doi:10.11659/jjssx.03E018024

·临床研究·

腹腔镜宫颈癌根治术后 TAP、CEA 水平变化及其临床意义

杨双祥[1],周永安[2],黄娅芬[1],柯小毛[1],李荣超[1],严沁萌[1] [1.鄂东医疗集团市妇幼保健院妇科,湖北 黄石 435000;2.黄石市中心医院普爱院区(湖北理工学院附属医院)乳腺肿瘤外一科,湖北 黄石 435000]

[摘 要] **目的** 探讨腹腔镜宫颈癌根治术后肿瘤异常蛋白(TAP)、癌胚抗原(CEA)水平变化及其临床意义。**方法** 选取 2015 年 5 月至 2017 年 5 月本院收治的腹腔镜宫颈癌根治术后患者 100 例,依据 1 年内复发情况分为复发组($n=24$ 例)和未发组($n=76$ 例),同期选取健康人员 100 例,检测所有人员血清 TAP、CEA 水平,分析所有人员血清 TAP、CEA 水平及其与宫颈癌复发的关系。**结果** 在血清 TAP、CEA 水平方面,宫颈癌患者明显高于健康人员,腹腔镜宫颈癌根治术患者术后(出院日)明显低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$);在血清 TAP、CEA 水平方面,复发组术后 3、6、9、12 个月明显高于未发组,复发组术后呈持续上升的趋势,未发组呈持续下降的趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 腹腔镜宫颈癌根治术后患者 TAP、CEA 水平变化与其复发有关,术后监测二者水平变化可作为评估患者复发的重要参考指标。

[关键词] 腹腔镜宫颈癌根治术;肿瘤异常蛋白;癌胚抗原;复发

[中图分类号] R737.33 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-03-07

Changes in TAP and CEA after laparoscopic radical resection of cervical cancer and their clinical significance

YANG Shuang-xiang[1], ZHOU Yong-an[2], HUANG Ya-fen[1], KE Xiao-mao[1], LI Rong-chao[1], YAN Qin-meng[1] [1. Department of Gynecology, Maternal and Child Health Hospital of Edong, Huangshi Hubei 435000, China; 2. Department of Breast Cancer, Huangshi Central Hospital Puai Institute (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi Hubei 435000, China]

Abstract: Objective To discuss the changes in tumor abnormal protein (TAP) and carcinoembryonic antigen (CEA) after laparoscopic radical resection of cervical cancer and their clinical significance. **Methods** Totally 100 patients who received laparoscopic radical resection of cervical cancer in our hospital from May 2015 to May 2017were selected, and they were divided into recurrence group ($n=24$ cases) and non-recurrence group ($n=76$ cases) according to the recurrence within 1 year. Another 100 healthy persons were selected in the same period, and the serum TAP and CEA levels of the three groups were examined. The serum TAP and CEA levels and their relationship with recurrence of cervical cancer were analyzed. **Results** The TAP and CEA levels in serum of the patients with cervical cancer were significantly higher than those in healthy persons, while those of the cervical cancer patients receiving laparoscopic radical resection after operation (on the discharge day) were significantly lower than those before operation, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The TAP and CEA levels in the recurrence group for the postoperative 3, 6, 9, 12 months were significantly higher than those in the non-recurrence group; after operation, those of the recurrence group showed a trend of rising, while those of the non-recurrence group showed a trend of declining, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The changes in TAP and CEA levels in patients after laparoscopic radical cervical cancer are related to the recurrence and the changes in the two parameters during the postoperative monitoring can be used as an important reference index to evaluate the recurrence of cervical cancer.

Keywords: laparoscopic radical resection of cervical cancer; tumor abnormal protein; carcinoembryonic antigen; recurrence

宫颈癌是女性常见的一种恶性肿瘤,其发病率居第 2 位(仅次于乳腺癌),腹腔镜宫颈癌根治术是其常用的治疗方式,但仍有部分患者因病情不稳而出现复发的现象,因此其预后评估也逐渐受到关注[1]。而在宫颈癌的生长和复发阶段往往会有多种肿瘤标志物的表达,通过检测相关肿瘤标志物水平变化对宫颈癌的诊断和病情监测有十分重要的价值,但临床上肿瘤标志物较多且尚无统一标准,故选择有效的标志物具有的临床意义。而近年来相关研究显示,肿瘤异常蛋白(TAP)、癌胚抗原(CEA)与肿瘤发生发展息息相关,且其效能已被肯定,可作为对肿瘤患者预后评估的重要指标,但关于二者在腹腔镜宫颈癌根治术后复发评估中的应用较少[2-3]。对此,本研究通过检测腹腔镜宫颈癌根治术患者血清 TAP、CA125 水平变化,并与健康人员比较,探讨其与患者术后复发的关系,以期为临床评估腹腔镜宫颈癌根治术后复发提供新的肿瘤标志物选择,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 5 月至 2017 年 5 月本院收治的腹腔镜宫颈癌根治术后患者 100 例,同期选取健康人员

100 例,检测所有人员血清 TAP、CEA 水平。纳入标准:①宫颈癌患者均经病理学证实为宫颈癌;②宫颈癌患者均接受腹腔镜宫颈癌根治术治疗;③无精神病病史、无沟通交流障碍;④签署知情同意书。排除标准:①妊娠期、哺乳期女性;②入院前 1 个月内有免疫、激素、抗生素等治疗史;③有心、肝、肾等严重性原发性疾病。健康人员,年龄 24 ~66 岁、平均(41.65 ±10.54)岁,身体质量指数(BMI)19.43 ~30.31 kg/m^2、平均(25.25 ±4.13)kg/m^2。宫颈癌患者依据 1 年内复发情况分为复发组(n =24 例)和未发组(n =76 例)。复发组患者年龄27 ~67 岁、平均(42.57 ±10.27)岁,BMI 19.03 ~30.14 kg/m^2、平均(25.57 ±4.21)kg/m^2,国际妇产科联盟分期分为Ⅰ期 6 例、Ⅱ期 11 例、Ⅲ期 7 例;未发组:年龄25 ~65 岁、平均(41.42 ±10.12)岁,BMI 19.27 ~30.36 kg/m^2、平均(25.75 ±4.26)kg/m^2,按国际妇产科联盟分期分为Ⅰ期 24 例、Ⅱ期 36 例、Ⅲ期 16 例。本研究经我院伦理委员会审批且通过,3 组研究对象年龄、身体质量指数比较差异无统计学意义(P >0.05),具有可比性。

1.2 *方法*

1.2.1 血清 TAP 水平检测 健康人员于入院时(2 h 内)、宫颈癌患者于术前、术后(出院日)及术后 3、6、9、12 个月复诊时,取食指末端梢血两滴置于两片涂片上,风干后利用 TAP 检测试剂均匀间隔相同滴入两片涂片上,加凝聚助剂干燥,做成血液标本即表面有圆形斑点,利用生物显微镜、摄像机图像传感器、计算机 TAP 检测系统进行观察和检测 TAP 聚物面积(单位 μm^2),TAP 检测仪及其配套凝聚助剂、图文系统、软件分析系统等均购自上海信裕生物科技有限公司。

1.2.2 血清 CEA 水平检测 健康人员于入院时(2 h 内)、宫颈癌患者于术前、术后(出院日)及术后 3、6、9、12 个月复诊时,抽取早上空腹静脉血 3 mL 置入无菌试管中,分离血清(3 000 r/min,12 min,离心半径 8.5 cm)后,取上清液采用放射免疫法检测血清 CEA,试剂盒均购自上海恪敏生物科技有限公司。

1.2.3 随访和复发分组 腹腔镜宫颈癌根治术患者通过电话、复诊等方式随访 24 个月,于术后 6、12、18、24 个月复诊时,再次行相同的血清 TAP、CEA 水平检测,并行常规影像学复查、病理学检查等。本研究有 24 例患者确诊为复发并归为复发组,有 76 例未复发归为未发组。

1.3 *统计学处理*

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计数资料比较以(%)表示采用χ^2 检验,计量资料比较以($\bar{x} \pm s$)表示采用 t 检验,对同组不同时间差异比较采用重复测量方差分析 F 检验,P <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *不同研究对象的血清 TAP、CEA 水平比较*

宫颈癌患者血清 TAP、CEA 水平明显高于健康人员,差异有统计学意义(P <0.05),见表 1。

表 1 不同研究对象的血清 TAP、CEA 水平比较(n =100)

组别	TAP(μm^2)	CEA(ng/mL)
宫颈癌患者	215.36 ±20.23	41.89 ±1.77
健康人员	79.42 ±10.21	3.42 ±7.52
t	26.215	52.781
P	<0.01	<0.001

2.2 *腹腔镜宫颈癌根治术患者术前、术后(出院日)血清 TAP、CEA 水平比较*

腹腔镜宫颈癌根治术患者术后(出院日)血清 TAP、CEA 水平明显低于术前,差异有统计学意义(P <0.05),见表 2。

表 2 腹腔镜宫颈癌根治术患者术前、术后(出院日)血清 TAP、CEA 水平比较(n =100)

时间	TAP(μm^2)	CEA(ng/mL)
术前	215.36 ±20.23	41.89 ±1.77
术后	110.36 ±13.23	15.42 ±7.52
t	57.215	36.341
P	<0.01	<0.01

2.3 *2 组患者术后血清 TAP 水平比较*

在血清 TAP 水平方面,复发组术后 3、6、9、12 个月明显高于未发组,复发组术后呈持续上升的趋势,未发组呈持续下降的趋势,差异有统计学意义(P <0.05),见表 3、图 1。

表 3 2 组患者术后血清 TAP 水平比较($\bar{x} \pm s$,μm^2)

组别	n	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	F	P
复发组	22	130.42 ±17.67	139.94 ±18.72	147.54 ±19.72	155.72 ±20.87	24.357	<0.01
未发组	78	116.35 ±15.82	109.75 ±14.35	93.46 ±13.87	87.68 ±12.45	26.582	<0.01
t		10.647	13.548	22.657	35.821		
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

2.4 2 组术后血清 CEA 水平比较

在血清 CEA 水平方面,复发组术后 3、6、9、12 个月明显高于未发组,复发组术后呈持续上升的趋势,未发组呈持续下降的趋势,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4、图 2。

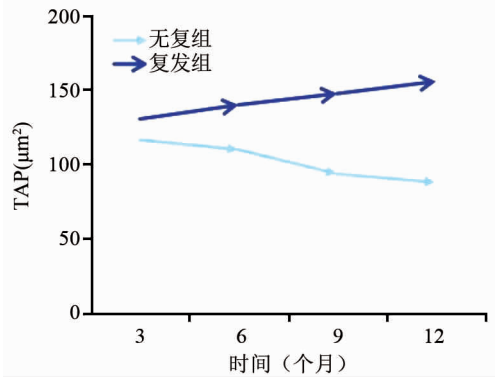


图 1 2 组术后血清 TAP 水平变化图

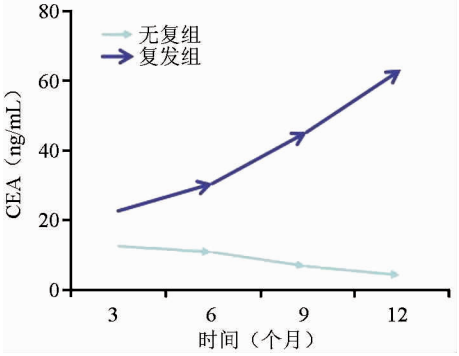


图 2 2 组术后血清 CEA 水平变化图

表 4 2 组患者术后血清 CEA 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	n	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	F	P
复发组	22	22.56±12.42	30.45±13.54	45.24±14.46	63.24±15.69	48.642	<0.01
未发组	78	12.45±9.34	10.71±8.12	6.64±7.34	4.06±6.25	32.412	<0.01
t		10.754	12.634	12.654	30.657		
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

3 讨论

腹腔镜宫颈癌根治术是治疗宫颈癌的常用术式之一,具有操作简单、创伤小、并发症少等特点,且随着医疗技术的发展与成熟,其临床疗效也逐渐受到认可[4]。但近年来,多数研究报道显示,宫颈癌细胞由于已丧失正常细胞的形态及功能,具有难以抑制和易转移等特点,且多数患者就诊较晚,导致术前诊断和监测患者的病情相当困难,患者经手术治疗后仍然常会出现复发的现象,因此如何针对性地诊断患者的病情并及早预防具有重要的临床意义[5-6]。

目前,腹腔镜宫颈癌根治术后复发的监测和评估,主要依靠复诊时对患者进行病理穿刺活检、实验室、影像学等检查,但影像学检查则受费用、医师个人经验等因素影响,实验室检查受取材质量等影响且时间长,病理穿刺活检操作存在一定的侵入性和创伤性,易引起患者严重的不适[7-8]。

肿瘤标志物血清学是临床上新型的检测方法之一,通过检测恶性肿瘤发生发展过程中机体内产生的相关物质(标志物),可对恶性肿瘤进行有效的诊治监测,有利于评估患者治疗后的疾病转归。据相关研究显示,CEA 已被证实可用于诊断宫颈癌的发生,且与宫颈癌的发生发展密切相关,临床上可作为宫颈癌的诊断、手术效果及预后判定等临床价值的重要肿瘤标志物[9-10]。研究表明,TAP 是近年来发现的一种肿瘤标志物,其水平可作为评估恶性肿瘤病情转归的重要肿瘤标志物[11-12]。

本研究结果显示,在血清 TAP、CEA 水平方面,宫颈癌患者明显高于健康人员,腹腔镜宫颈癌根治术患者术后(出院日)明显低于术前,此结果与陈晨等[13]和高立等[14]的研究基本一致,表明血清 TAP、CEA 水平与宫颈癌的发生及病情转归有关。这可能是由于 CEA 是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,存在于内胚层细胞分化而来的癌症细胞表面,细胞发生恶性病变时,可被大量释放至血浆中,其水平是较早被应用于临床检测的肿瘤标志物之一[15-16]。TAP 则是癌细胞在其新陈代谢过程中排放的糖链结构异常的糖蛋白与钙-组蛋白的复合物,当正常细胞开始恶化为癌细胞时,其细胞膜表面的聚糖结构发生异常,导致N-链聚糖分支的增加从而引起 TAP 大量释放至体液中,可用于多种恶性肿瘤的诊断[17-18]。因此,在宫颈癌的发生过程中,其癌变组织会出现多项功能异常,从而刺激患者的机体产生 TAP、CEA 等肿瘤标志物,使血清 TAP、CEA 水平升高。而本研究的腹腔镜宫颈癌根治术治疗中,能够有效切除患者的肿瘤病灶,有效抑制了宫颈癌细胞的进一步分化,避免了癌细胞严重恶化,能够有效减少宫颈癌患者体内 TAP、CEA 等癌症标志物的产生,从而有效降低了患者血清 TAP、CEA 水平。

此外,本研究中,在血清 TAP、CEA 水平方面,复发组术后 3、6、9、12 个月明显高于未发组,复发组术后呈持续上升的趋势,未发组呈持续下降的趋势,此结果与陈锐等[19]和 Farzaneh 等[20]的研究基本一致,表明腹腔镜宫颈癌根治术后监测血清 TAP、CEA 水平对评估患者的复发风险具有重要的参考价值。这有可能是由于腹腔镜宫颈癌根治术后患者复发时会导致宫颈癌细胞的大量增殖,使正常细胞继续向癌细胞恶化,随着复发癌灶的发生和发展,能够逐渐产生并释放 TAP、CEA 等肿瘤标志物到血液中,使血清 TAP、CEA 水平持续上升。

因此,本研究认为,对腹腔镜宫颈癌根治术后患者,应监测 TAP、CEA 等水平变化,以及时评估患者复发的风险并作出针对性的处理,但需注意以下几点:①考虑单一的肿瘤标志物对评估恶性肿瘤的存在敏感性和特异性较低的局限性[17-18],在评估腹腔镜宫颈癌根治术术后复发时,应同时检测血清 TAP、CEA 水平,以提高其评估的参考价值;②术后应加强对患者的知识教育、随访、复诊等指导,以使患者可定期完成血清 TAP、CEA 水平的监测,以确保评估工作的顺利进行。

综上所述,TAP、CEA 水平与腹腔镜宫颈癌根治术后患者复发有关,术后监测其水平变化可作为评估患者复发的重要参考指标,值得临床作进一步推广。

[参考文献]

[1] Salvatici M, Achilarre MT, Sandri MT, et al. Squamous cell carcinoma antigen(SCC-Ag) during follow-up of cervical cancer patients: Role in the early diagnosis of recurrence[J]. Gynecol Oncol, 2016, 142(1): 115-119. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.029.

[2] 戴美珍,陈雪娇,章 鸯,等.肿瘤异常蛋白检测的临床应用分析[J].中国卫生检验杂志,2016,26(21):3149-3151.

[3] Chappuis G, Soltermann B. Number and cost of claims linked to minor cervical trauma in Europe: results from the comparative study by CEA, AREDOC and CEREDOC[J]. Eur Spine J, 2013, 17(10): 1350-1357. doi: 10.1007/s00586-008-0732-8.

[4] 许鹏琳,纪 妹,谢 娅,等.无气腹腹腔镜与传统腹腔镜宫颈癌根治术的对比研究[J].中国微创外科杂志,2017,17(4):310-313. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2017.04.006.

[5] 吴秋芳,张定富,唐 曦.三维适形放疗在ⅠA~ⅡA期宫颈癌患者根治术后的应用[J].局解手术学杂志,2016,25(7):507-510. doi:10.11659/jjssx.10E015120.

[6] Zsiros E, Tsuji T, Odunsi K. Adoptive T-cell therapy is a promising salvage approach for advanced or recurrent metastatic cervical cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(14): 1521-1522. doi: 10.1200/JCO.2014.60.6566.

[7] 李晓燕,吴桂群,许建玉,等.腹腔镜早期宫颈癌次广泛全子宫切除术的近期疗效及其对血清 Hcy、Leptin 与 IGF-Ⅱ水平的影响研究[J].中国妇幼保健,2016,31(4):865-868.

[8] Farzaneh F, Shahghassempour S, Noshine B, et al. Application of tumor markers SCC-Ag, CEA, and TPA in patients with cervical precancerous lesions[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(9): 3911-3914.

[9] 郭 佳,谢红军,刘 浩,等.(18)F-FDG PET/CT 在宫颈癌术后肿瘤标志物升高患者中的应用价值[J].四川医学,2017,38(2):231-234.

[10] Kiyosumi S, Hiroaki K, Mik M. Prognostic impact of carcinoembryonic angtigen(CEA) in locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. Surg Sci, 2013, 3(10): 53-55.

[11] 史 英,柳志宝,赵 瑾,等.肿瘤异常蛋白在乳腺癌患者中的表达及其与化疗效果相关性[J].现代仪器与医疗,2016,22(6):97-99.

[12] Guarnieri D, Biondi M, Yu H, et al. Tumor-activated prodrug(TAP)-conjugated nanoparticles with cleavable domains for safe doxorubicin delivery[J]. Biotechnol Bioeng, 2015, 112(3): 601. doi: 10.1002/bit.25454.

[13] 陈 晨,任 明,高国宇,等.异常糖链糖蛋白(TAP)在甲状腺乳头状癌中表达及临床意义[J].贵州医药,2017,41(10):1014-1016.

[14] 高 立,刘 妍.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[J].检验医学与临床,2017,14(19):2897-2899. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.030.

[15] 黄宇璐,范余娟,雷 嘉.联合检测多项肿瘤标志物诊断宫颈癌的临床价值[J].广西医学,2016,38(9):1294-1297.

[16] Ryu HK, Baek JS, Kang WD, et al. The prognostic value of squamous cell carcinoma antigen for predicting tumor recurrence in cervical squamous cell carcinoma patients[J]. Obstet Gynecol Sci, 2015, 58(5): 368-376. doi:10.5468/ogs.2015.58.5.368.

[17] 姚梦醒,赵 卉,陆友金. TAP 及联合肺癌三项肿瘤标记物检测对肺癌的诊断价值[J].临床肺科杂志,2017,22(6):988-991. doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2017.06.005.

[18] Zhang L, Guo X, Min Y, et al. Tumor abnormal protein (TAP) examination contributes to primary diagnosis of bladder cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18528-18532.

[19] 陈 锐,王 珏,印梓楠,等.肿瘤异常蛋白及血清肿瘤标记物评估乳腺癌新辅助化疗效果的意义[J].南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(8): 1019-1022. doi: 10.7655/NYDXBNS20170820.

[20] Farzaneh F, Shahghassempour S, Noshine B, et al. Application of tumor markers SCC-Ag, CEA, and TPA in patients with cervical precancerous lesions[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(9): 3911-3914.

(编辑:刘 艺)