

• 论 著 •

腹腔镜手术联合新辅助化疗对宫颈癌患者三项血清标志物的影响

高 立, 刘 妍

(陕西省宝鸡市妇幼保健院妇科 721000)

摘要:目的 观察腹腔镜手术联合新辅助化疗对宫颈癌患者血清糖类抗原(CA125)、癌胚抗原(CEA)和鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)的影响。方法 选择2013年1月至2016年6月在该院进行诊治的宫颈癌患者92例,根据治疗方法的不同,将新辅助化疗后行腹腔镜宫颈癌根治术的患者46例作为观察组,直接进行手术的46例患者作为对照组。对比不同临床分期宫颈癌患者血清肿瘤标志物阳性率及手术相关因素,比较两组患者手术前后CA125、CEA及SCC-Ag水平。结果 治疗前不同临床分期宫颈癌患者血清CA125、CEA和SCC-A水平,Ⅰ期患者的阳性率明显低于Ⅱ期患者,两组患者在盆腔淋巴结转移、淋巴脉管间隙浸润、宫颈间质浸润深度、手术时间及宫颈阴道旁组织宽度等比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前后对比,两组患者的CA125、CEA和SCC-Ag水平均明显降低,治疗后观察组患者的CA125、CEA和SCC-Ag水平下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 腹腔镜手术联合新辅助化疗治疗宫颈癌可明显降低患者的CA125、CEA和SCC-Ag水平。具有广泛的临床应用前景。

关键词:腹腔镜手术联合新辅助化疗; 宫颈癌; 血清肿瘤标志物

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.030 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)19-2897-04

Effect of laparoscopic surgery combined with neoadjuvant chemotherapy
on the three serum markers in patients with cervical cancer

GAO Li, LIU Yan

(Department of Gynecology, Baoji Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China)

Abstract: Objective To observe the effect of laparoscopic surgery combined with neoadjuvant chemotherapy on serum carbohydrate antigen 125(CA125), carcinoembryonic antigen (CEA) and squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) in the patients with cervical cancer. **Methods** Ninety-two patients with cervical cancer diagnosed and treated in the hospital from January 2013 to June 2016 were selected and divided into the two groups according to the different treatment methods. Forty-six cases of laparoscopic cervical cancer radical operation after neoadjuvant chemotherapy served as the observation group. Forty-six cases directly conducting operation served as the control group. The levels of serum CA125, CEA and SCC-Ag before and after operation were compared between the two groups. **Results** In the levels of serum CA125, CEA and SCC-Ag before treatment, their positive rate in the patients with stage I was significantly lower than that in the patients with stage II. The pelvic lymph node metastasis, lymphatic vessel interstitial infiltration, cervical interstitial infiltration depth, operation time and cervical paracolpium tissue width had statistical difference between the two groups ($P < 0.05$); the levels of CA125, CEA and SCC-Ag after treatment in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment, but the decrease of CA125, CEA and SCC-Ag level after treatment in the observation group was more significant, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Laparoscopic surgery combined with neoadjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer can significantly reduce the levels of CA125, CEA and SCC-Ag and has extensively clinical application prospects.

Key words: laparoscopic surgery combined with neoadjuvant chemotherapy; cervical cancer; serum tumor markers

宫颈癌是妇科临床常见的恶性肿瘤之一。近年来,宫颈癌发病率呈现上升和低龄化趋势,其发病率和病死率均较高,在所有恶性肿瘤中排行第7位^[1]。宫颈癌高危子宫颈癌预后极差,肿瘤直径 ≥ 4 cm的早期宫颈癌一般狭义上诊断为局部晚期子宫颈癌(LACC)。LACC预后极差,临床上对此类宫颈癌通常直接行手术根治、根治性放化疗或新辅助化疗后手术根治^[2]。LACC患者病情不乐观,容易发生淋巴转移或远处转移,治愈率低,预后较差,且与盆腔器官复发关系密切^[3]。随着医疗技术的进步,腹腔镜设备技术,尤其是机器人腹腔镜的发

展及医生操作腹腔镜技术的进步,腹腔镜微创手术逐渐得到了人们的认可和接受。目前,腹腔镜盆腔淋巴结清扫术、广泛子宫切除术(TLRH)已成为治疗宫颈肿瘤的重要手段;但LACC仍认为是TLRH的相对禁忌证,新辅助化疗(NACT)为LACC患者创造了手术机会。国外学者也进行过新辅助化疗后行TLRH成功治疗LACC的报道^[4]。本研究旨在观察腹腔镜手术联合新辅助化疗对宫颈癌患者血清肿瘤标志物血清糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)及鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)的影响,为临床提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2016 年 6 月本院妇科诊治的宫颈癌患者 92 例作为观察对象,根据患者治疗方法的不同均分为观察组和对照组,每组各 46 例。观察组患者年龄 34~55 岁,平均(46.16±8.32)岁;病理分型:鳞癌 41 例,腺癌 5 例;病理分级:1 级 16 例,2 级 18 例,3 级 12 例。对照组患者年龄 33~56 岁,平均(47.98±7.89)岁;病理分型:鳞癌 39 例,腺癌 7 例;病理分级:1 级 11 例,2 级 24 例,3 级 11 例。两组患者根据 2000 年 FIGO 分期标准^[5],临床分期:Ⅰ期 35 例,Ⅱ期 57 例。两组患者均无心、肝、肾功能异常。本研究得到患者同意,经院伦理委员会核准。两组患者的年龄、病理分型、病理分级及临床分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 依据患者实际情况的不同,对照组患者直接进行腹腔镜手术治疗,观察组患者新辅助化疗治疗后进行腹腔镜手术。新辅助化疗前常规检查:生化检查、血常规检查、肝肾功能检查、X 线胸片检查及心电图等,以确定患者心、肝、肾功能及各项化学指标均正常,患者身体情况均允许化疗治疗。化疗方案采用卡铂+紫杉醇静脉给药,同时给予药物辅助以控制和减轻化疗的不良反应(利尿、静脉水化及止吐等)。卡铂用量参照肝清除率按照 AUC 指数计算,紫杉醇剂量按体表面积计算(135~175 kg/m²)。3~4 周评价化疗效果,以决定继续化疗或直接进行手术。手术治疗:两组患者均由同一医生进行腹腔镜广泛全子宫切除+腹主动脉淋巴结清扫+盆腔淋巴结清扫术治疗,依据患者年龄或实际情况选择是否保留卵巢。术后根据病理检查结果(是否转移或宫旁浸润)选择进行术后辅助化疗或放疗。

1.3 标本采集 治疗前:两组宫颈癌患者均于确诊后第 2 天清晨空腹静脉采血。治疗后:治疗结束后清晨空腹静脉采血。每次每例患者静脉采血 9 mL,分为 3 份,凝固后采用医用离心机以 3 000 r/min 速度离心 5 min,分离并检测患者血清标本。采用罗氏公司 E601 型全自动电化学发光法免疫分析仪进行检测,试剂盒和仪器购自同一厂家,严格按照仪器说明书操作规程进行操作。分别对两组患者的血清 CA125、CEA 和 SCC-Ag 进行检测。正常参考值:CA125<35 ng/mL,CEA<5 ng/mL,SCC-Ag<1.5 ng/mL,超过以上阈值为阳性。

1.4 疗效评价 由专人于化疗结束后 3~4 周进行妇科检查,结合 B 超、MRI 及术后标本检测进行评估,评估参照世界卫生组织相关疗效判定标准进行^[6]:完全缓解(无新病灶发生,B 超下肿瘤肉眼消失);部分缓解(无新发病灶且肿瘤体积缩小>50%),肿瘤稳定(肿瘤体积缩小<50%),肿瘤无进展(肿瘤体积无变化或发生新病灶)。

1.5 观察指标 手术相关因素、病理因素、CA125、CEA 及 SCC-Ag 水平。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行分析,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,等级资料比较使用秩和检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的手术相关因素比较 两组患者在手术时间、宫颈阴道旁组织宽度比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而术中出血量、阴道长度、拔除尿管时间及肛门排气时间等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组宫颈癌患者的手术相关因素比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	术中出血量 (mL)	手术时间 (min)	肛门排气时间 (h)	阴道长度 (cm)	宫颈阴道旁 组织宽度(cm)	拔除尿管 时间(d)
观察组	46	162.63±81.35	235.78±37.56	37.46±10.68	3.05±0.28	3.16±0.31	14.58±3.69
对照组	46	159.21±81.33	256.12±27.91	35.43±5.13	3.02±0.34	2.91±0.29	15.14±5.21
<i>t</i>		0.202	2.948	1.154	0.462	3.994	0.595
<i>P</i>		0.841	0.004	0.251	0.645	0.001	0.553

2.2 治疗前不同临床分期宫颈癌患者血清肿瘤标志物阳性率比较 治疗前不同临床分期宫颈癌患者血清 CA125、CEA 和 SCC-A 对比,Ⅰ期患者的阳性率明显低于Ⅱ期,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者术后中高危病理因素发生情况比较 对照组两组患者在盆腔淋巴结转移、淋巴脉管间隙浸润和宫颈间质浸润深度等比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 CA125、CEA 和 SCC-Ag 水平比较 治疗前两组患者的 CA125、CEA 和 SCC-Ag 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者的 CA125、CEA 和 SCC-Ag 水平均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后对比,观察组患者的 CA125、CEA 和 SCC-Ag 水平下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者随访情况比较 平均随访时间 18 个月,观察组随访时间 3~33 个月,失访 3 例;对照组随访时间 4~34 个月,失访 5 例;观察组 1 年无肿瘤生存 41 例,对照组 1 年无肿瘤生存 36 例,两组患者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 治疗前不同临床分期宫颈癌患者肿瘤标志物阳性率比较 $[n(\%)]$

分期	<i>n</i>	CEA	SCC-Ag	CA125
Ⅰ	35	2(5.71)	6(17.14)	1(2.86)
Ⅱ	57	20(35.09)	32(56.14)	11(19.30)
χ^2		10.283	9.220	5.168
<i>P</i>		0.001	0.002	0.023

表 3 两组宫颈癌患者术后中高危病理因素发生情况比较[n(%)]

组别	n	淋巴管间隙浸润		盆腔淋巴结转移		宫旁浸润		宫颈间质浸润深度	
		阴性	阳性	未转移	转移	阴性	阳性	<1/2	≥1/2
观察组	46	37(80.43)	9(19.56)	35(76.09)	11(23.91)	46(100.00)	0(0.00)	25(54.35)	21(45.65)
对照组	46	25(54.35)	21(45.62)	21(45.65)	25(54.35)	44(95.65)	2(4.35)	10(21.74)	36(78.26)
χ ²		7.123		8.944		2.044		10.376	
P		0.008		0.003		0.153		0.001	

表 4 两组患者治疗前后 CA125、CEA 和 SCC-Ag 水平比较(̄x±s,ng/mL)

组别	n	CA125		t	P	CEA		t	P	SCC-Ag		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	46	67.56±28.16	21.28±16.87	9.562	0.000	36.74±26.78	12.69±5.42	5.970	0.000	3.66±1.36	1.41±0.38	10.807	0.000
对照组	46	66.89±27.68	28.58±17.64	7.916	0.000	35.93±25.96	18.86±5.62	4.359	0.000	3.72±1.38	1.87±0.39	8.750	0.000
t		0.115	2.028			0.147	5.360			0.210	5.730		
P		0.909	0.045			0.883	0.000			0.834	0.000		

3 讨 论

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,其具有较高的发病率与病死率,原位癌高发年龄为 30~35 岁,浸润癌为 45~55 岁,早发现、早诊断及治疗是防治宫颈癌的关键^[7]。广泛全子宫切除加腹主动脉及盆腔淋巴结清扫术是宫颈癌治疗的首选方式,术后是否放疗取决于病理检查结果。LACC 如发生宫旁浸润或宫旁炎症反应均可给手术带来一定困难,且淋巴结转移、远处转移率与肿瘤大小关系密切,单纯进行手术治疗临床疗效较差,且复发率高^[8]。

NACT 治疗可明显缩小肿瘤的体积,提高肿瘤的完整切除率,降低手术损伤,且可一定程度消除肿瘤周围的亚临床病灶。化疗后肿瘤细胞的活力明显降低,降低了肿瘤的转移及复发率,提高了手术切除率^[9]。此外,NACT 通过缩小肿瘤体积及降低肿瘤的临床分期,可为原来无法手术治疗的患者创造手术机会^[10]。本研究结果显示,经过 NACT 后,在手术相关因素方面,观察组在手术时间、切除宫颈阴道旁组织宽度、盆腔淋巴结转移、淋巴管间隙浸润和宫颈间质浸润深度方面观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤标志物在肿瘤的发生和发展过程中均会有变化,如 CA125、CEA 及 SCC-Ag 等均会出现不同程度的升高,其在恶性肿瘤的临床诊断、治疗后疗效评估及预后判断中具有重要的参考价值^[11-12]。且肿瘤标志物在临床上具有检查方便、灵敏度高、结果稳定可信等特点,是临床诊断与治疗中的常用手段。CEA 作为一种非特异度的肿瘤标志物,当肿瘤基因调控障碍,其分泌就会增加,它是由胚细胞有关基因调控,可用于乳腺癌、肺癌及直肠癌的诊断^[13]。CA125 主要在子宫内膜、输卵管及胸腹膜等组织表达,本研究中的 SCC-Ag 是宫颈鳞状上皮细胞分离出来的一种具有良好特异度的肿瘤标志物。庄晴晴等^[14]研究表明,宫颈癌患者的血清 CA125、CEA 和 SCC-Ag 水平会明显升高。本研究结果显示,不同临床分期宫颈癌患者血清 CA125、CEA 和 SCC-Ag 阳性率对比,I 期患者的阳性率明显低于 II 期宫颈癌患者,与狄文等^[15]报道一致。经过治疗后,宫颈癌患者血清

CA125、CEA 和 SCC-A 等肿瘤标志物水平明显降低,采用新辅助化疗后疗效明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。宫颈癌患者血清肿瘤标志物可作为临床诊断的依据,术后对其检测可对治疗效果进行判定,为宫颈癌的复发和预后判定提供可靠依据。

综上所述,宫颈癌患者血清标志物 CA125、CEA 和 SCC-Ag 可用于宫颈癌患者的疗效判定。腹腔镜手术联合 NACT 可明显降低患者血清中 A125、CEA 和 SCC-Ag 水平,可有效提高患者的治疗效果和改善患者的不良预后。

参考文献

[1] 边策,姚奎,赵际童,等.晚期卵巢癌患者对新辅助化疗的反应及预后差异分析[J].实用妇产科杂志,2015,31(12):942-947.

[2] Buda A,Lissoni AA,Floriani I,et al. Long-Term Clinical Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy in Women With Locally Advanced Cervical Cancer: Validity of Pathological Response as Surrogate Endpoint of Survival[J]. Int J Gynecol Cancer,2015,25(8):1468-1475.

[3] 汪军坚,王春兰,张婉平,等.腹腔镜手术治疗宫颈癌患者术后生活质量分析[J].中国内镜杂志,2016,22(6):31-34.

[4] Wu TY,Zhang W,Yang GL,et al. HMGB1 overexpression as a prognostic factor for survival in cancer:a meta-analysis and systematic review[J]. Oncotarget,2016,7(31):50417-50427.

[5] 王红霞,刘珊珊,丁晓萍,等.局部晚期宫颈癌新辅助超选子宫动脉化疗栓塞后的疗效研究[J].中国妇产科临床杂志,2016,17(5):433-435.

[6] 王海燕,孟玮,刘志强,等.新辅助化疗对宫颈鳞癌 maspin 表达及肿瘤微淋巴管生成影响[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(2):98-103.

(下转第 2903 页)

润深度、UICC 分期、淋巴结转移及远处转移、M 分期、脉管浸润不会造成其表达的上调,差异无统计学意义($P>0.05$)。因而在对胃癌患者的预后判断中得出,HGC-1 表达中阳性与阴性的预后判断,阳性患者较阴性预后良好,阳性患者生存概率较高,差异有统计学意义($P<0.05$);表明对胃癌患者的预后产生影响的独立因素为 HGC-1。因此,在临床胃癌分化上 HGC-1 可能成为重要的标志,为临床胃癌组织分化鉴定提供参考的作用。

参考文献

[1] 张珑涓,李斌,谢至,等. Annexin A1 在胃癌中的表达及其与胃癌预后的关系[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2011,32(2):237-241.

[2] 陈义钢,柳珂,朱荣,等. MIM 与 VEGF 在胃癌中的表达及其预后意义的研究[J]. 中国现代医学杂志,2011,21(14):1615-1619.

[3] 杨健,胡宏波,贾安平,等. FHIT 基因在胃癌中的甲基化表达及其与胃癌临床病理特征的关系[J]. 海南医学, 2011,22(10):41-43.

[4] 雷科锋,刘炳亚,张晓青,等. 胃癌相关激肽释放酶的筛选及其临床意义[J]. 外科理论与实践,2011,16(4):374-379.

[5] 叶建新,郑炜,赵新泰. PRR11 在胃癌中的表达及其与预

后的关系[J]. 中国细胞生物学学报,2014,36(2):200-204.

[6] 陈昊,沈艳莹,刘佳骅,等. FGFR4 蛋白表达与胃癌临床病理特征和预后的关系[J]. 胃肠病学,2014,19(6):345-349.

[7] 刘雷,陈国昌,宋振云,等. 胃癌中 Cdk2 和 p21 的表达及其与临床病理和预后的关系[J]. 江苏医药,2014,40(17):2045-2047.

[8] 张世斌. 胃癌组织中皮层肌动蛋白的表达及其对预后的影响[J]. 中国普通外科杂志,2013,22(10):1348-1351.

[9] 李强,党诚学. PPAR γ mRNA 在胃癌组织中的表达及其与胃癌预后的关系[J]. 实用癌症杂志,2012,27(1):18-20.

[10] 黄宝俊,赵雨杰,徐惠绵,等. KAI 1 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志,2012,21(4):466-470.

[11] 陈佳慧,肖江卫,任明扬,等. Gastrokine 1 在胃癌组织中的表达及其与胃癌临床病理特征的关系[J]. 中国普外基础与临床杂志,2012,19(10):1089-1093.

[12] 雷科锋,刘炳亚,张晓青,等. Hepsin 在胃癌中表达下调并提示预后不良[J]. 胃肠病学,2012,17(10):592-596.

(收稿日期:2017-03-01 修回日期:2017-05-10)

(上接第 2899 页)

[7] Xu W, Yu S, Xin J, et al. Relationship of 18F-FDG PET/CT metabolic, clinical and pathological characteristics of primary squamous cell carcinoma of the cervix[J]. J Investig Med, 2016,64(8):1246-1251.

[8] Lapresa M, Parma G, Portuesi R, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2015,15(10):1171-1181.

[9] 张昕蕾,张军,蔡有芹,等. 腹腔镜手术治疗 108 例宫颈癌的临床分析[J]. 中国微创外科杂志,2016,16(11):980-982.

[10] 葛瑜,张林,徐敬云. 血清 TSGF、CA125、CA19-9 联合 SCC 检测在老年宫颈癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志,2016,36(21):5358-5360.

[11] 刘少晓,程晓燕,郑红枫,等. 紫杉醇联合顺铂新辅助治疗

局部晚期宫颈癌的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(6):432-434.

[12] 邓丽,梁青松,邓琳琳. 宫颈鳞状细胞癌组织 uPA、VEGF、Ki-67 的表达在预测新辅助化疗远期疗效中的作用[J]. 中国老年学杂志,2016,36(18):4506-4507.

[13] 王红霞,丁晓萍,侯庆香,等. SCC-Ag 在宫颈癌新辅助化疗前后的改变及临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2015,16(3):229-232.

[14] 庄晴晴,王常玉. 新辅助化疗与单纯手术在局部晚期宫颈癌患者中的疗效对比分析[J]. 现代妇产科进展,2016,25(7):7-10.

[15] 狄文,洪祖蓓. 宫颈癌手术治疗多元化现状及其发展动向[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(6):485-489.

(收稿日期:2017-02-29 修回日期:2017-05-28)

本刊为基金论文发表开辟“绿色通道”

为了更加迅速地反映我国医学检验与临床领域科研工作的新成果和新发现,本刊为获得基金支持的论文开辟了“绿色通道”。具体要求如下:(1)国家或省部级专利(需提供编号及证明文件);(2)国家或省部级基金资助的科研论文(需提供基金项目级别、编号及证明文件);(3)有重大学术价值或创新性的科研成果。

特此声明:文章一经审稿录用,不得以任何理由撤销基金或专利证明文件。对于假冒基金等学术不端和学术造假行为,一经查实,予以退稿处理(审稿费、版面费不予退还),并通报给相关机构。