

文章编号 1006-8147(2015)03-0233-03

论著

前列腺穿刺标本中神经周围侵犯对根治术后患者预后的影响

李慧, 姜行康, 齐士勇, 杨宇明, 王超, 陈晓博, 张晓会, 徐勇

(天津医科大学第二医院泌尿外科, 天津市泌尿外科研究所, 天津 300211)

摘要 目的:探讨前列腺穿刺活检标本中神经周围侵犯(PNI)对根治性前列腺切除术患者预后的影响。方法:回顾性分析经耻骨后根治性前列腺切除术或腹腔镜根治性前列腺切除术的160例局限性前列腺癌患者的临床资料,所有患者术前均进行前列腺穿刺活检并进行常规石蜡切片后行苏木精-伊红染色,以肿瘤细胞浸润神经束或神经束膜判定为PNI阳性。分析标本中PNI与前列腺癌临床病理特征以及根治性前列腺切除术预后的关系。结果:160例前列腺癌患者中PNI阳性27例(16.9%)。PNI与前列腺穿刺活检 Gleason 评分、前列腺癌临床分期、手术切缘阳性有关($P<0.05$)。PNI 阳性组患者在根治性前列腺切除术后无生化复发生存期为(75.79±6.38)个月,明显短于PNI 阴性组的(88.46±2.41)个月($P<0.05$)。PNI 阳性组患者的总生存期为(84.32±2.96)月,而非PNI 组总生存期为(94.50±2.38)个月($P<0.05$)。结论:前列腺穿刺标本中PNI 可作为判断前列腺癌患者根治性前列腺切除术后不良预后的指标。

关键词 前列腺癌;前列腺穿刺活检;神经周围侵犯;根治性前列腺切除术;预后

中图分类号 R737.25

文献标志码 A

Perineural invasion in prostate biopsy specimen affecting the prognosis of patients with radical prostatectomy

LI Hui, JIANG Xing-kang, QI Shi-yong, YANG Yu-ming, WANG Chao, CHEN Xiao-bo, ZHANG Xiao-hui, XU Yong

(Department of Urology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Urology, Tianjin 300211, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between perineural invasion (PNI) in prostate biopsy and radical prostatectomy outcomes. **Methods:** One hundred and sixty patients undergoing radical prostatectomy were analyzed retrospectively. Paraffin sections of the specimens from all patients who underwent prostate biopsy were stained with HE. PNI-positive was defined as infiltration of carcinoma cell into the perineurium or neural fascia. The association of PNI with clinicopathologic features of prostate cancer and radical prostatectomy outcomes were analyzed. **Results:** PNI was positive in 16.9%(27/160) of the patients. The prostate biopsy Gleason score, clinical staging of prostate cancer, surgical margin were significantly associated with PNI ($P<0.05$). The biochemical-recurrence-free survival time of PNI-positive patients after radical prostatectomy was shorter than that of the PNI-negative patients [(75.79±6.38) months *vs* (88.46±2.41) months, $P<0.05$]. Furthermore, the overall survival time of PNI-positive patients was shorter than that of the PNI-negative [(84.32±2.96) months *vs* (94.50±2.38) months, $P<0.05$]. **Conclusion:** PNI in prostate biopsy can be used as one of the indicators to predict adverse prostatectomy outcomes.

Key words prostate cancer; prostate biopsy; perineural invasion; radical prostatectomy ; prognosis

随着前列腺癌的发病率逐年攀升,前列腺癌的诊断与治疗技术也得到了长足的发展。前列腺穿刺活检和根治性前列腺切除术是目前公认的前列腺癌诊断与治疗的金标准,然而治愈性治疗后复发的诊治始终是人们关注与研究的热点。目前,为大家熟知的根治性前列腺切除术后生化复发与疾病进展的预后指标包括前列腺穿刺活检组织 Gleason 评分、术前血清 PSA 水平及临床分期。研究表明,神经周围侵犯(perineural invasion, PNI)在多种肿瘤的发

展进程中,特别是在淋巴结阴性的患者具有重要作用^[1-2]。肿瘤神经周围侵犯是指肿瘤侵犯局部邻近的神经;肿瘤细胞包绕神经纤维或进入神经束膜内沿其扩展的局部浸润转移的现象。本文通过回顾性研究,旨在分析前列腺穿刺活检标本中 PNI 与前列腺癌临床病理特征的关系及其对根治性前列腺切除术后患者预后的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象 病例入选标准:(1)术前均进行标准的 B 超引导下的经直肠前列腺穿刺活检(扩展穿刺策略,10~14 针)^[3];(2)耻骨后根治性前列腺切除术或腹腔镜根治性前列腺切除术确诊为前列腺癌;(3)术前均未进行内分泌治疗、新辅助化疗、放疗;

基金项目 天津市应用基础及前沿技术研究的计划资金资助(12JCYB-JC31400)

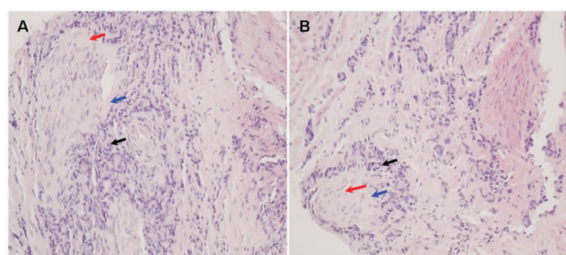
作者简介 李慧(1985-),男,硕士在读,研究方向:泌尿外科;通信作者:徐勇,E-mail: xuyong8816@sina.com。

(4)排除伴有神经系统病变者;(5)有完整随访资料者。按上述标准收集 2005 年 1 月-2013 年 6 月天津医科大学第二医院泌尿外科收治的 160 例前列腺癌患者。

1.2 随访 本研究采用门诊复诊、病历查询及电话随访等方式。主要随访内容包括患者在根治性手术后,第 1 年内每 3 个月复查 PSA 情况,第 2 年每 6 个月复查 PSA 情况及 2 年之后每年 1 次复查 PSA 的情况。了解术后肿瘤是否生化复发、复发时间及生存状况,随访截止时间为 2014 年 3 月。PNI 组 27 例患者中获得随访 26 例,失访 1 例;非 PNI 组 133 例患者中获得随访 129 例,失访 4 例。

生化复发定义:根治性前列腺切除术后连续 2 次血清 PSA>0.2 ng/mL。肿瘤无生化复发生存期定义:自根治性前列腺切除术的日期到生化复发的日期。总生存期:自根治性前列腺切除术的日期到由于任何原因死亡日期或最后一次随访的日期,幸存者的随访时间则截止到最后一次随访的日期。

1.3 病理诊断 前列腺穿刺活检标本常规石蜡切片后,HE 染色,光镜下观察染色情况,如发现前列腺癌细胞进入神经鞘膜或神经束膜,则诊断为 PNI 阳性(图 1)。虽然部分患者在其他单位行前列腺穿刺活检诊断为前列腺癌,但是所有前列腺穿刺标本均在手术前,由我院泌尿外科病理学专家独立进行评估。前列腺癌的临床分期采用美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)2002 TNM 分期系统,肿瘤分级采用 Gleason 评分系统。



红箭示神经束,黑箭示肿瘤细胞,蓝箭示神经束膜

图 1 前列腺穿刺活检标本中神经周围侵犯(HE ×200)

Fig 1 Perineural invasion in the specimens of prostate biopsy (HE ×200)

1.4 统计学方法 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验;生存曲线的绘制采用 Kaplan-Meier 法;并用 Log-rank 检验比较生存曲线的差别;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PNI 与前列腺癌临床病理特征的关系 160 例前列腺癌患者中术前前列腺穿刺标本存在 PNI 者

27 例(16.9%)。PNI 阳性与前列腺穿刺活检 Gleason 评分、前列腺癌临床分期、手术切缘阳性有关($P<0.05$),而与术前血清 PSA、精囊侵犯、淋巴结转移无关(表 1)。

表 1 160 例前列腺癌患者的临床病理特征与 PNI 之间的关系(例)

Tab 1 The relationship of PNI and clinicopathological features of 160 patients with prostate cancer(cases)

临床病理资料	例数	PNI 阳性 (27 例)	PNI 阴性 (133 例)	χ^2	P
术前血清 PSA/(ng/mL)				4.61	0.100
<4	5	1	4		
4~10	66	16	50		
>10	89	10	79		
Gleason 评分				13.43	0.001
<7	75	4	71		
7	36	10	26		
>7	49	13	36		
淋巴结转移	22			1.97	0.161
无		21	117		
有		6	16		
精囊侵犯	28			3.31	0.069
无		19	113		
有		8	20		
手术切缘	17			4.60	0.032
阴性		21	122		
阳性		6	11		
病理分期				18.96	<0.001
T1	84	4	80		
T2	40	11	29		
T3	36	12	24		
生化复发	30			4.53	0.033
无		18	112		
有		9	21		

2.2 PNI 与前列腺癌患者预后的关系 前列腺穿刺标本中 PNI 的存在对于根治性前列腺切除术后的生化复发的影响具有统计学意义($\chi^2=4.53, P=0.033$)。PNI 阳性组无复发生存期为(75.79±6.38)个月(95%CI:63.29~88.28),而 PNI 阴性组无复发生存期为(88.46±2.41)个月(95%CI:83.72~93.19),Log-rank 时序检验显示两组间差异有统计学意义, $\chi^2=3.898, P=0.048$ (图 2)。PNI 阳性组总生存期为(84.32±2.96)个月(95%CI:78.52~90.12),而 PNI 阴性组生存期为(94.50±2.38)个月(95%CI:89.84~99.15),Log-rank 时序检验显示两组间差异有统计学意义, $\chi^2=4.67, P=0.031$ (图 3),提示 PNI 与根治性前列腺切除术后患者的总生存率相关。

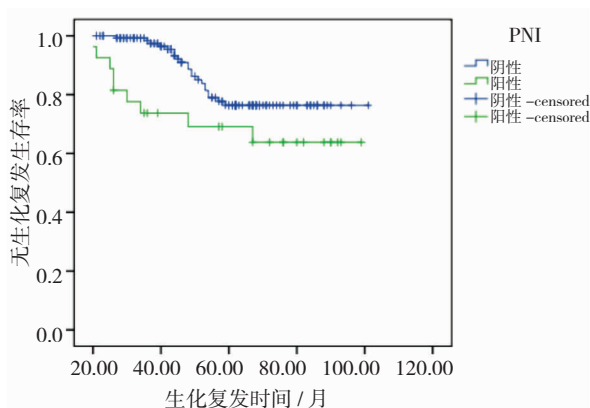


图2 PNI 阳性与阴性患者无生化复发生存曲线的比较

Fig 2 Compare biochemical-recurrence-free survival curve of PNI positive patients to PNI negative patients

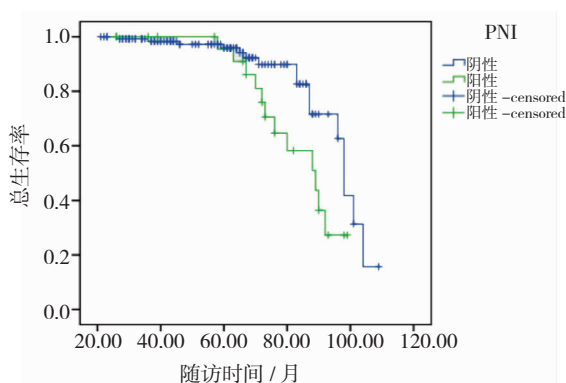


图3 PNI 阳性与阴性患者生存曲线的比较

Fig 3 Compare overall survival curve of PNI positive patients to PNI negative patients

3 讨论

根治性前列腺切除术是局限性前列腺癌治疗的金标准。然而,仍有 19%~40%的该类患者在根治术后会出现复发^[4]。因此,对于确定能够预测根治性前列腺切除术后前列腺癌复发风险的指标具有重要意义。肿瘤的主要转移途径是血液转移、淋巴转移及直接侵犯,而 PNI 是除此之外的另一种扩散方式^[2]。Hassan 等^[5]认为,PNI 与肿瘤的不良预后有关可能是因为神经周围间隙提供了一个转移扩散的空间。此外,Gustavo 等^[6]发现肿瘤细胞可通过与邻近的神经或神经节相互作用从而促进肿瘤的进展与转移过程。Ayala 和 Fromont 等^[7-8]的研究也进一步证实了邻近的神经组织通过给肿瘤细胞提供生长的优势环境,从而促进肿瘤细胞在神经周围间隙中大量扩增。

研究表明,50%前列腺癌包膜浸润完全是因为癌细胞通过周围神经扩散^[9]。Bastacky 等^[10]也证实了前列腺穿刺活检标本中存在 PNI 是前列腺包膜浸润的标志,其特异性高达 96%。此外,PNI 与前列腺

癌的临床病理特征显著相关^[11]。本组研究同样发现 PNI 与前列腺穿刺活检 Gleason 评分、前列腺癌临床分期、手术切缘情况密切相关。然而,对于前列腺穿刺活检中 PNI 是否能提示前列腺癌根治术的预后则众说纷纭,O'Malley 等^[12]的研究发现穿刺标本中 PNI 与长期无瘤生存无相关,Nelson 等^[13]的研究也显示前列腺穿刺活检中 PNI 与临床无复发生存率及肿瘤相关死亡无关,而更多的研究则提示 PNI 是前列腺癌预后的独立预测指标^[14-16]。笔者的研究同样证实了前列腺穿刺活检标本中存在 PNI 与根治性前列腺切除术后肿瘤无生化复发生存及总生存率显著相关,提示预后不良。

目前研究发现,PNI 可作为前列腺根治性切除术是否保留神经的一项重要的预测因素。Holmes 等^[17]发现前列腺穿刺活检中 PNI 阳性时,切除一侧或双侧神经血管束能够显著提高术后无疾病生存期。此外,D'Amico 等^[14]研究也证实了 PNI 阳性患者切除同侧的神经血管束,能够降低切缘阳性率并且显著改善预后。然而,PNI 阳性的患者接受外放射治疗并不能改善预后^[18]。因此,建议在今后的研究及临床工作中对前列腺穿刺标本中 PNI 情况进行常规的监测及报告;此外,多中心大规模的、高质量的前瞻性研究应进一步评价前列腺穿刺标本 PNI 的临床病理意义。

总之,本研究显示:前列腺穿刺标本 PNI 情况与肿瘤的 Gleason 评分、临床分期、手术切缘阳性密切相关,而且 PNI 的存在能够预测疾病的进展和肿瘤的不良预后。因此,对于前列腺穿刺标本中 PNI 的诊断应该广泛应用于临床病理诊断。

参考文献:

- [1] 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
- [2] Park E, Ha H K, Chung M K. Prediction of prognosis after radical cystectomy for pathologic node-negative bladder cancer[J]. Int Urol Nephrol, 2011,43(4):1059
- [3] Jiang X K, Zhu S M, Feng G W, et al. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Urol, 2013,63(6):1031
- [4] Ward J F, Blute M L, Slezak J, et al. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy[J]. J Urol, 2003,170(5):1872
- [5] 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
- [6] Ayala G E, Wheeler T M, Shine H D, et al. In vitro dorsal root

(下转第 251 页)

步研究。

综上所述,在T2DM患者中,MS组分与血清 γ -GGT水平密切相关,BMI、TG、FIns、SUA是血清 γ -GGT升高的独立危险因素。因此在临床工作中,对于T2DM患者,除了积极控制血糖,需要关注血清 γ -GGT水平的变化,以早期发现患者的代谢异常,防止多种代谢紊乱加重糖尿病慢性并发症的发生发展。

参考文献:

- [1] Liu C F, Zhou W N, Fang N Y. Gamma-glutamyltransferase levels and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Int J Clin Pract*, 2012,66(7):692
- [2] Onat A, Can G, Ornek E, et al. Serum γ -glutamyltransferase:Independent predictor of risk of diabetes,hypertension,metabolic syndrome,and coronary disease[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012,20(4): 842
- [3] World Health Organization:Definition.Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications:report of a WHO consultation[Z],1999
- [4] Hwang A C, Lin Y C, Liu P T, et al. Synergistic effect of gamma glutamyltransferase and obesity on metabolic syndrome, independent of hepatic steatosis[J]. *Ann Epidemiol*, 2012, 22(12):876
- [5] Yousefzadeh G, Shokoohi M, Yeganeh M, et al. Role of gamma-glutamyl transferase (GGT) in diagnosis of impaired glucose tolerance and metabolic syndrome: a prospective cohort research from the Kerman Coronary Artery Disease Risk Study (KERCADRS)[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012,6(4):190
- [6] Kang Y H, Min H K, Son S M, et al. The association of serum gamma glutamyltransferase with components of the metabolic syndrome in the Korean adults[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007,77(2):306
- [7] Gallagher E J, Leroith D, Karnieli E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome[J]. *Mt Sinai J Med*, 2010,77(5):511
- [8] Bonnet F, Ducluzeau P H, Gastaldelli A A, et al. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women [J]. *Diabetes*, 2011,60(6):1660
- [9] Gohel M G, Chacko A N. Serum GGT activity and hsCRP level in patients with type 2 diabetes mellitus with good and poor glycemic control: An evidence linking oxidative stress, inflammation and glycemic control[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2013,12(1):56
- [10] Hotamisligil G S. Inflammatory pathways and insulin action[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003,27(S3):53
- [11] Mason J E, Starke R D, Van Kirk J E. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker[J]. *Prev Cardiol*, 2010,13(1):36
(2014-10-24 收稿)

(上接第 235 页)

- ganglia and human prostate cell line interaction: redefining perineural invasion in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2001,49(3):213
- [7] Ayala G E, Dai H, Ittmann M, et al. Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2004,64(17):6082
 - [8] Fromont G, Godet J, Pires C, et al. Biological significance of perineural invasion (PNI) in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2012,72(5): 542
 - [9] Villers A, McNeal J E, Redwine E A, et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma[J]. *J Urol*, 1989,142(3):763
 - [10] Bastacky S I, Walsh P C, Epstein J I, et al. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate[J]. *Am J Surg Pathol*, 1993,17(4):336
 - [11] DeLancey J O, Wood D P Jr, He C, et al. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy[J]. *Urology*, 2013,81(2):354
 - [12] O'malley K J, Pound C R, Walsh P C, et al. Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy[J]. *Urology*, 2002,59(1):85
 - [13] Nelson C P, Dunn R L, Wei J T, et al. Contemporary preoperative parameters predict cancer-free survival after radical prostatectomy: a tool to facilitate treatment decisions [J]. *Urol Oncol*, 2003,21(3): 213
 - [14] D'Amico A V, Wu Y, Chen M H, et al. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer [J]. *J Urol*, 2001, 165(1):126
 - [15] Quinn D I, Henshall S M, Brenner P C, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion[J]. *Cancer*, 2003,97(8):1884
 - [16] Sebo T J, Cheville J C, Riehle D L, et al. Perineural invasion and MIB-1 positivity in addition to Gleason score are significant preoperative predictors of progression after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(4): 431
 - [17] Holmes G F, Walsh P C, Pound C R, et al. Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy[J]. *Urology*, 1999,53(4):752
 - [18] Feng F Y, Qian Y, Stenmark M H, et al. Perineural invasion predicts increased recurrence, metastasis, and death from prostate cancer following treatment with dose-escalated radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4):361
(2014-10-31 收稿)