



· 论 著 ·

宫颈癌周围神经侵犯与复发高危因素的关联研究

刘 山, 房 娟, 王黎黎, 张映红, 杜文杰, 朱桃花

铜陵市妇幼保健院妇科, 安徽 铜陵 244000

[摘要] 背景与目的: 宫颈癌是临床常见的妇科恶性肿瘤。分析宫颈癌周围神经侵犯(peripheral nerve invasion, PNI)与复发高危因素之间的关联性。方法: 收集安徽省铜陵市妇幼保健院2010年3月—2018年3月按照国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期为 I A2~II A期宫颈癌手术的65例患者的全部临床资料, 研究宫颈癌周围神经侵犯与其他临床病理特征的关系以及其对宫颈癌患者预后的影响, 并分析宫颈癌周围神经侵犯与复发高危因素的关联。结果: 神经侵犯阳性与淋巴结阳性、手术切缘阳性以及脉管侵犯具有相关性, 且差异有统计学意义($P<0.05$)。神经侵犯阳性与临床分期、分化程度、病理学类型、肿瘤大小、肿瘤浸润深度无相关性, 且差异无统计学意义($P>0.05$)。通过随访发现, 神经侵犯阳性患者的5年无复发生存率明显低于阴性的患者($P<0.05$)。神经侵犯阳性组与阴性组的5年生存率差异无统计学意义($P>0.05$)。全部的Cox多因素分析结果表明, 癌细胞分化程度低、深肌层癌细胞浸润以及盆腔淋巴结转移属于影响复发的主要危险因素($P<0.05$), 神经侵犯不属于影响宫颈癌术后患者生存的独立预后因素($P>0.05$)。结论: 宫颈癌周围神经侵犯能够明显降低患者的5年无复发生存率, 属于宫颈癌发生转移的其中一种途径, 能够作为术后的复发高危因素, 对早期宫颈癌术后辅助放化疗有指导意义。

[关键词] 宫颈癌; 周围神经侵犯; 复发高危因素

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.007

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)06-0439-06

Association between peripheral nerve invasion and recurrence risk factors in cervical cancer LIU Shan, FANG Juan, WANG Lili, ZHANG Yinghong, DU Wenjie, ZHU Taohua (Department of Gynaecology, Tongling Maternal and Children Health Care Hospital, Tongling 244000, Anhui Province, China)

Correspondence to: LIU Shan E-mail: liushan3456@qq.com

[Abstract] **Background and purpose:** Cervical cancer is a common type of gynecological malignant tumor. This study aimed to analyze the association between peripheral nerve invasion (PNI) and recurrence risk factors in cervical cancer. **Methods:** This study collected the clinical data of 65 patients with I A2-II A cervical cancer who underwent operation in Tongling Maternal and Children Health Care Hospital from Mar. 2010 to Mar. 2018, in accordance with the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage. The relationship between the PNI of cervical cancer and other clinicopathological features and the significance of the prognosis of cervical cancer were studied, and the correlation of the risk factors for invasion and the recurrence of cervical cancer was analyzed. **Results:** The results showed that PNI positivity was correlated with lymph node positivity, surgical margin positivity and vascular invasion positivity ($P<0.05$). However, there was no correlation between the PNI positivity and the clinical stage, the degree of differentiation, the pathological type, the size of the tumor and the depth of tumor invasion ($P>0.05$). The follow-up results showed that the 5-year recurrence-free survival rate of the PNI positive group was significantly lower than that of the negative group ($P<0.05$). There was no significant difference in the 5-year survival rate between the PNI positive group and the negative group ($P>0.05$). The results of all COX multivariate analyses showed that low degree of differentiation, infiltration of deep myometrium and metastasis of pelvic lymph nodes were main risk factors ($P<0.05$), which were not independent prognostic factors for the survival of patients after cervical cancer operation ($P>0.05$). **Conclusion:** Cervical cancer nerve invasion can significantly reduce patient's

5-year recurrence-free survival rate, which belongs to one of the pathways of cervical cancer metastasis. It can be used as a high-risk factor for postoperative recurrence, which can guide adjuvant chemotherapy for early-stage cervical cancer.

[Key words] Cervical cancer; Peripheral nerve invasion; High-risk factors for recurrence

宫颈癌是临床常见的妇科恶性肿瘤。在女性常见的恶性肿瘤中,其发病率位居第三,死亡率排名第四,对女性的生命健康造成严重威胁^[1-2]。宫颈癌的预后与术后危险因素存在十分密切的关联,因此判定危险因素,对患者的预后具有重要的临床意义^[3-4]。宫颈癌的预后与淋巴结转移、切缘阳性、肿块大小等病理学特征具有直接关系,但是最近几年的研究表明,神经侵犯(peripheral nerve invasion, PNI)与宫颈癌的预后也具有一定程度的关联^[5]。神经侵犯属于一种肿瘤侵入神经并产生转移的过程,因此也被称为肿瘤的嗜神经性侵袭以及神经周围扩散^[6]。目前,研究者多认为肿瘤神经侵犯属于独立于淋巴管间隙侵犯(lymphatic vascular space invasion, LVSI)的另外的一种病症^[7]。有关宫颈癌神经侵犯的研究少见,在国外有关宫颈癌的预后分析中,宫颈癌神经侵犯阳性的患者比肿瘤直径>4 cm的患者复发风险要高出两倍^[8-9],故推测神经侵犯有可能是宫颈癌的一种独立的不良预后因素^[10]。目前对于神经侵犯对宫颈癌预后产生的影响仍有争议^[11]。本文即通过对宫颈癌根治术后存在神经侵犯患者的病理学特征和预后进行研究,分析宫颈癌周围神经侵犯与复发高危因素之间的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

以在铜陵市妇幼保健院2010年3月—2018年3月收治的按国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期为I A2~II A期的宫颈癌患者65例为对象,其中I A2期5例, I B1期38例, I B2期6例, II A期16例。对I A2~II A期患者行广泛子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术±腹主动脉旁淋巴结活检术,收集整理患者的全部临床资料。患者年龄31~75岁,平均年龄为43.58岁。对所有资料进行整理汇总,包含临床分期、肿瘤浸润深度、肿瘤大小、

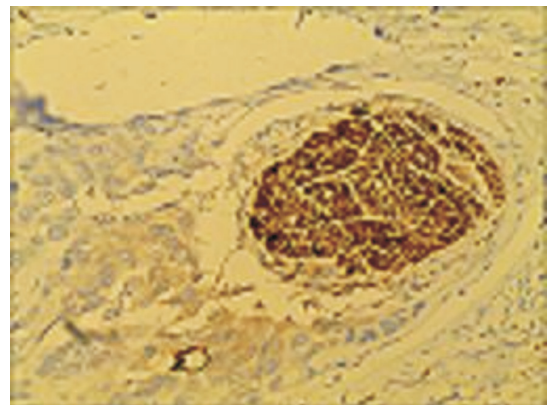
组织学分型、分化程度、手术切缘情况、脉管侵犯以及淋巴结的状况。本研究通过铜陵市妇幼保健院医学伦理委员会批准,全部患者在治疗前都进行了知情同意书的签署。本研究中受试者在体质量的指标上差异无统计学意义。

纳入标准:① FIGO分期I A2~II A期进行广泛子宫全切与盆腔淋巴结清扫术的患者;② 手术后通过病理学确诊为宫颈鳞状细胞癌、腺癌等;③ 在手术前没有接受新辅助化疗。

排除标准:① 病理学检查结果不确定;② 临床资料不完全,或者是病理科的石蜡标本太小;③ 合并存在其他妇科肿瘤,例如子宫内膜癌以及卵巢癌等;④ 在手术前接受过化疗或者放疗的患者。

1.2 免疫组织化学方法观察神经侵犯

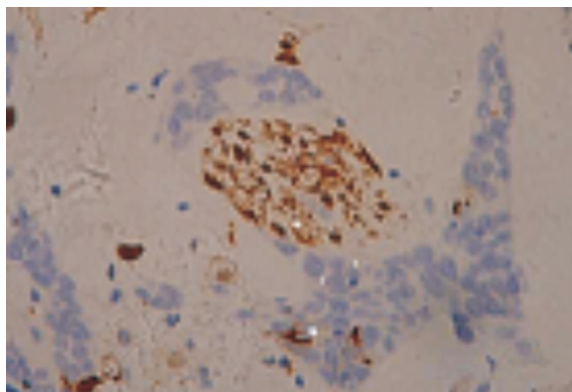
通过铜陵市妇幼保健院病理科提供的65例患者的宫颈癌组织切片,对H-E染色玻片重新进行阅片。对宫颈组织的玻片进行筛选,找出相应蜡块从而用于后续研究。观察神经侵犯按照免疫组织化学方法进行,实验步骤严格采取脱蜡、抗原修复、过氧化氢温育、滴加一抗(S-100蛋白)、相应二抗、DAB显色、苏木精复染、脱水、烘片以及封片。最后通过两位病理科专家进行独立阅片。宫颈组织内神经受肿瘤细胞侵犯见图1、2。



(H-E,×40)

图1 肿瘤细胞侵犯的神经

Fig. 1 Invasion of nerve by tumor cells



(H-E, ×40)

图2 肿瘤细胞侵入神经纤维内

Fig. 2 Tumor cell invasion of nerve fibers

1.3 治疗方案

早期的宫颈癌（IA2~IIA）可以耐受手术治疗的患者，按照手术为主的治疗方案实施。手术方案为开腹手术或者腹腔镜手术。手术后按照病理学检查结果从而选择是否要进行辅助放疗，根据美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）2010年以及FIGO指南，手术后的病理学高危因素为淋巴结转移、宫旁浸润以及切缘阳性；手术后的病理学中危因素为局部肿瘤直径大于4 cm、浸润深度大于15 mm以及脉管间质受侵。手术后具有一个高危因素或两个及以上中危因素则需要采取手术后的辅助放疗（盆腔放疗剂量为50 Gy，顺铂为30 mg/m²，周疗）。

1.4 随访

手术后第1年内每3个月进行1次随访，之后每6个月进行1次随访。第3~5年每6~12个月进行1次随访。65例患者随访资料完整，随访时间为9~67个月，中位随访时间为30个月。

随访方式：采取电话随访以及门诊复查的方法进行。随访截止日期为2019年1月。

随访内容：电话随访需要仔细询问患者的生存、复发以及转移状况。门诊复查内容主要包含妇科检查、阴道残端细胞学检查、肿瘤相关抗原检查、HPV定性检查，以及胸部X线片、B超、CT、MRI、肠镜、膀胱镜以及骨扫描等检查。

生存情况判断：患者在治疗结束后病情完全缓解，到随访截止时间没有发现新病灶或者复发征象可判定为无复发；无复发生存期（recurrence-

free survival, RFS）的判定为手术到首次复发的时间；总生存期（overall survival, OS）判定为手术到患者死亡或者最后随访的时间。

1.5 统计学处理

本研究中数据全部采用SPSS 20.0统计软件（美国IBM公司）分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析（ $\alpha=0.05$ ）或者重复测量的方差分析，组间两两比较采用LSD-*t*检验，计数资料采用百分率（%）表示，多组间比较采用 χ^2 分析，生存曲线采取Kaplan-Meier分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫颈癌神经侵犯与其他临床病理学特征的关系

神经侵犯阳性与淋巴结阳性、手术切缘阳性以及脉管侵犯具有相关性，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。但是，神经侵犯阳性与临床分期、分化程度、病理学类型、肿瘤大小、肿瘤浸润深度无相关性，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ，表1）。

2.2 神经侵犯对宫颈癌患者5年RFS的影响

通过随访发现，复发部位主要为盆腔、阴道残端、腹主动脉旁淋巴结等。神经侵犯阳性组的5年无复发生存率为60.00%，明显低于阴性组的96.00%，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，表2、图3）。

2.3 神经侵犯对宫颈癌患者5年OS率的影响

通过随访发现，复发时间在术后3~4年，及时采取放疗辅助治疗，多数患者疾病能够得到控制，未控患者复发后的OS为1.0~1.5年。神经侵犯阳性组与阴性组的5年OS率分别为70.00%和80.00%，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ，表3、图4）。

2.4 宫颈癌复发的单因素分析

单因素分析结果表明，细胞分化差、浸润深度深、手术切缘阳性、宫旁浸润、脉管侵犯及淋巴结转移是宫颈癌复发的危险因素（表4）。

2.5 宫颈癌患者复发的Cox多因素分析

为了消除各因素间之间的相互作用，建立多因素模型， $\alpha=0.05$ 。与复发有关的独立因素为肿瘤细胞分化差、浸润深度深以及盆腹腔淋巴结发生转移。周围神经侵犯不属于RFS或者OS的独立预后因素（表5）。

表 1 宫颈癌神经侵犯与其他临床病理特征的关系

Tab. 1 The relationship between nerve invasion and other clinicopathological features of cervical cancer

Clinicopathological factors	Perineural invasion		P value
	(+)	(-)	
Clinical staging			0.183
I A2	1(1.53)	4(6.15)	
I B1	23(35.38)	15(23.08)	
I B2	5(7.69)	1(1.53)	
II A	11(16.92)	5(7.69)	
Pathological grade			0.803
Low grade	16(24.62)	14(21.54)	
Moderate grade	13(20.00)	9(13.85)	
High grade	11(16.92)	2(3.08)	
Pathological type			0.122
Squamous cell carcinoma	17(26.15)	12(18.46)	
Adenocarcinoma	12(18.46)	10(15.38)	
Adenosquamous cell carcinoma	11(16.92)	3(4.62)	
Tumor size D/cm			0.150
<4	22(33.85)	14(21.54)	
≥4	18(27.69)	11(16.92)	
Depth of tumor invasion			0.625
<1/2	21(32.31)	13(20.00)	
≥1/2	19(29.23)	12(18.46)	
Lymph node			0.023
Positive	18(27.69)	9(13.85)	
Negative	22(33.85)	16(24.62)	
Surgical margin			0.005
Positive	6(9.23)	3(4.62)	
Negative	34(52.30)	22(33.85)	
Vascular infiltration			0.034
With	19(29.23)	8(12.31)	
Without	21(32.31)	17(26.15)	

表 2 周围神经侵犯对宫颈癌的5年RFS的影响

Tab. 2 Effect of peripheral nerve invasion on 5-year RFS rate of cervical cancer

Index	Case n	RFS n (%)
Perineural invasion positive group	40	24 (60.00)
Perineural invasion negative group	25	24 (96.00)
t value		24.980
P value		0.002

RFS: Recurrence-free survival

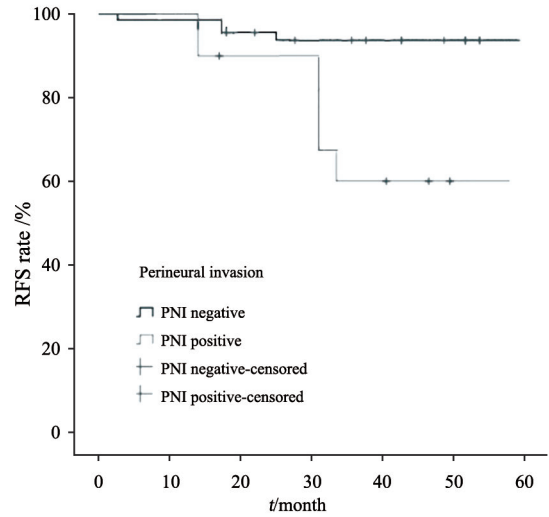


图 3 神经侵犯阳性与阴性患者的无复发生存曲线

Fig. 3 The RFS curves of patients with nerve invasion

RFS: Recurrence-free survival

表 3 神经侵犯对宫颈癌患者5年OS的影响

Tab. 3 Effect of nerve invasion on 5-year OS rate of cervical cancer

Index	Case n	OS n (%)
Perineural invasion positive group	40	28 (70.00)
Perineural invasion negative group	25	20 (80.00)
t value		7.79

OS: Overall survival

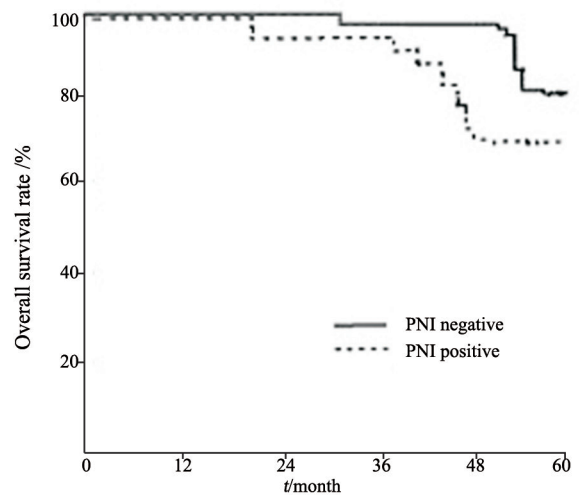


图 4 PNI阳性与PNI阴性患者的总生存曲线

Fig. 4 The overall survival curves of PNI positive and PNI negative patients

表4 宫颈癌复发的单因素分析

Tab. 4 Univariate analysis of recurrence of cervical cancer

Factors	Parameters (β)	Standard errors	Wald value	P value
Pathological grade	0.645 6	0.282 8	8.904 3	0.022 3
PNI	0.115 0	0.332 2	4.226 2	0.010 7
Surgical margin	0.153 1	0.231 1	6.022 6	0.003 1
Parametrial infiltration	0.127 4	0.312 7	4.582 7	0.008 3
Vascular infiltration (yes/no)	0.443 3	0.242 8	3.263 0	0.031 0
Lymph node metastasis	0.581 9	0.181 9	2.116 0	0.008 5

表5 宫颈癌患者复发的Cox多因素分析

Tab. 5 Cox multivariate analysis of recurrence of cervical cancer

Factors	Parameters (β)	Standard errors	Wald value	P value
Pathological grade	0.663 5	0.363 7	7.183 9	0.004 4
Depth of tumor invasion	0.562 0	0.271 8	4.116 7	0.018 0
Lymph node metastasis	0.324 0	0.242 4	5.678 2	0.022 6

3 讨 论

神经侵犯属于一种肿瘤细胞对神经产生侵犯的病理性过程^[12-14]。神经侵犯在很多恶性肿瘤中都广泛存在,包括宫颈癌、膀胱癌、前列腺、胃癌以及胰腺癌等^[15]。在一些恶性肿瘤中,神经侵犯被认为是一种不良的预后因素,会明显降低患者的生存率。目前关于宫颈癌神经侵犯的研究尚不完善,因此需要研究探索神经侵犯是否可以成为宫颈癌预后的检测指标之一,从而分析神经侵犯的定义、作用机制以及其对预后产生的影响等^[16]。

周围神经侵犯是一种肿瘤发生转移的途径^[17-20],也是很多恶性肿瘤的一个关键病理学特征,目前有研究证实在胰腺、结直肠、胆道、头颈部、前列腺以及胃等部位发生的恶性肿瘤都存在神经侵犯。针对某些恶性肿瘤,神经侵犯意味着患者生存率的显著降低。在患者的病理切片中,常能观察到淋巴结或者血管没有肿瘤侵犯而只有神经受到侵犯,因此针对一些肿瘤,我们推测神经侵犯可能是属于肿瘤的转移途径。虽然越来越多的研究人员已经认同这一过程,但是关于神经侵犯的作用机制尚不清

楚^[18]。随着组织学分型的变化,神经侵犯在头颈部肿瘤中的发生率也随之发生改变,其中在鳞状细胞癌中最为常见,其发生率达80%^[19]。神经侵犯是头颈部肿瘤的病理学特点之一,预示着患者生存率低,患者的局部复发率明显提升,并明显缩短了其复发的时间^[20]。

本研究比较了神经侵犯对宫颈癌患者RFS以及OS产生的影响,结果表明,神经侵犯阳性患者的5年RFS率较神经侵犯阴性患者明显降低。本研究还发现,在全部的宫颈癌患者中,神经侵犯与淋巴结发生转移、子宫旁侵犯以及淋巴管癌栓呈现出显著的相关性,但是与宫颈浸润深度($\geq 1/2$)、肿瘤的大小(≥ 4 cm)、肿瘤分期、组织学分型以及分化程度无显著相关性。这些结果表明神经侵犯与患者的复发危险因素具有密切的关系,提示神经侵犯对宫颈癌具有潜在的预后价值。然而,多变量分析结果显示,神经侵犯在全部的宫颈癌患者中并非RFS或者OS的独立预后危险因素,推测可能是由于缺少对神经侵犯的准确定义所导致。

综上所述,周围神经侵犯属于一种独立于淋巴系统以及血液系统的转移路径,其发生与宫颈癌的复发具有明显的相关性。神经侵犯与复发相关的

危险因素之间具有明显的相关性,但神经侵犯尚不足以视为宫颈癌预后的独立危险因素。

[参 考 文 献]

- [1] PAN L, YANG H, XU C, et al. ZNF750 inhibited the malignant progression of oral squamous cell carcinoma by regulating tumor vascular microenvironment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 566–572.
- [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] 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.
- [4] ZHENG L Q, LI S Y, LI C X. Expression profiling analysis of autophagy-related genes in perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4837–4848.
- [5] 梁 聪, 李维丽, 陈春林, 等. 基于中国大陆部分医院宫颈癌诊疗大数据的嗜神经浸润与临床病理参数相关性分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(1): 72–77.
- [6] 岳慧敏, 薛秀华, 张 萍. 宫颈癌神经侵袭与其预后的相关性分析 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(5): 731–734.
- [7] 韩 冬, 魏 颖, 王曦迪, 等. 周围神经侵犯与直肠癌临床病理因素及预后的关系 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(1): 62–66.
- [8] SHEN W R, WANG Y P, CHANG J Y, et al. Perineural invasion and expression of nerve growth factor can predict the progression and prognosis of oral tongue squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(4): 258–264.
- [9] SANTOS A B, ANDRADE N M, BRANDÃO L G, et al. Which features of advanced head and neck basal cell carcinoma are associated with perineural invasion? [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2017, 83(1): 94–97.
- [10] HWANG J E, HONG J Y, KIM J E, et al. Prognostic significance of the concomitant existence of lymphovascular and perineural invasion in locally advanced gastric cancer patients who underwent curative gastrectomy and adjuvant chemotherapy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(6): 541–546.
- [11] MOREIRA D M, FLESHNER N E, FREEDLAND S J. Baseline perineural invasion is associated with shorter time to progression in men with prostate cancer undergoing active surveillance: results from the REDEEM study [J]. *J Urol*, 2015, 194(5): 1258–1263.
- [12] CHATZISTEFANOU I, LUBEK J, MARKOU K, et al. The role of neck dissection and postoperative adjuvant radiotherapy in cN₀ patients with PNI-positive squamous cell carcinoma of the oral cavity [J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(8): 753–758.
- [13] KOBAYASHI K, ANDO M, SAITO Y, et al. Nerve growth factor signals as possible pathogenic biomarkers for perineural invasion in adenoid cystic carcinoma [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 153(2): 218–224.
- [14] OLAR A, HE DANDAN, FLORENTIN D, et al. Biological correlates of prostate cancer perineural invasion diameter [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(7): 1365–1369.
- [15] HE S, HE S, CHEN C H, et al. The chemokine (CCL2-CCR2) signaling axis mediates perineural invasion [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(2): 380–390.
- [16] JEONG W J, CHOI I J, PARK M W, et al. CXCR4 antagonist inhibits perineural invasion of adenoid cystic carcinoma [J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(11): 992–998.
- [17] TOLLEFSON M K, KARNES R J, KWON E D, et al. Prostate cancer Ki-67 (MIB-1) expression, perineural invasion, and gleason score as biopsy-based predictors of prostate cancer mortality: the Mayo model [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(3): 308–318.
- [18] CHAN A W, CHAN S L, WONG G L, et al. Prognostic nutritional index (PNI) predicts tumor recurrence of very early/early stage hepatocellular carcinoma after surgical resection [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13): 4138–4148.
- [19] CHO H C, KIM H, CHO H Y, et al. Prognostic significance of perineural invasion in cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2013, 32(2): 228–233.
- [20] CHHABRA A, THAKKAR R S, ANDREISEK G, et al. Anatomic MR imaging and functional diffusion tensor imaging of peripheral nerve tumors and tumorlike conditions [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(4): 802–807.

(收稿日期: 2019-02-01 修回日期: 2019-04-20)