

• 论 著 •

血清 ctDNA、CA72-4 及 CEA 水平与胃癌患者化疗疗效的关系研究^{*}

刘 静¹, 鄂纬建², 常 璠¹, 纪荣祖¹

(1. 青海省西宁市第三人民医院检验科, 青海西宁 810005; 2. 青海大学医学院
附属医院检验科, 青海西宁 810001)

摘 要: **目的** 探讨胃癌患者血清循环肿瘤细胞 DNA(ctDNA)、糖链抗原 72-4(CA72-4)及癌胚抗原 (CEA)水平与化疗疗效的关系。 **方法** 选取 2012 年 10 月至 2013 年 2 月在西宁市第三人民医院接受根治性远端胃大部切除术后行 DCF 改良方案化疗的早期胃癌患者 30 例为研究对象,根据客观疗效评价标准分为完全缓解(CR)10 例、部分缓解(PR)9 例、疾病稳定(SD)6 例、疾病进展(PD)5 例。检测化疗前后血清 ctDNA、CA72-4 和 CEA 水平。采用 Kappa 一致性检验分析 ctDNA、CA72-4 和 CEA 对化疗疗效评价的符合率;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 ctDNA、CA72-4、CEA 对化疗疗效的评估价值;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 ctDNA、CA72-4 和 CEA 水平与化疗预后的关系;采用多因素 Cox 回归分析影响化疗预后的独立因素。 **结果** 化疗后 CR 和 PR 患者 ctDNA、CA72-4 和 CEA 水平与化疗前比较均明显降低($P<0.05$);SD 和 PD 患者 CA72-4 和 CEA 水平化疗后与化疗前比较均明显升高($P<0.05$)。ctDNA、CA72-4、CEA 联合检测的疗效评价符合率为 93.33%,明显高于各指标单独检测的符合率($P<0.05$),且联合检测的 Kappa 值为 0.71,一致性较好。ROC 曲线分析结果显示,ctDNA、CA72-4、CEA 联合检测对胃癌化疗疗效评估的灵敏度、特异度和曲线下面积均高于 3 项单独检测。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,ctDNA、CA72-4 和 CEA 阴性患者总生存率均明显高于阳性患者($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,ctDNA、CA72-4 和 CEA 是影响胃癌患者化疗预后的独立因素($P<0.05$)。 **结论** 血清 ctDNA、CA72-4 和 CEA 联合检测对胃癌化疗的远期疗效预测具有较高的应用价值。

关键词: 胃癌; 循环肿瘤细胞 DNA; 糖链抗原 72-4; 癌胚抗原; 化疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.008 **中图法分类号:**R735.2

文章编号:1673-4130(2020)12-1439-06 **文献标识码:**A

Study on the relationship between serum ctDNA, CA72-4, CEA levels and the efficacy of chemotherapy in patients with gastric cancer^{*}

LIU Jing¹, E Weijian², CHANG Yan¹, JI Rongzu¹

(1. Department of Clinical Laboratory, The Third People's Hospital of Xining, Xining, Qinghai 810005, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Medical College of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum circulating tumor cell DNA (ctDNA), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4), carcinoembryonic antigen (CEA) levels and the efficacy of chemotherapy in patients with gastric cancer. **Methods** From October 2012 to February 2013, 30 patients with early gastric cancer who received modified DCF chemotherapy after radical distal gastrectomy in The Third People's Hospital of Xining were selected as the study object. According to objective curative effect evaluation criteria, there were 10 cases of complete response (CR), 9 cases of partial response (PR), 6 cases of stable disease (SD), and 5 cases of progression disease (PD). The levels of serum ctDNA, CA72-4 and CEA were detected before and after chemotherapy. Kappa consistency test was used to analyze the coincidence rate of ctDNA, CA72-4 and CEA in the evaluation of chemotherapy efficacy; receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the evaluation value of ctDNA, CA72-4 and CEA for the efficacy of chemotherapy; Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between ctDNA, CA72-4 and CEA levels and the prognosis

^{*} 基金项目:青海省西宁市科技项目(NO.2014-K-10)。

作者简介:刘静,女,主管技师,主要从事生化检验和临床输血研究。

本文引用格式:刘静,鄂纬建,常璠,等.血清 ctDNA、CA72-4 及 CEA 水平与胃癌患者化疗疗效的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12):1439-1444.

of chemotherapy; Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the independent factors influencing the prognosis of chemotherapy. **Results** After chemotherapy, the levels of ctDNA, CA72-4 and CEA in CR and PR patients were significantly lower than those before chemotherapy ($P < 0.05$); and the levels of CA72-4 and CEA in SD and PD patients were significantly higher after chemotherapy than before ($P < 0.05$). The coincidence rate of efficacy evaluation of combined detection of ctDNA, CA72-4 and CEA was 93.33%, which was significantly higher than the coincidence rate of separated detection ($P < 0.05$), and the kappa value of the combined detection was 0.71, with good consistency. ROC curve analysis results showed that the sensitivity, specificity and area under the curve of ctDNA, CA72-4 and CEA combined detection for gastric cancer chemotherapy efficacy evaluation were higher than those of the 3 indicators separated detection. Kaplan-Meier survival curve analysis results showed that the overall survival rates of patients with negative expression of ctDNA, CA72-4 and CEA were significantly higher than those of patients with positive expression ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis results showed that ctDNA, CA72-4 and CEA were independent factors influencing the prognosis of chemotherapy in gastric cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum ctDNA, CA72-4 and CEA combined detection has high application value in predicting the long-term efficacy of chemotherapy for gastric cancer.

Key words: gastric cancer; circulating tumor cell DNA; carbohydrate antigen 72-4; carcinoembryonic antigen; chemotherapy

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤,发病率和病死率均占我国恶性肿瘤的第 2 位^[1]。2015 年相关数据显示,我国每年胃癌新发病例数为 67.9 万,死亡病例数为 49.8 万,分别占全球的 42.6% 和 45.0%^[2]。但我国胃癌早期诊治率低于 10%,约 90% 的胃癌患者确诊时已处于进展期,错过了手术治疗的最佳时机,此时手术后 5 年生存率低于 30%^[3-4]。化疗通常作为进展期胃癌的主要治疗手段,但目前缺乏预测化疗预后的敏感生物标志物^[5]。虽然有研究表明,糖链抗原 72-4(CA72-4)和癌胚抗原(CEA)是诊断胃癌灵敏度较高的生物标志物,但关于其对胃癌化疗疗效评价方面的研究较少^[5-8]。近年来,有文献报道将循环肿瘤细胞 DNA(ctDNA)应用于肿瘤放化疗疗效评价,ctDNA 被称为“液态活检”,具有创伤小、可重复等优点^[9-10]。本研究探讨了血清 ctDNA、CA72-4 和 CEA 水平与胃癌患者化疗疗效的关系及其在化疗疗效判断中的应用价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 10 月至 2013 年 2 月在西宁市第三人民医院接受根治性远端胃大部切除术,并进行术后化疗的早期胃癌患者 30 例作为研究对象。所有患者均经胃镜检查及病理活检确诊为早期胃癌,其中男 19 例,女 11 例;年龄 35~78 岁,平均(53±8)岁;TNM 分期:Ⅰ期 21 例,Ⅱ期 9 例;肿瘤直径>5 cm 者 10 例,≤5 cm 者 20 例;分化型 7 例,未分化型 23 例。纳入标准:卡氏评分>60 分;第 1 次接受化疗;能耐受全身静脉化疗且均能接受 2 个疗程以上治疗。排除标准:合并严重心、肝、肾等脏器疾病;既往接受过化疗;对化疗药物过敏;合并肿瘤转移;治疗依从性差。本研究经西宁市第三人民医院伦理委员会批准,获得患者及其家属知情同意并签署知情同

意书。

1.2 化疗方案 所有患者术后第 4 周给予 DCF 改良方案化疗。第 1 天静脉滴注多西他赛(江苏恒瑞医药,批号:171109AF)75 mg/m²;第 2 天静脉滴注奥沙利铂(南京制药厂有限公司,批号:201711112)130 mg/m²;第 1~14 天口服替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司,批号:023170308)80 mg/(m²·d),分早晚服用,然后停药 7 d 再进行第 2 个疗程。21 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.3 血清 ctDNA、CA72-4 和 CEA 检测 分别于术后化疗前和化疗疗程结束时收集患者清晨空腹静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min,分离得到血清,−20 ℃ 保存待测。

1.3.1 采用 RT-PCR 检测血清 ctDNA 水平 量取血清 750 μL,加入 750 μL 磷酸盐缓冲液,混匀,95 ℃ 孵育 10 min,16 000×g 离心 10 min,取上清液,−80 ℃ 保存,备用。将 PCR 反应液(Super green 1.0 μL,PCR 正向引物 0.5 μL,PCR 反向引物 0.5 μL,Master 10.0 μL,H₂O 6.0 μL,DNA 模板 2.0 μL)加入 PCR 扩增板内,盖上透明膜,轻轻混匀,设置标准品孔和待测品孔。扩增条件:95 ℃ 5 min 1 次,95 ℃ 10 s 45 次,60 ℃ 20 s 45 次,72 ℃ 20 s 45 次。扩增结束后,检测 Ct 值,以标准品的 Ct 值做标准曲线,代入待测品 Ct 值计算得到 ctDNA 水平。

1.3.2 血清 CA72-4、CEA 水平检测 CA72-4 和 CEA ELISA 试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司,检测过程严格按照说明书进行。设置标准品孔、待测品孔和空白孔,除空白孔外,标准品孔加不同水平的标准品 50 μL,待测品孔加待测标本 50 μL;标准品孔和待测品孔中分别加入辣根过氧化物酶标记的检测抗体 100 μL,封板膜封板后 37 ℃ 孵育 60 min;弃

去液体,吸水纸吸干后用 350 μ L 洗涤液洗涤 5 次,吸水纸吸干;每孔加底物 A、B 各 50 μ L,37 $^{\circ}$ C 避光孵育 15 min,每孔加终止液 50 μ L,于 450 nm 波长下检测各孔吸光度值。以标准品吸光度值和水平做标准曲线,代入待测品吸光度值,即可计算出待测品中 CA72-4、CEA 水平。阳性结果判断标准:ctDNA $>87.12\text{ }\mu\text{g/L}$ 为阳性, $\leq 87.12\text{ }\mu\text{g/L}$ 为阴性;CA72-4 $>4.25\text{ }\mu\text{g/L}$ 为阳性, $\leq 4.25\text{ }\mu\text{g/L}$ 为阴性;CEA $>2.41\text{ }\mu\text{g/L}$ 为阳性, $\leq 2.41\text{ }\mu\text{g/L}$ 为阴性。

1.4 疗效评价标准

1.4.1 肿瘤标志物疗效评价标准 依据肿瘤标志物疗效评价标准^[11],完全缓解(CR):升高的肿瘤标志物水平恢复正常且维持 4 周以上;部分缓解(PR):升高的肿瘤标志物水平下降 $\geq 65\%$,并维持 4 周以上;疾病稳定(SD):升高的肿瘤标志物水平下降 $<65\%$ 或肿瘤标志物水平升高 $<40\%$;疾病进展(PD):肿瘤标志物水平升高 $\geq 40\%$ 或从正常水平到超过正常水平,或升高的肿瘤标志物水平未降至正常值 10 倍以下。

1.4.2 客观疗效评价标准 按照 RECIST 1.1 标准^[12]评估患者疗效。CR:所有病灶均消失不见;PR:基线病灶最大径之和减少 30%以上;SD:基线病灶最大径之和有减少但未达 PR,或有增加但未达 PD;PD:基线病灶最大径之和至少增加 20%或出现新病灶。经化疗后客观疗效评价,本研究纳入的 30 例患者中,CR 患者 10 例,PR 患者 9 例,SD 患者 6 例,PD 患者 5 例。

1.4.3 有效、无效判断 以上两种评价标准均根据疗效将 CR、PR 界定为有效,将 PD、SD 界定为无效。

1.4.4 预后评价 化疗结束后对所有患者进行为期 5 年的随访,以 5 年生存人数和总生存率作为最终远期预后评价指标。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以客观疗效评价结果为标准,采用 Kappa 一致性检验分析肿瘤标志物疗效与客观疗效评价的符合率,Kappa 值 ≥ 0.7 表示吻合度较强, $0.4\leq$ Kappa 值 <0.7 表示吻合度一般,Kappa 值 <0.4 表示吻合度较弱;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 ctDNA、CA72-4、CEA 对化疗疗效的评估价值;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 ctDNA、CA72-4 和 CEA 水平与化疗预后的关系;采用多因素 Cox 回归分析影响胃癌患者化疗预后的独立因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同客观疗效患者化疗前后 ctDNA、CA72-4、CEA 水平比较 化疗后 CR 和 PR 患者 ctDNA、CA72-4 和 CEA 水平与化疗前比较均明显降低($P<0.05$);SD 和 PD 患者中,ctDNA 水平化疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),而 CA72-4 和 CEA 水平化疗后与化疗前比较均明显升高($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同客观疗效患者化疗前后 ctDNA、CA72-4、CEA 水平比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)

客观 疗效	<i>n</i>	ctDNA				CA72-4				CEA			
		化疗前	化疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	化疗前	化疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	化疗前	化疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
CR	10	103.52 $\pm$ 10.35	80.52 $\pm$ 8.52	-5.425	<0.001	6.86 $\pm$ 1.23	2.78 $\pm$ 0.67	-9.212	<0.001	2.56 $\pm$ 0.57	2.01 $\pm$ 0.55	-2.196	0.042
PR	9	107.31 $\pm$ 10.76	75.52 $\pm$ 7.35	-7.319	<0.001	7.05 $\pm$ 1.16	4.15 $\pm$ 0.77	-6.249	<0.001	2.72 $\pm$ 0.61	2.06 $\pm$ 0.54	-2.430	0.028
SD	6	120.74 $\pm$ 12.54	115.71 $\pm$ 11.67	-0.719	0.489	10.35 $\pm$ 1.34	13.07 $\pm$ 1.41	3.551	0.007	5.53 $\pm$ 1.71	10.82 $\pm$ 2.43	4.361	0.001
PD	5	123.65 $\pm$ 11.85	118.53 $\pm$ 11.41	-0.696	0.506	8.54 $\pm$ 1.21	10.65 $\pm$ 1.33	2.624	0.030	3.46 $\pm$ 1.56	8.82 $\pm$ 1.63	5.312	<0.001

2.2 肿瘤标志物疗效与客观疗效评价一致性结果 ctDNA、CA72-4、CEA 联合检测的疗效评价符合率为 93.33%,明显高于各指标单独检测的符合率($P<0.05$);且 3 项指标联合检测的 Kappa 值为 0.71,吻合度较强,一致性较好;ctDNA、CA72-4、CEA 单独检测的 Kappa 值分别为 0.37、0.31、0.12,吻合度均较弱,见表 2。

表 2 肿瘤标志物疗效与客观疗效评价一致性结果

肿瘤标志物疗效	客观疗效(<i>n</i>)		符合率(%)	Kappa 值
	有效	无效		
ctDNA				
有效	15	4	73.33 [*]	0.37
无效	4	7		
CA72-4				

续表 2 肿瘤标志物疗效与客观疗效评价一致性结果

肿瘤标志物疗效	客观疗效(<i>n</i>)		符合率(%)	Kappa 值
	有效	无效		
有效	13	4	66.67 [*]	0.31
无效	6	7		
CEA				
有效	11	5	56.67 [*]	0.12
无效	8	6		
ctDNA+CA72-4+CEA				
有效	18	1	93.33	0.71
无效	1	10		

注:与 ctDNA+CA72-4+CEA 比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.3 ctDNA、CA72-4、CEA 对胃癌化疗疗效的评估价值及与化疗预后的关系 ROC 曲线分析结果显示,以客观疗效评价结果为标准,ctDNA、CA72-4、CEA 联合检测评估胃癌化疗疗效的灵敏度为 94.74%,特异度为 90.91%,曲线下面积(AUC)为

0.915,均高于 3 项指标单独检测,见表 3。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,ctDNA、CA72-4 和 CEA 阴性患者总生存率均明显高于阳性患者($\chi^2=5.625, P=0.018$; $\chi^2=4.073, P=0.044$; $\chi^2=4.344, P=0.037$),见图 1。

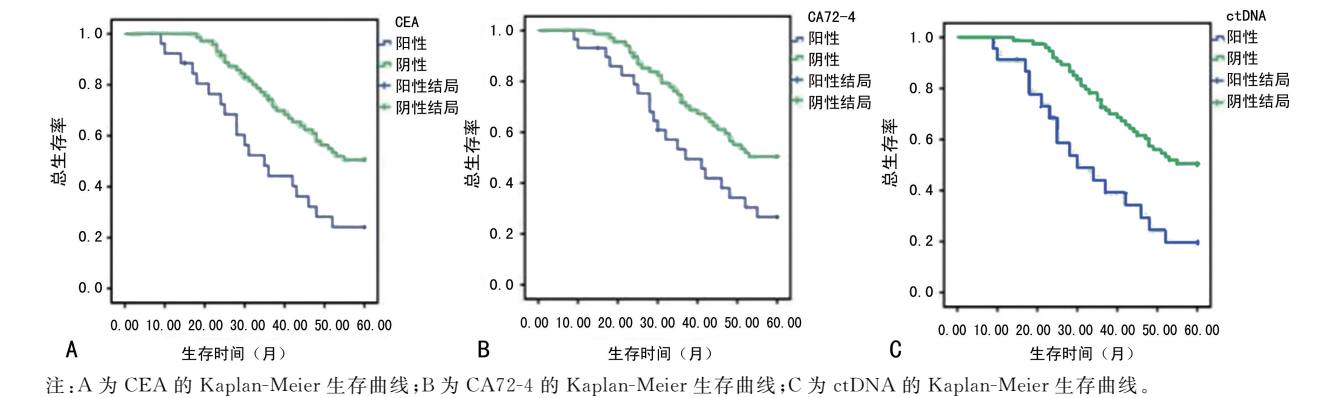


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 ctDNA、CA72-4、CEA 单独及联合检测对胃癌化疗疗效的评估价值				
指标	诊断临界值 ($\mu\text{g/L}$)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC
ctDNA	82.17	78.95	63.64	0.817
CA72-4	4.25	68.42	63.64	0.735
CEA	2.41	57.89	54.55	0.741
ctDNA+CA72-4+CEA	—	94.74	90.91	0.915

注:—为无数据。

2.4 胃癌患者化疗预后的影响因素分析 单因素分析结果显示,肿瘤直径、分化程度、ctDNA、CA72-4 和 CEA 对患者化疗预后有影响($P<0.05$),见表 4。将对化疗预后有影响的因素纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示,ctDNA、CA72-4 和 CEA 是影响胃癌患者化疗预后的独立因素($P<0.05$),见表 5。

表 4 影响胃癌患者化疗预后的单因素分析				
因素	<i>n</i>	5 年生存人数(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i>
性别				
男	19	4	0.032	0.858
女	11	5		
年龄(岁)				
≤50	14	4	0.026	0.872
>50	16	5		
TNM 分期				
I 期	21	4	0.782	0.377
II 期	9	5		
肿瘤直径(cm)				
>5	10	0	6.429	0.011
≤5	20	9		
分化程度				

续表 4 影响胃癌患者化疗预后的单因素分析				
因素	<i>n</i>	5 年生存人数(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i>
分化	7	0	3.913	0.048
未分化	23	9		
ctDNA				
阳性	21	3	8.231	0.004
阴性	9	6		
CA72-4				
阳性	17	2	6.212	0.013
阴性	13	7		
CEA				
阳性	16	2	5.000	0.025
阴性	14	7		

表 5 影响胃癌患者化疗预后的多因素 Cox 回归分析						
因素	β	SE	Wald	<i>P</i>	HR	95%CI
ctDNA	-0.631	0.209	9.156	0.002	0.523	0.348~0.800
CA72-4	-0.779	0.212	7.481	0.006	0.563	0.375~0.853
CEA	-0.561	0.230	5.891	0.014	1.751	1.108~2.761
肿瘤直径	0.880	0.304	2.714	0.161	0.134	1.035~1.281
分化程度	0.625	0.148	1.752	0.377	0.117	0.613~1.204

3 讨 论

肿瘤标志物是可以反映肿瘤生长转移的一类物质。研究显示,肿瘤标志物与肿瘤增殖和肿瘤细胞数量直接相关^[7],提示通过检测肿瘤标志物表达水平可以评估肿瘤治疗效果和预后。理想的肿瘤标志物应具有高特异度、高灵敏度、便于检测等特点,然而单一肿瘤标志物特异度、灵敏度低,现在多建议采用多个

标志物联合及动态检测^[13]。

CEA 是一种肿瘤细胞表面抗原,所有内胚层来源肿瘤均可见 CEA 表达异常,其主要用于消化道肿瘤检测。CA72-4 是一种高分子糖蛋白类癌胚抗原,是检测胃癌的首选肿瘤标志物。有研究发现,胃癌患者化疗后 CEA、CA72-4 水平较化疗前明显降低,同时还发现胃癌患者 CEA 水平与分化程度呈负相关^[14-16]。本研究结果显示,胃癌化疗后客观疗效为 CR 和 PR 的患者 CEA 和 CA72-4 水平较化疗前明显降低且恢复至正常水平范围内,而客观疗效为 SD 和 PD 患者的血清 CEA 和 CA72-4 水平较化疗前明显升高,提示 CEA、CA72-4 可以作为胃癌疗效评价的重要参考指标。本研究进一步分析了 CEA 和 CA72-4 评价化疗疗效的价值,将其与客观疗效评价结果进行比较,发现 CEA 和 CA72-4 评价结果与客观疗效评价结果的符合率分别为 56.67% 和 66.67%,Kappa 值分别为 0.12 和 0.31,提示 CEA 和 CA72-4 单独应用评价胃癌化疗疗效价值较低,分析其原因可能与以下因素相关:CEA 或 CA72-4 可以与血液中其他抗原相互结合,导致部分胃癌患者接受化疗后会出现短暂、可恢复的 CEA 水平升高^[17],从而影响结果判断,导致与客观疗效的评价符合率较低,提示 CEA 和 CA72-4 水平的升高并不一定存在肿瘤进展或复发转移,可能是这部分患者对化疗的短暂反应。基于此,SORBYE 等^[18]也建议不应单独依据 CEA 或 CA72-4 水平来评价胃癌患者化疗疗效。

循环肿瘤细胞和 ctDNA 被认为是恶性肿瘤发生转移的重要标志物,对预后判断具有一定的指导意义^[19]。有文献报道,ctDNA 可以作为监测胃癌进展的生物标志物,是整体生存率及无进展生存率的预测因素之一^[20];还有文献报道,ctDNA 可以用于多种肿瘤包括乳腺癌、结直肠癌、胃癌等的预后和疗效评估^[21-22]。本研究发现,胃癌化疗后客观疗效为 CR 和 PR 的患者 ctDNA 水平较化疗前明显降低且恢复至正常水平范围内,客观疗效为 SD 和 PD 的患者 ctDNA 水平较化疗前比较无明显变化,提示 ctDNA 水平可以作为胃癌化疗疗效评价的指标。进一步对 ctDNA 评价胃癌化疗疗效与客观疗效结果的一致性进行了分析,结果发现,二者疗效评价符合率为 73.33%,吻合度较弱(Kappa 值为 0.37),分析其原因:肿瘤细胞被机体自然杀伤细胞吞噬而导致血液中残留的 ctDNA 水平较低;但 ctDNA 检测结果易受到采血时间、饮食、个体差异等因素影响,导致检测水平波动较大,从而影响对化疗疗效的评价^[23-24]。

本研究将 ctDNA、CA72-4 和 CEA 3 项指标进行联合检测,结果显示,ctDNA、CA72-4 和 CEA 联合检测评价的胃癌化疗疗效结果与客观疗效结果的符合

率为 93.33%,吻合度较强(Kappa 值为 0.71),提示 3 项指标联合检测在胃癌疗效评价中具有重要价值。

为了进一步评价 ctDNA、CA72-4 和 CEA 水平对胃癌化疗疗效的评估价值,本研究进行了 ROC 曲线分析,结果显示,ctDNA、CA72-4、CEA 联合检测对胃癌化疗疗效评估的灵敏度、特异度和 AUC 均高于 3 项指标单独检测,提示 3 项指标联合检测可以有效评估胃癌化疗疗效,指导临床治疗。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,ctDNA、CA72-4 和 CEA 阴性患者总生存率均明显高于阳性患者,提示上述 3 项指标可以作为评价胃癌远期预后的重要参考指标。多因素 Cox 回归分析结果显示,ctDNA、CA72-4 和 CEA 是影响胃癌化疗患者预后的独立因素。此外,由于本研究纳入的病例为早期胃癌患者,并未发现年龄、性别、肿瘤直径、TNM 分期和分化程度对胃癌化疗疗效的独立影响。

4 结 论

综上所述,血清 ctDNA、CA72-4 和 CEA 联合检测对于早期胃癌化疗的远期疗效预测具有较高准确性,其疗效评价与客观疗效评价结果一致性较好。但是由于本研究纳入的病例数较少,结果的可靠性和科学性还需要后续积累样本量以进一步验证。

参考文献

- [1] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(1):52-58.
- [2] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [3] REN W,YU J,ZHANG Z M,et al. Missed diagnosis of early gastric cancer or high-grade intraepithelial neoplasia[J]. World J Gastroenterol,2013,19(13):2092-2096.
- [4] KATAI H,ISHIKAWA T,AKAZAWA K,et al. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan:a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001-2007)[J]. Gastric Cancer,2018,21(1):144-154.
- [5] 高亚萍,常志伟,秦艳茹. 胃癌预后相关的分子标志物研究进展[J]. 河南医学研究,2017,26(9):1593-1595.
- [6] 付生弟,谢辉. 肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA72-4 及 CA242 在胃癌诊断及预后判断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(4):428-430.
- [7] 张金锋. 血清胃蛋白酶原、CEA、CA19-9 及 CA72-4 检测对胃癌的诊断价值探讨[J]. 检验医学,2014,29(8):831-834.
- [8] 唐勇,刘敏,马兰英. CEA、CA19-9、CA72-4 在胃癌化疗疗效评价中的临床意义[J]. 新疆医科大学学报,2012,35(9):1228-1233.
- [9] 李亚男,余秋波. 循环肿瘤细胞的检测及临床应用[J]. 国

- 际检验医学杂志, 2017, 38(8):1084-1087.
- [10] 方超萍, 颜宏利, 谷明莉, 等. 循环肿瘤细胞及游离 DNA 甲基化在胃癌中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(1):44-50.
 - [11] BAC D J, KOK T C, VANDER G A, et al. Evaluation of CA19-9 serum levels for monitoring disease activity during chemotherapy of pancreatic adenocarcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1991, 117(3):263-265.
 - [12] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
 - [13] 王燕, 苏丽, 苏刚, 等. 部分肿瘤标志物 CA199、CEA、CA242、CA125 和 AFP 在胃癌化疗疗效评估中的价值[J]. 甘肃医药, 2014, 33(7):488-492.
 - [14] DACIC S. Molecular profiling of lung carcinoma: identifying clinically useful tumor markers for diagnosis and prognosis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2007, 7(1):77-86.
 - [15] 翟宏, 续薇. 血清 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 在胃癌诊断及复发监测中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(14):1897-1899.
 - [16] MITTAL A, GUPTA S P, JHA D K, et al. Impact of various tumor markers in prognosis of gastric cancer. A hospital based study from tertiary care hospital of Kathmandu valley[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(3):1965-1967.
 - [17] 周艮, 王欢, 梁道明, 等. 血清肿瘤标志物在胃癌术前评估的作用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(4):425-428.
 - [18] SORBYE H, DAHL O. Transient CEA increase at start of oxaliplatin combination therapy for metastatic colorectal cancer[J]. Acta Oncol (Madr), 2004, 43(5):495-498.
 - [19] HESS V, GLIMELIUS B, GRAWE P, et al. CA19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(2):132-138.
 - [20] HUANG X, GAO P, SONG Y, et al. Meta-analysis of the prognostic value of circulating tumor cells detected with the CellSearch System in colorectal cancer [J]. BMC Cancer, 2015, 15:202-209.
 - [21] TAKAHASHI H, KAGARA N, TANEI T, et al. Correlation of methylated circulating tumor DNA with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Clin Breast Cancer, 2017, 17(1):61-69.
 - [22] TIE J, KINDE I, WANG Y, et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8):1715-1722.
 - [23] KWOK M, WU S P, MO C, et al. Circulating tumor DNA to monitor therapy for aggressive B-cell lymphomas[J]. Curr Treat Options Oncol, 2016, 17(9):25-47.
 - [24] 孙云凤, 杨欣, 方成, 等. 循环肿瘤 DNA 在非小细胞肺癌疗效评估中的意义[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(13):49-52.

(收稿日期:2019-08-23 修回日期:2020-03-22)

(上接第 1438 页)

- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):246-257.
- [8] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2):136-144.
- [9] ALASHEEV A M, ANDREEV A Y, GONYASHEVA Y V, et al. A comparison of remote and bedside assessment of the national institute of health stroke scale in acute stroke patients[J]. Eur Neurol, 2017, 77(5/6):267-271.
- [10] 李海军, 高晓嵘, 吴瑞, 等. 阿替普酶与巴曲酶治疗急性脑梗死的疗效比较及对患者血清 NSE、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(7):1330-1333.
- [11] 王德征, 薛晓丹, 张辉, 等. 天津市 1999 至 2015 年脑梗死死亡率变化趋势分析[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2):152-158.
- [12] 张晓, 孙园, 于瑾, 等. 老年急性脑梗死患者血清 Hsp25、PF、TRF 水平动态变化及其在早期病情和预后评估中的应用[J]. 山东医药, 2016, 56(27):8-11.
- [13] 招树涛, 甘智涛, 黄丽霜, 等. 血清 salusin- α 及脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与颈动脉粥样硬化不稳定斑块患者并发脑梗死的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(11):1170-1172.
- [14] 汪东良, 王锦华, 韩威威, 等. 血清学标志物 A β 1-42、sI-CAM-1、VILIP-1 对脑梗死后血管性痴呆的预测价值[J]. 中华全科医学, 2019, 17(2):64-68.
- [15] 乔叶红, 陈燕, 王京娥. 老年急性脑梗死患者检测血清 PON-1、salusin- α 和 Omentin-1 的临床意义[J]. 河北医药, 2017, 39(12):1792-1795.
- [16] 黄战军, 张旭升, 樊小容, 等. 血管钙化模型大鼠 salusin- α 表达的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(14):1987-1989.
- [17] 王浩, 孙菊光. 血清 VILIP-1、NSE 水平与缺血性脑卒中患者预后的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(41):63-65.
- [18] 王江涛, 肇丽梅. 新生儿缺氧缺血性脑病血清 NSE 和 VILIP-1 水平变化及意义[J]. 安徽医学, 2017, 38(10):1259-1262.
- [19] 马兴好, 张丽, 江晓阳, 等. 急性脑梗死患者营养风险筛查与评估及影响因素分析[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(8):705-709.

(收稿日期:2019-08-05 修回日期:2020-03-25)