌组织细胞中的趋化因子受体(CX3CR1)表达量增加,趋化因子(CX3CL1)主要来源于神经原、神经纤维及激活的内皮细胞,而 CX3CR1 并不在正常胰腺上皮细胞中表达^[16]。但到目前为止对宫颈癌 PNI 发生分子机制的研究还尚未明确。

目前对于 PNI 是否可以作为判断宫颈癌预后的独立因素还存在一定的分歧。Memarzadeh 等^[17]在 2003 年的研究中发现,PNI 复发的风险比肿块大于或等于 4 cm 的患者高 2 倍。同时 Horn 等^[5]的研究也得出类似的结论,PNI 在宫颈癌的预后评价中可以作为一个独立的危险因素。然而,2011 年 El-sahwi 等^[18]对 192 例宫颈癌患者的病理分析中发现,PNI 阳性与阴性组在 5 年无复发生存率和 5 年生存率的研究中差异无统计学意义($P>0.05$)。此外 2013 年 Cho 等^[19]对 185 例行根治性子宫切除及盆腔淋巴结清扫的患者进行临床病理研究分析显示 PNI 阳性组的 5 年生存率及 5 年无进展生存率与阴性组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);且该研究表明 PNI 尚不能作为一个评估宫颈癌预后的独立指标。本研究结果显示,PNI 阳性组与阴性组的 5 年无复发生存率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);但 5 年生存率在 PNI 阳性与阴性组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),且 PNI 也同样不能作为判断宫颈癌预后的独立危险因素。

与此同时,本研究对民族进行了分层分析,维吾尔族组 PNI 阳性亚组的 5 年无复发生存率明显低于 PNI 阴性亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。本文认为,这可能由于 PNI 的

发生在不同的民族中存在差异,维吾尔族较汉族 PNI 阳性患者更容易复发,维吾尔族 PNI 阳性患者的预后较汉族患者预后差。

既往有研究表明,PNI 与肿块大小、肿瘤分期、宫旁浸润、基质浸润深度、淋巴结转移阳性等病理指标有显著相关性^[17-18],且 PNI 阳性患者较阴性患者淋巴结转移更多,肿块更大,基质浸润更深,同时更容易发生 LVSI^[19]。本研究显示,PNI 的发生与淋巴结转移阳性、肿块大于或等于 4 cm、宫旁侵犯及脉管癌栓均相关($P<0.05$),但与切缘阳性、宫颈浸润深度大于或等于 1/2、组织分型、肿瘤分期、分化程度无相关性($P>0.05$)。提示 PNI 与影响预后的危险因素密切相关,这进一步证实了 PNI 可作为预测宫颈癌预后的一个重要指标。

综上所述,PNI 是独立于淋巴、血液系统转移的又一转移途径,其发生与多种肿瘤的预后相关,但与其相关的发生机制尚未明确。宫颈癌 PNI 的发生与影响预后的危险因素密切相关,且对宫颈癌患者的预后存在影响,同时在维吾尔族与汉族之间存在差异。相关的深入研究极其重要,有望很大程度的改善宫颈癌患者的预后,并能指导宫颈癌患者的综合治疗。

参考文献

- [1] Tsubamoto H, Yamamoto S, Kanazawa R, et al. Prognostic factors for locally advanced cervical cancer treated with neoadjuvant intravenous and transuterine arterial chemotherapy followed by radical hysterectomy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(8):1470-1475.
- [2] Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer; a retrospective multicentric study of 167 patients [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5):916-922.
- [3] Moutardier V, Houvenaeghel G, Martino M, et al. Surgical resection of locally recurrent cervical cancer; a single institutional 70 patient series [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14(5):846-851.
- [4] Sardain H, Lavoue V, Laviolle B, et al. Prognostic factors for curative pelvic exenterations in patients with recurrent uterine cervical or vaginal cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(9):1679-1685.
- [5] Horn LC, Meinel A, Fischer U, et al. Perineural invasion in carcinoma of the cervix uteri-prognostic impact[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 23(3):89-93.
- [6] Marchesi F, Piemonti L, Mantovani AA. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(1):77-82.
- [7] Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, et al. Perineural

invasion and associated pain in pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(10):695-707.

- [8] Hassan MO, 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.
- [9] Olsson Y. Microenvironment of the peripheral nervous system under normal and pathological conditions[J]. *Crit Rev Neurobiol*, 1990, 5(3):265-311.
- [10] Cruveilhier J. *Maladies des nerfs anatomic pathologique du corps humain*[M]. 2nd ed. Paris, France: JB Bailliere, 1835: 3.
- [11] Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision; a prospective evaluation of 622 patients[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2):260-268.
- [12] Beard CJ, Chen MH, Cote K, et al. Perineural invasion is associated with increased relapse after external beam radiotherapy for men with low-risk prostate cancer and May be a marker for occult, high-grade cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(1):19-24.
- [13] Duraker N, Sisman S, Can G. The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma[J]. *Surg Today*, 2003, 33(2):95-100.
- [14] Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an Independent predictor of outcome in colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31):5131-5137.
- [15] Schweizerhof M, Stösser S, Kurejova M, et al. Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain[J]. *Nat Med*, 2009, 15(7):802-807.
- [16] Marchesi F, Piemonti L, Fedele GA, et al. The chemokine receptor CX3CR1 is involved in the neural tropism and malignant behavior of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(21):9060-9069.
- [17] Memarzadeh S, Natarajan S, Dandade DP, et al. Lymphovascular and perineural invasion in the parametria; a prognostic factor for early-stage cervical cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(3):612-619.
- [18] Elshawi KS, Barber E, Illuzzi J, et al. The significance of perineural invasion in early-stage cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(3):561-564.
- [19] Cho HC, Kim HY. Prognostic significance of perineural invasion in cervical cancer [J]. *Gynecol Pathol*, 2013, 32(2):228-233.

(收稿日期:2015-11-29 修回日期:2016-01-15)

(上接第 1788 页)

- [12] Thomson IR, Harding G, Hudson RJ. A comparison of fentanyl and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000, 14(6):652-656.
- [13] Bayrak F, Gunday I, Memis D, et al. A comparison of oral

midazolam, oral tramadol, and intranasal sufentanil premedication in pediatric patients [J]. *J Opioid Manag*, 2007, 3(2):74-78.

(收稿日期:2015-11-16 修回日期:2016-01-07)