

D-二聚体与癌胚抗原和糖链抗原 19-9 在胃癌患者肿瘤负荷及疗效评价中的预测价值

吴珊¹, 王冰¹, 方征², 汪硕敏¹, 王芫芫¹, 唐梦¹

(1. 安徽医科大学第四附属医院肿瘤科, 合肥 230012; 2. 安徽医科大学第一附属医院)

[摘要] 目的 探索 D-二聚体、癌胚抗原(CEA)和糖链抗原 19-9(CA199)在胃癌患者肿瘤负荷和疗效评价中的预测价值。方法 选取 128 例胃癌患者作为研究对象,按照肿瘤负荷程度,分为无肿瘤负荷组(56 例)和有肿瘤负荷组(72 例),测定患者血浆 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平,比较两组之间及有肿瘤负荷组化疗前后三项指标水平的差异,分析三项指标对胃癌患者肿瘤负荷和化疗疗效的预测效能。结果 D-二聚体、CEA 和 CA199 对胃癌患者肿瘤负荷预测的灵敏度分别为 63.9%、58.3%、30.6%,D-二聚体和 CEA 联合预测的灵敏度为 77.8%;D-二聚体、CEA 和 CA199 对晚期胃癌患者化疗后进展预测的灵敏度分别为 87.0%、65.2%、30.4%,D-二聚体和 CEA 联合预测的灵敏度为 95.7%。结论 多项指标联合的预测效能要优于单项指标。

[关键词] 胃肿瘤;生物标记;肿瘤;癌胚抗原;CA-19-9 抗原;纤维蛋白纤维蛋白原降解物

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.02.020

Predictive value of D-dimer, CEA and CA199 in tumor load and therapeutic evaluation of gastric cancer patients Wu Shan*, Wang Bing, Fang Zheng, Wang Shuomin, Wang Chongchong, Tang Meng (* Department of Oncology, the Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230012, China)

Corresponding author: Wang Bing, Email: ICelly2006@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the predictive value of D-dimer, CEA and CA199 in tumor load and therapeutic evaluation of gastric cancer patients. **Methods** The subjects who were 128 gastric cancer patients were divided into non-tumor load group (56 cases) and tumor load group (72 cases) according to the degree of tumor load. And then, by measuring and comparing the plasma levels of D-dimer, CEA and CA199 between groups, to analyze the predictive efficiency of three indicators for cancer load in patients with gastric cancer. Meanwhile, the plasma levels of three indicators before and after chemotherapy in tumor load group was analyzed by measuring and comparing, the predictive efficiency of three indicators for chemotherapy efficacy in patients with advanced gastric cancer. **Results** The sensitivity of D-dimer, CEA and CA199 for predicting cancer load in patients with gastric cancer was 63.9%, 58.3%, 30.6%, respectively. The sensitivity of combined prediction of D-dimer and CEA was 77.8%. The sensitivity of D-dimer, CEA and CA199 to predict the progression of advanced gastric cancer patients after chemotherapy was 87.0%, 65.2%, 30.4%, respectively. The sensitivity of combined prediction of D-dimer and CEA was 95.7%. **Conclusion** The combined predictive efficiency of multi indicator combination is better than that of single indicator.

[Keywords] Stomach neoplasms; Biomarkers, tumor; Carcinoembryonic antigen; CA-19-9 antigen; Fibrin fibrinogen degradation products

化疗是胃癌综合治疗中重要的手段之一,化疗疗效判断、复发转移的监测目前主要依靠影像学检查。影像学检查的不足之处为价格相对较高,存在电离辐射损伤等,而血液学检查肿瘤标志物可作为

临床评价预后的重要补充。本研究选择血浆中 D-二聚体和肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA199)作为检测指标,探索三项指标在胃癌患者肿瘤负荷和疗效评价中的预测价值,作为影像

基金项目:国家自然科学基金项目(81902456)

作者简介:吴珊,主治医师,Email:wushan148@126.com

通信作者:王冰,副主任医师,Email:ICelly2006@163.com

学检查的补充。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月至 2019 年 11 月于安徽医科大学第四附属医院肿瘤科诊疗的 128 例胃癌患者,年龄范围 39 ~ 85 岁,年龄 (60.49 ± 10.57) 岁。按照肿瘤负荷程度,分为无肿瘤负荷组和有肿瘤负荷组。无肿瘤负荷组 56 例,为根治术后患者,已完成辅助化疗,目前定期随访中,影像学检查验证未见复发及转移;有肿瘤负荷组 72 例,为初治未接受手术治疗的Ⅳ期患者,或治疗后出现复发、转移的患者,影像学检查验证可见实体肿瘤病灶。两组患者年龄和性别比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:有病理学证实;有影像学依据;无肿瘤负荷组近期未行抗肿瘤治疗;有肿瘤负荷组均有可测量病灶,并符合以下条件:一般情况良好 (KPS 评分 ≥ 70 分)、血常规无明显异常 (中性粒细胞值 ≥ 1.5 × 10⁹/L、血小板 ≥ 80 × 10⁹/L)、肝肾功能无明显异常、已签署化疗知情同意书。排除标准:患有严重感染;合并有肝、肾、心脏功能不全,出血或血栓性疾病、近一个月来应用非甾体类抗炎药物及其他影响凝血功能的药物;妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 方法 (1)无肿瘤负荷组:抽取患者空腹血,采用胶乳比浊法测定血浆 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平。(2)有肿瘤负荷组:患者于化疗前行胸腹盆腔 CT 等基线检查,并抽取空腹血测定血浆 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平;参考 NCCN 指南或诊疗规范,向患者推荐方案连续化疗并定期复查胸腹盆腔 CT 等评价疗效,复查同时再次抽取空腹血检测血浆 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平;分别采用胶乳比浊法和电化学免疫发光法测定患者化疗前和化疗后血浆 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平。

1.4 疗效评价 按照实体瘤疗效评价标准划分,完全缓解 (CR):所有病灶消失;部分缓解 (PR):基线病灶长径总和缩小 ≥ 30%;疾病稳定 (SD):基线病灶长径总和和缩小但未达 PR,或有增加但未达疾病进展 (PD);PD:基线病灶长径总和增加 ≥ 20% 或出现新病灶。CR + PR 为有效组,SD 为稳定组,PD 为进展组。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件分析数据,对 D-二聚体、CEA、CA199 等计量资料进行正态性检验,均为偏态分布资料,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述资料的离散趋势,无肿瘤负荷组和有肿瘤负荷组差异比较采用两独立样本的非参数检验,有肿瘤负

荷组化疗前后差异比较采用两配对样本的非参数检验;计数资料以例数及百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平的比较 有肿瘤负荷组患者 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平均高于无肿瘤负荷组,差异均有统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	D-二聚体水平 ($\mu\text{g/mL}$)	CEA 水平 ($\mu\text{g/L}$)	CA199 水平 (u/mL)
无肿瘤 负荷组	56	0.18(0.14,0.23)	3.16(2.42,3.89)	7.35(4.50,14.13)
有肿瘤 负荷组	72	0.74(0.34,1.55)	7.42(3.14,53.78)	16.18(7.20,62.77)
Z 值		-7.91	-4.856	-3.744
P 值		<0.001	0.010	<0.001

注:CEA 为癌胚抗原;CA199 为糖链抗原 19-9;下表同

2.2 D-二聚体、CEA 和 CA199 对胃癌患者肿瘤负荷的预测价值 以胃癌患者肿瘤负荷程度作为目标变量,将有肿瘤负荷定义为阳性,无肿瘤负荷定义为阴性;以 D-二聚体、CEA 和 CA199 作为预测指标,预测指标超出正常值范围定义为阳性,D-二聚体 + CEA 表示两项指标中有任何一项指标阳性,D-二聚体 + CEA + CA199 表示三项指标中有任何一项指标阳性。结果显示,三项指标均能在一定程度上预测胃癌患者的肿瘤负荷程度,具有一定的预测价值,其中 D-二聚体的预测效能要优于其他指标,D-二聚体和 CEA 联合的预测效能要优于单项指标。见表 2。

表 2 D-二聚体、CEA 和 CA199 对胃癌患者肿瘤负荷的预测效能 [% (例/例)]

预测指标	灵敏度	特异度	Kappa 值	P 值
D-二聚体	63.9(46/72)	96.4(54/56)	0.576	<0.001
CEA	58.3(42/72)	100.0(56/56)	0.551	<0.001
CA199	30.6(22/72)	100.0(56/56)	0.278	<0.001
D-二聚体 + CEA	77.8(56/72)	96.4(54/56)	0.722	<0.001
D-二聚体 + CEA + CA199	77.8(56/72)	96.4(54/56)	0.722	<0.001

2.3 晚期胃癌患者化疗前后 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平的比较 有肿瘤负荷组患者中,15 例患者因个人原因未完成后续化疗,现对 57 例患者进行化疗前后 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平的比较。见表 3。

表 3 晚期胃癌患者化疗前后 D-二聚体、CEA 和 CA199 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)				CEA($\mu\text{g/L}$)				CA199(u/mL)			
		化疗前	化疗后	Z 值	P 值	化疗前	化疗后	Z 值	P 值	化疗前	化疗后	Z 值	P 值
有效组	10	1.08(0.27,2.76)	0.60(0.32,0.97)	-2.310	0.021	68.29(3.74,634.00)	19.06(6.16,185.63)	-2.395	0.017	11.18(1.07,17.31)	13.18(1.07,21.40)	-0.178	0.859
稳定组	24	0.43(0.21,0.88)	0.42(0.22,0.94)	-0.137	0.891	4.54(1.95,12.42)	5.03(2.63,7.60)	-1.229	0.219	12.41(4.41,21.42)	10.59(6.36,39.95)	-0.261	0.794
进展组	23	0.69(0.37,1.34)	1.61(1.02,2.90)	-4.137	0.000	7.41(2.38,27.44)	18.77(6.09,65.00)	-3.194	0.001	22.93(10.64,700.00)	43.69(12.58,700.00)	-1.870	0.062

2.4 D-二聚体、CEA 和 CA199 对晚期胃癌患者疗效评价的预测价值 以晚期胃癌患者化疗后的疗效作为目标变量,将疾病进展定义为阳性,疾病未进展(疾病缓解或疾病稳定)定义为阴性;以 D-二聚体、CEA 和 CA199 作为预测指标,将预测指标治疗前为阴性、治疗后转为阳性,或者治疗前为阳性、治疗后指标值升高定义为预测指标阳性,D-二聚体 + CEA 表示两项指标中有任何一项指标阳性,D-二聚体 + CEA + CA199 表示三项指标中有任何一项指标阳性。结果显示,三项指标均能在一定程度上预测晚期胃癌患者的疗效,具有一定的预测价值,其中 D-二聚体的预测效能要明显优于其他指标,D-二聚体与 CEA 两项指标联合预测可提高预测的灵敏度。见表 4。

表 4 D-二聚体、CEA 和 CA199 对晚期胃癌患者疗效的预测效能[% (例/例)]

预测指标	灵敏度	特异度	Kappa 值	P 值
D-二聚体	87.0(20/23)	82.4(28/34)	0.679	<0.001
CEA	65.2(15/23)	76.5(26/34)	0.417	0.002
CA199	30.4(7/23)	91.2(31/34)	0.238	0.035
D-二聚体 + CEA	95.7(22/23)	64.7(22/34)	0.560	<0.001
D-二聚体 + CEA + CA199	95.7(22/23)	61.8(21/34)	0.529	<0.001

3 讨论

多项研究发现,肺癌、乳腺癌、宫颈癌、胃癌、胰腺癌和结直肠癌等多种恶性肿瘤患者血清中 D-二聚体水平在治疗前显著高于正常值^[1-5]。本研究结果显示晚期胃癌的化疗有效组患者血浆 D-二聚体水平降低,而进展组血浆 D-二聚体水平升高,提示其在晚期胃癌评价疗效方面的价值。

CEA 和 CA199 是临床常用于胃癌预后判断的肿瘤标志物^[6]。本研究证实了 CEA 对于肿瘤治疗疗效评价的作用,与 He 等^[7]的报道结果一致。肿瘤标志物在机体内分泌及代谢的过程很复杂,单一的肿瘤标志物往往无法准确反映肿瘤发生发展的实

际情况,需要联合检测及动态检测。本研究提示,联合检测时,预测进展的敏感性提高,优于单独检测。

本研究也证实 D-二聚体在肿瘤负荷不同的患者中检测结果差异显著,伴有远处转移的有肿瘤负荷患者 D-二聚体水平明显升高。在临床工作中,这对于随访中的肿瘤患者较有意义。能够通过血液学检查更早的警觉进展与转移,进而予以有效的诊疗,对于患者预后的改善大有帮助。本研究提示了 D-二聚体检测在预测肿瘤负荷、判断有无远处转移中有应用价值,且与肿瘤标志物 CEA 联合检测时更为敏感,优于单独检测,可作为一个有价值的监测指标。

参考文献

[1] WANG Y, WANG Z. Predictive value of plasma D-dimer levels in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8(13): 805-808.

[2] FUKUMOTO K, TANIGUCHI T, USAMI N, et al. Preoperative plasma D-dimer level is an independent prognostic factor in patients with completely resected non-small cell lung cancer[J]. Surg Today, 2015, 45(1): 63-67.

[3] NAKAMURA K, NAKAYAMA K, ISHIKAWA M, et al. High pre-treatment plasma D-dimer level as a potential prognostic biomarker for cervical carcinoma[J]. Anticancer Res, 2016, 36(6): 2933-2938.

[4] LUO Y L, CHI P D, ZHENG X, et al. Preoperative D-dimers as an independent prognostic marker in cervical carcinoma[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11): 8903-8911.

[5] DAI H, ZHOU H, SUN Y, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer[J]. Biomed Rep, 2018, 9(5): 453-457.

[6] 王晓楠, 程民, 胡世莲, 等. 循环肿瘤 DNA 在胃癌发生发展中的作用[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(1): 109-112.

[7] HE B, ZHANG H Q, XIONG S P, et al. Changing patterns of serum CEA and CA199 for evaluating the response to first-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(8): 3111-3116.