

超声造影参数与糖类抗原 125、癌胚抗原评估宫颈癌新辅助化疗疗效的对比研究

王 单 罗鸿昌 王建华 朱 沫

摘要 **目的** 对比分析超声造影参数与糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)评估宫颈癌新辅助化疗疗效的价值。**方法** 选取我院行新辅助化疗的宫颈癌患者 86 例,根据治疗效果分为有效组(69 例)和无效组(17 例),比较两组化疗前后超声造影参数[上升时间(RT)、峰值强度(PI)、平均通过时间(MTT)、达峰时间(TP)]及 CA125、CEA 的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影参数及 CA125、CEA 评估宫颈癌新辅助化疗疗效的诊断效能。**结果** 86 例宫颈癌患者均行新辅助化疗,总有效率为 80.23%。宫颈癌患者化疗后 RT、PI、CA125、CEA 均低于化疗前,MTT、TP 均高于化疗前,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。化疗前,有效组 RT、PI、CA125、CEA 均低于无效组,MTT、TP 均高于无效组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);化疗后,有效组 RT、PI、CA125、CEA 均低于无效组,MTT、TP 均高于无效组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。有效组化疗前后各超声造影参数及 CA125、CEA 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,RT、PI、MTT、TP、超声造影综合参数(RT、PI、MTT、TP 联合)、CA125、CEA 评估宫颈癌新辅助化疗疗效的曲线下面积分别为 0.883、0.855、0.813、0.808、0.966、0.746、0.800,超声造影综合参数与 CA125、CEA 的曲线下面积比较差异均有统计学意义($Z=2.548, 2.311, P=0.011, 0.021$)。**结论** 超声造影参数评估宫颈癌新辅助化疗疗效的价值较 CA125、CEA 更佳,能为优化宫颈癌个体治疗方案提供参考。

关键词 超声检查;造影剂;肿瘤标志物;宫颈癌;新辅助化疗;疗效

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Comparative study of contrast-enhanced ultrasound parameters, CA125 and carcinoembryonic antigen in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer

WANG Dan, LUO Hongchang, WANG Jianhua, ZHU Shu

Department of Ultrasound Imaging, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

ABSTRACT **Objective** To compare the value of contrast-enhanced ultrasound parameters, CA125 and carcinoembryonic antigen (CEA) in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. **Methods** A total of 86 patients with cervical cancer who received neoadjuvant chemotherapy in our hospital were selected and divided into effective group ($n=69$) and ineffective group ($n=17$) according to treatment effect. The differences of contrast-enhanced ultrasound parameters [rise time (RT), peak intensity (PI), mean transit time (MTT), time to peak (TP)], CA125 and CEA before and after treatment were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound parameters and CA125, CEA in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. **Results** All 86 cases of cervical cancer were treated by neoadjuvant chemotherapy, and the total effective rate was 80.23%. RT, PI, CA125 and CEA in cervical cancer patients after treatment were lower than those before treatment, while MTT and TP were higher than those before treatment, with statistical significance (all $P < 0.05$). Before treatment, RT, PT, CA125 and

CEA in the effective group were lower than those in the ineffective group, while MTT and TP were higher than those in the ineffective group, with statistical significance (all $P < 0.05$). After treatment, RT, PT, CA125 and CEA in the effective group were lower than those in the ineffective group, while MTT and TP were higher than those in the ineffective group, with statistical significance (all $P < 0.05$). There were significant differences in contrast-enhanced ultrasound parameters, CA125 and CEA in the effective group before and after treatment (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the the area under the curve of RT, PI, MTT, TP, ultrasound comprehensive parameters (RT, PI, MTT, TP combined), CA125 and CEA in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer were 0.883, 0.855, 0.813, 0.808, 0.966, 0.746, 0.800, respectively. There were significant differences between the areas under the curve of comprehensive ultrasound parameters and CA125, CEA ($Z = 2.548, 2.311, P = 0.011, 0.021$). **Conclusion** Compared with CA125 and CEA, contrast-enhanced ultrasound parameters have better value in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer, and can provide reference for optimizing individual treatment of cervical cancer.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Tumor markers; Cervical cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Curative effect

目前临床对于宫颈癌患者常采用新辅助化疗,通过杀伤肿瘤细胞,缩小病灶体积和降低残留肿瘤细胞活性,达到减少复发和转移风险的目的^[1]。但宫颈癌新辅助化疗效果个体差异较大^[2],如何制定精准的个性化治疗方案及对化疗效果进行早期评估,一直是临床研究的重点。超声造影可监测肿瘤内微循环灌注信息,已广泛用于各种肿瘤疾病的疗效评估。糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)则能通过其表达水平来反映新辅助化疗效果^[3]。本研究通过对比分析超声造影参数与CA125、CEA评估宫颈癌新辅助化疗疗效的价值,旨在为临床优化宫颈癌个体治疗方案提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取2019年6月至2022年1月我院病理确诊的宫颈癌患者86例。纳入标准:①均符合《宫颈癌诊断与治疗指南(第4版)》^[4]诊断标准;②国际妇产科联盟(FIGO)分期Ⅲ~Ⅳ期;③预计生存时间>6个月;④认知功能正常。排除标准:①合并严重心脑血管疾病、远处转移或淋巴转移;②对本次化疗方案过敏或不耐受;③既往接受过放化疗。86例患者依据治疗效果分为有效组(69例)和无效组(17例),其中有效组年龄38~65岁,平均(53.45±4.52)岁,体质指数(BMI)20~27 kg/m²,平均(23.75±4.05) kg/m²;FIGO分期Ⅲ期55例,Ⅳ期14例;无效组年龄39~65岁,平均(53.35±4.47)岁, BMI 20~28 kg/m²,平均(23.88±4.11) kg/m²;FIGO分期Ⅲ期11例,Ⅳ期6例。两组一般资料比较差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理委员会

批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声造影检查:所有患者均于化疗前和化疗2个周期后行超声造影检查。使用Philips iU 22彩色多普勒超声诊断仪,凸阵探头,频率4~8 MHz,配备Qlab图像分析软件;造影剂使用SonoVue(意大利Bracco公司),加入5.0 ml生理盐水均匀振荡成微泡混悬液备用。患者取仰卧位,先行二维超声观察病灶位置、形态、大小、内部回声、结构、包膜边界、周围组织结构、浸润转移及血供情况;然后选择最佳超声造影切面(病灶径线最大时切面且位于整个超声图像中心)后固定探头,经肘静脉团注2.4 ml微泡混悬液,尾随5.0 ml生理盐水冲管,启动超声造影模式,选取明显增强的病灶实质性区域作为感兴趣区,避开坏死液化及粗大血管区,采用时间-强度曲线(TIC)分析肿瘤内血流灌注区,记录上升时间(RT)、峰值强度(PI)、平均通过时间(MTT)、达峰时间(TP)。以上操作均由2名高级主治医师完成,所有参数均重复测量3次取平均值。

2. 肿瘤标志物检测:于化疗前和化疗2个周期后采集患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法测定CA125、CEA,试剂盒购于北京石泰生物林业股份有限公司,严格按照说明书进行操作。

3. 化疗方法及疗效评估:86例宫颈癌患者均选择紫杉醇联合顺铂化疗方案,化疗第1天予以紫杉醇135 mg/m²,静脉滴注3 h,化疗第2天予以顺铂60 mg/m²,静脉滴注4 h;21 d为1个周期,共治疗2个周期。同时在化疗前6 h、12 h肌肉注射地塞米松10 mg,化疗前30 min静脉注射苯海拉明25 mg+西咪替丁300 mg+地

塞米松 10 mg。参照 WHO 实体瘤疗效评价标准^[5]评估化疗疗效,具体为:①病灶完全消失,持续时间≥1个月为完全缓解;②病灶较治疗前缩小≥50%,持续时间≥1个月为部分缓解;③病灶较治疗前缩小<50%或增大≤25%,持续时间≥1个月为稳定;④病灶增大>25%或出现新病灶为进展。本研究将完全缓解和部分缓解归为有效组,稳定和进展归为无效组;总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。应用 Logistic 回归分析获取超声造影综合参数的公式。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析超声造影参数及 CA125、CEA 评估宫颈癌新辅助化疗疗效的诊断效能;曲线下面积(area under the curve, AUC)比较采用 *Z* 检验。

P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

86 例宫颈癌患者均行新辅助化疗,总有效率为 80.23%,其中完全缓解 26 例,部分缓解 43 例,稳定 12 例,进展 5 例。

一、宫颈癌患者化疗前后超声造影参数及 CA125、CEA 比较

86 例宫颈癌患者化疗后 RT、PI、CA125、CEA 均低于化疗前,MTT、TP 均高于化疗前,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 1 和图 1。

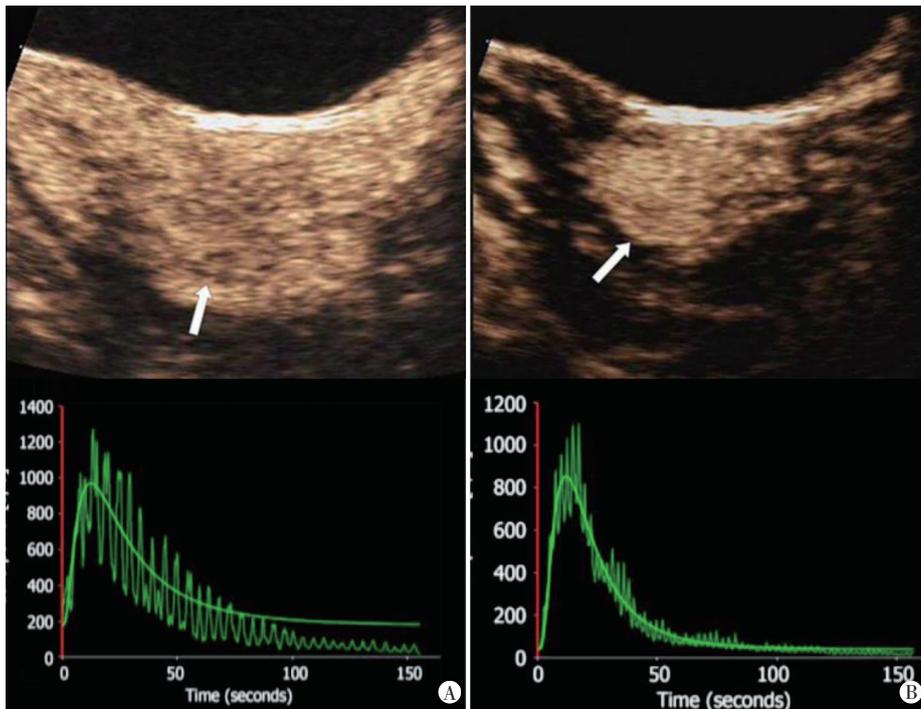
二、有效组与无效组化疗前后超声造影参数及 CA125、CEA 比较

化疗前,有效组 RT、PI、CA125、CEA 均低于无效组,MTT、TP 均高于无效组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05);化疗后,有效组 RT、PI、CA125、CEA 均低于无效组,MTT、

表 1 宫颈癌患者化疗前后超声造影参数及 CA125、CEA 比较($\bar{x} \pm s$)

时间	超声造影参数				CA125(U/ml)	CEA(ng/L)
	RT(s)	PI(dB)	MTT(s)	TP(s)		
化疗前	12.36±2.15	15.70±3.18	38.79±8.78	21.44±5.34	54.15±11.10	44.00±9.60
化疗后	8.52±1.54	11.15±2.14	55.62±16.38	28.37±8.13	29.54±7.84	26.60±7.78
<i>t</i> 值	13.447	10.990	8.395	6.605	16.797	13.058
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

RT:上升时间;PI:峰值强度;MTT:平均通过时间;TP:达峰时间;CA125:糖类抗原 125;CEA:癌胚抗原



A: 化疗前超声造影和 TIC 图,箭头示病灶增强高亮;B: 化疗后超声造影和 TIC 图,箭头示病灶增强减低

图 1 同一宫颈癌患者化疗前后超声造影和 TIC 图

TP 均高于无效组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。有效组化疗前后各超声造影参数及 CA125、CEA 比较差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 2。

三、ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,RT、PI、MTT、TP、超声造影综合参数(RT、PI、MTT、TP 联合)、CA125、CEA 评估宫颈癌新辅助化疗疗效的 AUC 分别为 0.883、0.855、0.813、0.808、0.966、0.746、0.800,灵敏度分别为 89.90%、94.20%、84.10%、85.50%、91.30%、79.70%、79.70%,特异度分别为 76.50%、82.40%、70.60%、70.60%、94.10%、70.60%、76.50%。超声综合参数与 CA125、CEA 的 AUC 比较差异均有统计学意义(*Z*=2.548、2.311, *P*=0.011、0.021)。见表 3 和图 2。

表2 有效组与无效组化疗前后超声造影参数及CA125、CEA比较($\bar{x}\pm s$)

组别	超声造影参数				CA125(U/ml)	CEA(ng/L)
	RT(s)	PI(dB)	MTT(s)	TP(s)		
有效组						
化疗前	11.71±1.54 ^{ab}	14.78±2.44 ^{ab}	40.28±8.56 ^{ab}	22.45±5.33 ^{ab}	51.72±8.79 ^{ab}	41.71±7.54 ^{ab}
化疗后	8.14±1.14 ^a	10.45±1.44 ^a	57.49±16.57 ^a	29.71±8.02 ^a	27.02±5.36 ^a	24.07±4.85 ^a
无效组						
化疗前	15.00±2.26	19.41±3.20	32.76±7.04	17.35±2.94	64.01±14.07	53.31±11.56
化疗后	10.06±2.01	14.00±2.21	48.00±13.49	22.94±6.24	29.77±8.11	36.87±9.04

与无效组同一时间比较,^a $P<0.05$;与有效组化疗后比较,^b $P<0.05$ 。RT:上升时间;PI:峰值强度;MTT:平均通过时间;TP:达峰时间;CA125:糖类抗原125;CEA:癌胚抗原

表3 超声造影参数和CA125、CEA评估宫颈癌新辅助化疗疗效的诊断效能

参数	AUC(95%可信区间)	标准误	P值	截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
RT	0.883(0.776~0.990)	0.054	<0.001	13.50 s	0.664	89.90	76.50
PI	0.855(0.731~0.978)	0.063	<0.001	17.50 dB	0.766	94.20	82.40
MTT	0.813(0.681~0.945)	0.067	<0.001	31.50 s	0.547	84.10	70.60
TP	0.808(0.690~0.925)	0.060	<0.001	17.50 s	0.561	85.50	70.60
超声造影综合参数	0.966(0.927~1.000)	0.020	<0.001	4.550	0.854	91.30	94.10
CA125	0.746(0.582~0.910)	0.084	0.002	57.65 U/ml	0.503	79.70	70.60
CEA	0.800(0.664~0.935)	0.069	<0.001	45.35 ng/L	0.562	79.70	76.50

AUC:曲线下面积。超声综合参数是将RT、PI、MTT、TP纳入Logistic回归分析,根据回归结果中的回归系数拟合计算公式:超声造影综合参数=RT+0.330×PI-0.216×MTT+0.332×TP

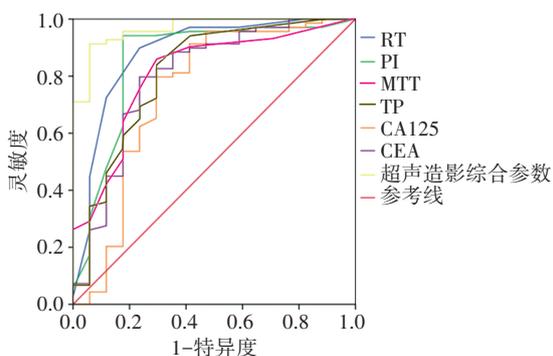


图2 超声造影参数和CA125、CEA评估宫颈癌新辅助化疗疗效的ROC曲线图

讨论

宫颈癌为女性临床常见恶性肿瘤,其发病率仅次于乳腺癌。目前临床对于宫颈癌发病机制尚未完全明确,仅认为其可能与宫颈糜烂、性生活不洁等因素有关^[6]。文献^[7]报道我国每年新发宫颈癌病例高达13万,且死亡率占有所有女性恶性肿瘤的12%左右。因此尽早实施有效治疗对控制病情进展及改善预后具有重要意义。现阶段,临床常采用外科手术治疗早期宫颈癌,对于病灶体积较大的晚期宫颈癌患者而言,并不能彻底清除病灶组织,因此建议在术前予以新辅助化疗,通过缩小病灶体积、降低残留肿瘤细胞活性及杀灭微转移病灶达到控制病情和改善预后的目

的^[8]。其中,紫杉醇联合顺铂为临床治疗宫颈癌的常用化疗方案,既往研究^[9]已证实,应用上述两种药物进行新辅助化疗有助于提高治疗效果,但仍有部分患者化疗效果不理想。基于此,本研究通过对比分析超声造影参数和CA125、CEA评估宫颈癌新辅助化疗疗效,旨在为临床优化宫颈癌个体治疗方案提供参考。

超声造影能准确反映病灶组织的微循环灌注情况,已广泛用于临床对肿瘤良恶性的鉴别诊断和化疗疗效评估^[10-11]。本研究结果显示,86例宫颈癌患者化疗后RT、PI均低于化疗前,MTT、TP均高于化疗前,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),表明观察病灶组织内部血流灌注情况能为评估化疗前后病灶微循环改变提供依据。分析上述参数出现差异的原因,可能为化疗后肿瘤新生血管的生成受到抑制,使肿瘤内血管密度下降,并通过破坏其血管内膜和产生炎症反应,导致血管变窄及通透性增加,此时造影剂进入血管,则会延长造影剂灌注时间,减慢灌注速度及减少血流灌注量^[12-14]。另外,本研究有效组化疗前后RT、PI均低于无效组,MTT、TP均高于无效组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。进一步证实观察病灶组织的微循环灌注情况对临床制定宫颈癌个体治疗方案有一定帮助。与既往文献^[15]结论一致。

CA125和CEA均为临床诊断乳腺癌的常用肿瘤

标志物,但既往研究^[16]发现其在宫颈癌患者中也呈异常表达且具有一定诊断效能。CA125 是一种大分子糖蛋白,CEA 则是从腺癌组织中分离出的胚胎抗原,正常情况下其表达极低,但在肿瘤相关基因刺激下,会促使 CA125、CEA 表达显著升高^[17]。本研究结果显示,86 例患者化疗前 CA125、CEA 均高于化疗后,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且有效组化疗前后 CA125、CEA 均低于无效组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明动态监测 CA125、CEA 可为临床评估宫颈癌新辅助化疗疗效提供参考。

本研究 ROC 曲线分析显示,超声造影综合参数、CA125、CEA 评估宫颈癌新辅助化疗疗效的 AUC 分别为 0.966、0.746、0.800,超声造影综合参数的 AUC 高于 CA125、CEA,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明超声造影综合参数的评估效能更高,可能与其能准确反映病灶组织的微循环情况有关。因此建议临床对宫颈癌患者实施新辅助化疗时应行超声造影检查并检测 CA125、CEA,对于化疗后出现 RT、PI、CA125、CEA 升高,MTT、TP 下降者,应警惕化疗无效,可通过更换化疗方案确保治疗效果。

综上所述,超声造影参数评估宫颈癌新辅助化疗疗效的价值较 CA125、CEA 更佳,能为优化宫颈癌个体治疗方案提供参考。但本研究为回顾性研究,样本量相对较小,结论可能存在一定偏差,今后需进一步开展前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究深入探讨。

参考文献

- [1] 纪亚梅,沈翠.超声造影参数对宫颈癌新辅助化疗疗效的评估价值[J].影像科学与光化学,2020,38(1):59-66.
- [2] 杨永雁,武永丽,牛丽红,等.超声造影检查对中晚期宫颈癌放疗患者疗效的评估[J].中国临床研究,2020,33(2):203-206.
- [3] 薛方,张琳,梁茜.液基薄层细胞学检测联合癌胚抗原、糖类抗原 125、糖类抗原 153 检测对宫颈癌的诊断价值[J].癌症进展,2023,21(1):90-92,96.
- [4] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.宫颈癌诊断与治疗指南(第 4 版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(6):613-622.
- [5] Wu Z, Yang X, Chen L, et al. Anti-angiogenic therapy with contrast-enhanced ultrasound in colorectal cancer patients with liver metastasis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(20): e6731.
- [6] van Kol KGG, Ebisch RMF, van der Aa M, et al. The prognostic value of the presence of pelvic and/or para-aortic lymph node metastases in cervical cancer patients, the influence of the new FIGO classification (stage III C) [J]. Gynecol Oncol, 2023, 171(1): 9-14.
- [7] Ma X, Fang J, Zhang L, et al. Efficacy and safety of adjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 184(1): 103953.
- [8] 李思奕,马富成,冷晓玲.超声造影评估不同乳腺背景下乳腺癌新辅助化疗疗效的优势[J].新疆医科大学学报,2021,44(1): 55-59.
- [9] 李凤虎,梅烦,杜燕军,等.新辅助化疗对比同步放化疗对宫颈癌放疗剂量影响的研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2023,32(2): 131-137.
- [10] 刘保清,姬海利,李军,等.术前顺铂联合索阿霉素介入栓塞化疗对晚期宫颈癌疗效及肿瘤标志物水平的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(5):513-516.
- [11] 黄蕊,韦柳,秦卫红.超声造影参数及 MVD 对宫颈癌的鉴别诊断及预后评估价值[J].实用癌症杂志,2023,38(1):39-41.
- [12] 纪立秋,郝珊瑚,王治国,等.125I 粒子植入治疗放疗后盆腔局部复发宫颈癌的临床疗效分析及对肿瘤标志物血清 SCC-Ag、CEA 水平的影响[J].现代肿瘤医学,2021,29(19):3435-3440.
- [13] Liu Q, Tang L, Chen M. Ultrasound strain elastography and contrast-enhanced ultrasound in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a nomogram integrating Ki-67 and ultrasound features [J]. J Ultrasound Med, 2022, 41(9): 2191-2201.
- [14] Ji LQ, HAO H, Wang ZG, et al. Clinical efficacy of 125I seed implantation in the treatment of locally recurrent pelvic cervical cancer after radiotherapy and its effect on serum SCC-Ag and CEA levels [J]. Modern Cancer Medicine, 2021, 29(19): 3435-3440.
- [15] Tharavichitkul E, Jia-Mahasap B, Muangwong P, et al. Survival outcome of cervical cancer patients treated by image-guided brachytherapy: a 'real world' single center experience in Thailand from 2008 to 2018 [J]. J Radiat Res, 2022, 63(4): 657-665.
- [16] 陈丹.宫颈癌患者血清鳞状细胞癌抗原人附睾分泌蛋白糖类抗原 125 及癌胚抗原检测的临床意义[J].中国妇幼保健,2021,36(23): 5421-5423.
- [17] Sasamoto N, Vitonis AF, Fichorova RN, et al. Racial/ethnic differences in average CA125 and CA153 values and its correlates among postmenopausal women in the USA [J]. Cancer Causes Control, 2021, 32(3): 299-309.

(收稿日期:2023-01-30)