

• 临床研究 •

嗜神经侵袭与宫颈癌根治术后远处转移的关系

福建医科大学附属肿瘤医院 福建省肿瘤医院妇科 (福州 350014) 郭慈仁 林 洁¹ 石怀景 陈桂林
江信燕

【摘 要】 目的 探讨嗜神经侵袭 (perineural invasion, PNI) 在宫颈癌中的发生情况及其与术后远处转移的关系。**方法** 回顾性分析 2014 年 2 月至 2017 年 8 月在我院行广泛性全子宫切除加盆腔淋巴结清扫术的 Ib~IIb 期 157 例宫颈癌患者的临床资料, 观察 PNI 的发生情况, 并分析 PNI 与各临床病理因素及术后远处转移的关系。**结果** 1) 157 例宫颈癌患者中有 19 例发生 PNI, 阳性率为 12.1%; 2) 宫颈癌 PNI 的发生与淋巴结转移、脉管癌栓、宫旁浸润及深肌层浸润明显相关 (均 $P < 0.05$), 而与年龄、肿瘤直径、临床分期、组织学类型、组织学分级及阴道切缘无关 (均 $P > 0.05$); 3) PNI 阳性患者的术后远处转移率 (15.8%) 明显高于 PNI 阴性者 (3.6%), 两者间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 宫颈癌存在 PNI 现象, 其发生与术后远处转移密切相关, 有望成为判断宫颈癌预后的一个新指标。

【关键词】 宫颈肿瘤; 嗜神经侵袭; 远处转移

【中图分类号】 R737.33 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2019)06-0016-04

Relationship between perineural invasion and distant metastasis of cervical cancer after radical operation

GUO Ciren, LIN Jie, SHI Huaijing, CHEN Guilin, JIANG Xinyan. Department of Tumor Gynecology, Fujian Medical University Cancer Hospital & Fujian Cancer Hospital, Fuzhou, Fujian 350014, China

【Abstract】 Objective To investigate the occurrence of perineural invasion (PNI) in cervical cancer and its relationship with distant metastasis after radical operation. **Methods** A total of 157 cases of patients with cervical cancer (stage Ib-IIb) who underwent radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy from Feb 2014 to Aug 2017 were retrospectively analyzed. The occurrence of PNI was observed and its relationships with clinicopathological characteristics and distant metastasis after radical operation were analyzed. **Results** The positive rate of PNI was 12.1% (19/157). PNI had a significant association with lymph nodes metastases, lymphoma vascular space invasion, parametrical invasion and depth of invasion ($P < 0.05$), but had nothing to do with patient age, tumor size, FIGO stage, pathological type, histological grade and vaginal margin ($P > 0.05$). Postoperative distant metastasis rate of PNI positive patients (15.8%) was significantly higher than that of PNI negative patients (3.6%), and there was a significant difference between the two groups. **Conclusion** PNI exists in cervical cancer, and its occurrence is closely related to distant metastasis after operation. It is expected to become a new index to judge the prognosis of cervical cancer after operation.

【Key words】 cervical neoplasm; perineural invasion; distant metastasis

宫颈癌是女性生殖道最常见的恶性肿瘤, 随着国家筛查工作的普及, 早期病例的发病率明显上升且发病年龄趋于年轻化。手术切除是 Ib~IIb 期宫颈癌的主要治疗手段, 但术后仍有 10%~20% 患者出现盆腔复发及远处转移, 是患者术后死亡的主要原因。因此, 了解宫颈癌转移途径, 如何全面有效判断术后复发、转移高危因素并加以干预是临床上亟待解决的问题。传统观点认为直接浸润、血行转移及淋巴转移是宫颈癌的主要转移途径, 随着医学发展, 人们发现宫颈癌存在新的转移方式, 即嗜神经侵袭, 并认为它是影响宫颈癌预后的不良因

素^[1-6]。本研究通过对 157 例在我院行广泛性全子宫切除及盆腔淋巴结清扫术的 Ib~IIb 期宫颈癌患者的临床资料进行回顾性分析, 探讨 PNI 在宫颈癌中的发生情况及其与术后远处转移的关系, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 收集 2014 年 2 月至 2017 年 8 月在我院手术治疗且有完整资料的 157 例宫颈癌患者作为研究对象。入选要求: 1) 术前经我院病理证实为原发性宫颈癌, 病理类型包含鳞癌、腺癌或腺鳞癌; 2) 临床分期为 Ib~IIb 期 (采用 2009 年

1 通信作者, Email: 295130660@qq.com

FIGO 分期标准); 3) 行经腹广泛性全子宫切除及盆腔淋巴结清扫术 (加或不加双附件切除); 4) 肿瘤直径 >4 cm 患者行 1 疗程紫杉醇 ($135 \sim 175$ mg/ m^2) + 卡铂 (AUC: $4 \sim 6$) 方案的新辅助化疗及 2 次 Ir192 后装腔内放疗, 总剂量 $12 \sim 20$ Gy, 每周 1 次。157 例患者年龄 $32 \sim 68$ 岁, 平均 (52.1 ± 5.7) 岁, 具体临床病理资料详见表 1。

表 1 157 例患者的临床病理资料

项目	例数	百分比/%
年龄/岁		
≤ 40	9	5.7
>40	148	94.3
组织学类型		
鳞癌	124	79.0
腺癌	26	16.6
腺鳞癌	7	4.4
组织学分级		
I 级	9	5.7
II 级	117	74.5
III 级	31	19.8
临床分期		
I b	39	24.8
II a	51	32.5
II b	67	42.7
肿瘤直径*		
≤ 4 cm	101	64.3
>4 cm	56	35.7

注: * 根据术前 MRI/CT 检查。

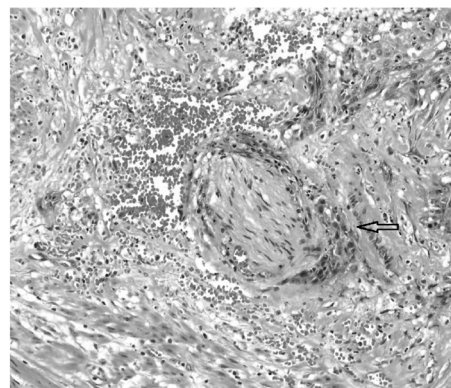
1.2 研究方法: 由两位经验丰富的高年资病理科医师重新阅读术后病理切片, 重点关注宫颈及宫旁组织, 若发现癌细胞浸润神经外膜、神经束膜或神经内膜中的任意一层, 或癌细胞接近并包绕神经 $\geq 33\%$ 神经周径者判断为 PNI 阳性^[7]。

1.3 统计学方法: 应用 SPSS 11.5 统计软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计数资料采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌 PNI 的发生情况: 157 例宫颈癌患者中有 19 例发生 PNI, PNI 阳性率为 12.1% ($19/157$), PNI 阴性率为 87.9% ($138/157$)。见图 1。

2.2 PNI 与宫颈癌临床病理特征的关系: 结果见表 2。淋巴结转移、脉管癌栓、宫旁浸润及深肌层浸润与宫颈癌 PNI 的发生显著相关 (均 $P < 0.05$), 年龄、肿瘤直径、临床分期、组织学类型、组织学分级及阴道切缘与宫颈癌 PNI 的发生无关 (均 $P > 0.05$)。



注: 箭头处为肿瘤细胞浸润并包绕神经。

图 1 宫颈癌组织中 PNI 现象 (HE $\times 200$)

表 2 PNI 与宫颈癌临床病理特征间的关系 (例)

项目	PNI 阳性 (n=19)	PNI 阴性 (n=138)	P 值
年龄/岁			
≤ 40	1	8	0.925
>40	18	130	
临床分期			
I b	4	35	0.881
II a	7	44	
II b	8	59	
肿瘤直径			
≤ 4 cm	13	88	0.480
>4 cm	6	50	
组织学类型			
鳞癌	18	106	0.117
腺癌	0	26	
腺鳞癌	1	6	
组织学分级			
I 级	1	8	0.745
II 级	13	104	
III 级	5	26	
深肌层浸润			
阳性	19	91	0.002
阴性	0	47	
淋巴结转移			
阳性	9	30	0.015
阴性	10	108	
脉管癌栓			
阳性	12	51	0.029
阴性	7	87	
宫旁浸润			
阳性	3	6	0.044
阴性	16	132	
阴道切缘			
阳性	0	2	0.597
阴性	19	136	

2.3 PNI 与宫颈癌术后远处转移的关系: 19 例 PNI 阳性宫颈癌患者术后有 3 例出现远处转移,

肺、肝及骨转移各 1 例，转移率为 15.8% (3/19)；138 例 PNI 阴性宫颈癌患者术后有 5 例出现远处转移，转移率为 3.6% (5/138)，其中 3 例肺转移、1 例脑转移及 1 例骨转移。PNI 阳性患者术后远处转移率明显高于 PNI 阴性者，两者间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

PNI 又称神经周浸润，由欧洲学者 Cruveilhier 于 1835 年首次报道，并于 2009 年由 Liebig 等^[7]首次给予明确定义，它是指肿瘤细胞浸润神经鞘膜中任意一层或肿瘤细胞聚集并包绕至少 1/3 以上的神经周径。PNI 的具体机制仍未完全阐明，多项研究认为其与微环境改变^[8-9]、肿瘤细胞定向分化^[10]、神经生长因子 (NGF) 和胶原性神经营养因子 (GDNF) 及神经细胞黏附分子 (NCAM) 的诱导^[11]，膜型基质金属蛋白酶表达上调^[12]及 P53 基因表达下调^[13]等因素有关。PNI 普遍发生于头颈部及消化道等恶性肿瘤中，研究认为其发生率与组织本身的神经分布密度呈正相关^[14]。PNI 在胰腺癌中发生率可高达 90% 以上^[7]，但在宫颈癌中发生率却相对较低，约 7.0%~35.1%^[1-6]，这可能与宫颈组织中神经分布较少有关。本研究中 157 例宫颈癌患者有 19 例发生 PNI，PNI 发生率为 12.1%，在上述发生率范围内，介于张国楠^[4]与龙颖^[2]报道的 9.2% 与 15.0% 之间。

PNI 虽然早于 19 世纪就被发现并报道，但其在宫颈癌中的研究却起步相对较迟，2003 年 Memarzadeh 等^[15]才首次报道了 PNI 在宫颈癌中的发生，之后国内外学者也相继展开相应的研究。国外学者 Cho 等^[1]研究显示宫颈癌 PNI 与深肌层浸润、宫旁浸润、淋巴结转移、淋巴脉管间隙浸润有关。Horn 等^[3]通过多因素生存分析发现 PNI 是影响宫颈癌患者总生存率的独立因素。本研究结果发现宫颈癌 PNI 的发生与患者年龄、肿瘤直径、临床分期、组织学类型、组织学分级及阴道切缘无关，而与淋巴结转移、脉管癌栓、宫旁浸润及深肌层浸润明显相关。结果说明，各种病理类型的宫颈癌患者，不论年龄、病情早晚、局部肿物大小，均有可能发生 PNI，一旦宫颈癌发生 PNI，就意味着更高机率出现宫旁和深肌层浸润以及淋巴结转移和脉管癌栓，而这些是目前公认影响宫颈癌预后的危险因素。因此，有理由认为 PNI 可以作为判断宫颈癌预后的一个新指标，妇科医师应就此开展更大样本的研究加以证实。

宫颈癌术后远处转移是妇科医师经常遇到的棘手问题，也是导致患者术后死亡的主要原因之一，目前临床上预防术后远处转移的主要方法是术后补充放化疗。国内学者龙颖等^[2]对 300 例早期宫颈癌患者的研究发现，PNI 阳性组的术后盆腔复发及远处转移率明显高于 PNI 阴性组，认为 PNI 应当成为判断患者术后补充放化疗的危险因素。本研究中 157 例宫颈癌患者术后共有 8 例出现远处转移，其中 PNI 阳性者有 3 例出现远处转移，转移率为 15.8% (3/19)，明显高于 PNI 阴性者 3.6% (5/138)。结果说明，如果宫颈癌发生 PNI，其术后远处转移的风险就明显上升，因此，对于临床上术后病理提示 PNI 的宫颈癌患者，应建议其补充术后放化疗，以降低术后远处转移风险，提高患者的生存率。

总之，我们的研究结果显示，宫颈癌存在 PNI 现象，其发生与多种高危病理因素及术后远处转移密切相关，可以作为术后补充放化疗的危险因素，并有望成为判断宫颈癌患者预后的一个新指标。

参考文献

- [1] Cho HC, Kim H, Cho H, et al. Prognostic significance of perineural invasion in cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2013, 32 (2): 228-233.
- [2] 龙颖, 姚德生, 韦有生. 嗜神经侵袭与早期宫颈癌临床病理特征及预后的关系 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22 (8): 712-717.
- [3] 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, 136 (10): 1557-1562.
- [4] 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.
- [5] 顾嘉敏, 袁琳, 程文俊, 等. 嗜神经侵袭对早期宫颈癌预后的临床意义 [J]. *南京医科大学学报*, 2017, 37 (5): 615-619.
- [6] Elshawi K S, Barber E, Illuzzi J, et al. The significance of perineural invasion in early-stage cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123 (3): 561-564.
- [7] 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.
- [8] Beard C J, Chen M H, 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.
- [9] Liang D, Shi S, Xu J, et al. New insights into Perineural invasion of pancreatic cancer: More than pian [J]. *Biochimica Biophysica Acta*, 2016, 1865 (2): 111-122.

- [10] Cozzi G, Rocco B M, Grasso A, et al. Perineural invasion as a predictor of extraprostatic extension of prostate cancer a systematic review and meta-analysis [J]. Scand J Urol, 2013, 47 (6): 443-448.
- [11] 夏芳, 薛秀华, 张萍. 神经周围浸润的发生机制及对早期宫颈癌的影响 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42 (11): 869-872.
- [12] 王昊, 蒋爱梅, 白洁. 癌症嗜神经侵袭研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32 (12): 2658-2660.
- [13] Yang X, Jing D, Shen Z, et al. Downregulation of P53 promotes in vitro perineural invasive activity of human salivary adenoid cystic carcinoma cells through epithelial-mesenchymal transition-like changes [J]. Oncol Rep, 2015, 33 (4): 1650-1656.
- [14] 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.
- [15] Memarzadeh S, Natarajan S, Dandade D P, 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.

• 临床研究 •

学龄前后患儿食物不耐受特异性 IgG 抗体检测分析

福建省福州儿童医院 (福州 350005) 张忠龙 吴汝香

【摘要】目的 探讨学龄前后患儿食物不耐受表现形式及阳性率分布特征, 为降低食物不耐受的发展提供科学喂养依据。**方法** 采用 ELISA 法对学龄前后 1 626 例消化道、皮肤疾病患儿进行常见的 14 种食物不耐受的特异性 IgG 抗体检测, 判断级别, 分析食物不耐受程度。**结果** 所有患儿 IgG 抗体阳性率为 88.0%。两种疾病患儿: 不耐受阳性率相近 (88.2%、86.9%); >3 岁患儿以鸡蛋检出阳性率最高, 分别为 77.8%、69.9%, 其次为牛奶, 分别为 61.9%、62.1%; ≤3 岁患儿, 以牛奶检出阳性率最高, 分别为 77.6%、76.2%, 其次为鸡蛋, 分别为 56.5%、46.3%。多种食物不耐受阳性率从高到低依次为 3 种及以上、2 种、1 种。牛奶和鸡蛋是引起中重度食物不耐受的主要食物, 也是同一病种多种食物不耐受的主要食物。**结论** 消化道、皮肤两种变应性疾病患儿与食物不耐受关系密切, 学龄前后食物不耐受表现形式不同, 这为减少食物不耐受疾病发生, 指导喂养提供了科学依据。

【关键词】 学龄前后; 患儿; 食物不耐受; IgG 抗体

【中图分类号】 R593.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2019)06-0019-04

Analysis of food intolerance-specific IgG antibodies in children before and after school age ZHANG Zhong-long, WU Ruxiang. Fuzhou Children's Hospital of Fujian Province, Fuzhou, Fujian 350005, China

【Abstract】Objective To investigate the distribution patterns and positive rate distribution of food intolerance in children before and after school age, and to provide scientific feeding basis for reducing the development of food intolerance. **Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect 14 kinds of common food intolerance-specific IgG antibodies in children with digestive tract and skin diseases before and after school age. The grades were analyzed and the degree of food intolerance was analyzed. **Results** Among the 1 626 children, the positive rate of 14 kinds of food intolerance-specific IgG antibodies was 88.0%. The positive rate of intolerance was similar in children with two diseases (88.2%, 86.9%). For children >3 years old, the positive rate of egg detection was the highest in 77.8% and 69.9%, respectively. Followed by milk, which were 61.9% and 62.1%. For children ≤3 years old, the highest positive rate was detected in milk, which were 77.6% and 76.2%, followed by eggs, which were 56.5% and 46.3%, respectively. The positive rates of various food intolerances were three or more, two, and one from high to low. Milk and eggs were the main foods that cause moderate to severe food intolerance, and were the main foods that were intolerant to multiple foods of the same disease. **Conclusion** Children with digestive tract and skin allergic diseases are closely related to food intolerance. The pattern of food intolerance before and after school age is different, which provides a scientific basis for reducing the occurrence of food intolerance and guiding feeding.

【Key words】 before and after school age; children; food intolerance; IgG antibodies

食物不耐受是人体免疫系统对进入体内的某些食物产生的过度保护性免疫反应, 可引起全身各系

统的慢性症状。欧美国家较早关注, 并对食物不耐受特异性 IgG 抗体进行检测。近十几年来, 我国也