

• 综 述 •

D 二聚体应用于儿童恶性肿瘤及肿瘤相关性血栓中的研究现状

Application of D-dimer in Children ' s Malignant Tumors and Tumor Related Thrombosis

贺艺璇(HE Yixuan) 魏运运(WEI Yun-yun) 吴润晖(WU Run-hui) *

(首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心 北京 100045;

Capital Medical University affiliated Beijing Children' s Hospital Blood Oncology Center ,Beijing 100045 ,China)

关键词: 儿童; 恶性肿瘤; D 二聚体

[中图分类号] R446

[文献标志码] A

[文章编号] 1009-6213(2018) 04-0718-03

美国癌症协会(american cancer society ,ACS) 2015 年发布的《全球肿瘤统计报告》显示: 儿童肿瘤的发病率和死亡率正在逐年上升^[1]。2015 年,我国肿瘤年报也对近十年来全国肿瘤登记中心数据进行了统计,数据表明 15 岁以下儿童恶性肿瘤发病率为 9.35/10 万,死亡率为 4.00/10 万^[2]。恶性肿瘤已经成为威胁儿童生命的第二大死因,儿童肿瘤成为当今全球重要的公共卫生问题,儿童恶性肿瘤的诊断和治疗能力亟待提高。对成人人群进行调查,发现肿瘤合并静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism ,VTE) 患者的死亡率是单纯性 VTE 患者的 10 倍,是未合并 VTE 的肿瘤患者的 4 倍,可见高凝状态及 VTE 严重影响了肿瘤患者的治疗和预后^[3]。D 二聚体(D-dimer ,D-D) 水平在不同恶性肿瘤患者及恶性肿瘤合并 VTE 患者中均有不同程度的升高,且有研究显示 D-D 水平与恶性肿瘤患者的预后相关^[4]。本文将着重描述儿童恶性肿瘤相关性血栓在不同影响因素下的 D-D 变化,分析并总结其变化规律,以期发现 D-D 在儿童恶性肿瘤的早诊、复发、转移以及治疗效果的评价作用。

1 儿童肿瘤合并血栓的发病率及其危害

肿瘤合并血栓的危险在于抗凝治疗后的出血风险、血栓复发以及主要血管的闭塞,这使得肺栓塞的发生率,甚至死亡率都急剧增加。VTE 包括下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis ,DVT) 和肺栓塞(pulmonary embolism ,PE)。目前若干针对成人的研究显示,VTE 是成人肿瘤致死的第二大影响因素^[5]。Alex 等^[6]对 24 类肿瘤的成人患者进行了 VTE 发病率的调查,研究发现肿瘤患者合并 VTE 的发生率约为 20%,是非肿瘤患者的 4~6.5 倍。Cheng 等^[7]对活动期肿瘤患者进行的人群队列研究表明,活动期肿瘤患者 VTE10 年累积复发率高达 28.6%,抗凝治疗后 90 天内大出血的累积发生率为 1.9%,且 VTE (特别是 PE) 复发和使用抗凝药物后出血的肿瘤患者的生存率明显降低。国内外目前尚无团队对儿童恶性肿瘤患者群体进

行 VTE 的大样本流行病学调查,也缺乏儿童抗凝治疗后大出血的相关研究。但有调查显示^[8]儿童 DVT 的发病率为 5/10 000 人,其中 16%~20% 的 VTE 患儿发生 PE,6.5%~21% 的患儿发生复发性 VTE,1%~4% 的患儿发生大血管血栓导致死亡。此外还有高达 70% 的患儿受到血栓后综合征的影响,例如慢性静脉功能不全导致的身體活动受限等等。从上述数据中可以看出儿童 DVT 发生率虽远低于成人,但是 PE 发生率和 VTE 复发率增高,并且血栓后综合征的发生会对儿童的生长发育与生活行动产生极大影响。

2 肿瘤相关因素下 D-D 水平

2.1 肿瘤类型 白血病、中枢神经系统肿瘤和淋巴瘤是儿童最为高发的恶性肿瘤。Nasrin 等^[9]对排除化疗史、抗凝药物使用史以及激素使用史后的 103 名初诊为实体瘤或血液肿瘤的儿童进行了 D-D 水平测量,发现 D-D 水平与肿瘤类型相关,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia ,ALL) 患儿的 D-D 的平均值为 2 704 ng/ml(SD 3 242 ng/ml),急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia ,AML) 患儿的 D-D 平均值为 4 114 ng/ml(SD 4 495 ng/ml),淋巴瘤患儿的 D-D 水平 1953 ng/ml (SD 935 ng/ml),实体瘤患儿的 D-D 水平 3 312 ng/ml(SD 2 432 ng/ml)。由此可见 D-D 水平与肿瘤类型有关,AML 患儿 D-D 水平显著高于其他血液肿瘤患儿。

2.2 临床分级及分期不同肿瘤的临床分期对 D-D 水平影响不同。Ahlbrecht 等^[10]进行的人群研究表明,高级别肿瘤发生 DVT 的风险是低级别肿瘤的 2 倍,同一类型肿瘤的患者中,肿瘤分期 III、IV 期患者的 D-D 水平明显高于 I、II 期患者,这说明晚期肿瘤是形成静脉血栓栓塞的重要危险因素。Dickmann 等^[11]监测了不同肿瘤转移方式的胃癌模型小鼠的 D-D 水平,发现发生血行传播及腹腔内转移的小鼠模型血浆中 D-D 水平较未发生远处转移的健康对照组小鼠明显升高。这一规律也在原发性晚期胃癌患者中得到印证,Diao 等^[12]对晚期胃癌患者进行 D-D 水平分析,发现晚期胃癌患者 D-D 水平较健康对照组明显升高,且远处转移肿瘤患者的 D-D 水平亦增高,实验同时

★通讯作者

发现 D-D 水平与血循环肿瘤细胞数目 (CTCs) 线性相关 ($R^2 = 0.688$, $P = 0.001$), 说明 D-D 在晚期肿瘤患者中升高, 且 D-D 的升高提示进入血液循环的肿瘤细胞增多, 恶性肿瘤发生远处转移的风险增加。维也纳肿瘤与血栓学会 Boris 等^[13] 前瞻性地分析了无淋巴结转移 (N0)、区域淋巴结转移 (N1-3) 和远处转移 (M1) 三种肿瘤阶段之间的关联及其对产生静脉血栓栓塞的影响, 在对 832 例淋巴结不同程度转移的实体瘤患者进行了中位数 527 天的随访中发现, 在无淋巴结转移、区域淋巴结转移及远处淋巴结转移三种不同阶段的肿瘤患者中, D-D 平均值分别为 $450\mu\text{g/L}$ 、 $610\mu\text{g/L}$ 和 $975\mu\text{g/L}$, 6 个月内 VTE 的累积发生率分别为 2.1%、6.5% 和 6.0% ($P = 0.002$)。结果说明区域淋巴结转移和远处转移的恶性肿瘤患者 D-D 水平较未发生转移的高, 且区域淋巴结转移的恶性肿瘤合并 VTE 的风险最高, 合并 VTE 的肿瘤患者 D-D 平均值为 $1200\mu\text{g/L}$, 显著高于无淋巴结转移、区域淋巴结转移及远处淋巴结转移三种不同阶段的肿瘤患者。

2.3 治疗对 VTE 发生率及 D-D 水平的影响 不同的化疗药物 VTE 发生率不同, 对 D-D 影响亦不同。美国罗切斯特流行病学项目^[14] 对成人恶性肿瘤化疗进行的调查发现, 化疗患者 DVT 风险增高 1.8 倍, 发病率约为 10.9%。烷化剂顺铂是一种较常用的化疗药物, 其原理是抑制肿瘤细胞 DNA 复制并损伤其膜结构。数据显示使用顺铂和吉西他滨化疗方案的非小细胞肺癌患者的 VTE 发生率为 17.6%^[15], 接受放疗和小剂量顺铂化疗的宫颈癌患者 VTE 发生率为 16.7%^[16], 可见顺铂治疗是血栓发生的危险因素。Maria 等^[17] 对加拿大 4 个儿科中心的 218 名肿瘤幸存者的临床资料进行了整理, 通过多变量分析得出: 天冬酰胺酶治疗 [OR 2.4 (95% CI 1.2-4.8) $P = 0.011$] 是儿童恶性肿瘤合并 VTE 的一个相对独立危险因素。其原理是白血病化疗的药物左旋门冬酰胺酶会消耗体内的门冬酰胺, 使得体内的天然抗凝物质蛋白 C 与蛋白 S 合成减少, 最终致使患者 VTE 风险增高。

不同治疗阶段的 D-D 水平亦不同。Albayrak 等^[18] 比较了 20 名初诊 ALL 患儿进行化疗前后的 D-D 水平, 结果表明化疗前 (T0) 患儿的 D-D 平均值为 $2.5\mu\text{g/ml}$ ($0.4\mu\text{g/ml}$ - $18.1\mu\text{g/ml}$), 明显高于应用泼尼松龙的第 8 日 (T1) $1.1\mu\text{g/ml}$ ($0.2\mu\text{g/ml}$ - $4.9\mu\text{g/ml}$)、应用长春新碱和柔红霉素的第 11 日 (T2) $1.4\mu\text{g/ml}$ ($0.2\mu\text{g/ml}$ - $8.7\mu\text{g/ml}$) 和应用 L-天门冬酰胺酶的第 14 日 (T3) $0.8\mu\text{g/ml}$ ($0.3\mu\text{g/ml}$ - $5.1\mu\text{g/ml}$)。对比数据后可以得出 ALL 患儿的 D-D 水平在未化疗时即明显高于同龄健康患儿, 在诱导化疗后 D-D 的水平随化疗进程明显降低。

3 恶性肿瘤预后的影响因素

3.1 D-D 水平 D-D 水平能够帮助判断恶性肿瘤的预后。Giordano 等^[19] 对 ALL 患儿的临床资料进行了统计: ALL 患儿 D-D 的基线水平为 $299 \pm 32 \text{ ng/mL}$, 在化疗结束后降至 $103 \pm 9 \text{ ng/mL}$, ALL 化疗前 D-D 升高, 化疗缓解后 D-D 水平降低但仍

高于正常水平, 完全缓解时显著降低, 复发或产生化疗抵抗时 D-D 水平进一步增加。该统计结果表明 D-D 水平可以提示恶性肿瘤的病情变化和治疗疗效。恶性肿瘤治疗前的 D-D 升高预示肿瘤患者的不良预后。Yang 等^[20] 对子宫内膜癌患者进行多变量生存分析, 发现放射线治疗前 D-D 水平低的患者总生存期明显高于 D-D 水平高的患者, 而治疗后的 D-D 水平高低与患者总生存期无明显相关, 研究提示我们恶性肿瘤治疗前的 D-D 水平升高需予以重视。

3.2 VTE 的确诊时间 Taxiarchis 等^[21] 对梅奥医疗中心 727 名被诊断为肺癌的患者按 VTE 的诊断时间分组并进行了多变量模型分析, 在肿瘤确诊后的三个月内发生的 VTE 被称为 EVTE, 在肿瘤确诊的三个月后发生的 VTE 被称为 LVTE。EVTE 的患者总生存期显著低于 LVTE 肺癌患者。这表明 EVTE 是肿瘤死亡率的独立影响因素, 能够提示肺癌的不良预后。英国诺丁汉大学的 Kourelis 等^[22] 也通过临床案例回顾, 发现 EVTE 肿瘤患者的预后较 LVTE 差, 因此及时的筛查 DVT 能够改善肺癌患者的预后。Anderson 等^[23] 在研究中发现, 在实体瘤发现或确诊之前被诊断为 DVT 的恶性肿瘤患者预后不良。有研究^[24] 对以自发性 VTE 患者人群进行肿瘤筛查和随访, 发现约 10% 自发性 VTE 患者在 VTE 发生数年内被确诊患有恶性肿瘤, 其中以 VTE 发生后的 6 个月内确诊恶性肿瘤的几率最高, 因此在自发性 VTE 患者 VTE 确诊后的 6 个月内, 应进行更积极的肿瘤筛查, 以期发现隐匿性恶性肿瘤。但由于儿童 VTE 发生率很低, 因此尚缺乏对 VTE 患儿进行肿瘤筛查的国内外研究数据。

4 儿童恶性肿瘤合并血栓的预防用药及治疗推荐

目前虽有大量研究团队对恶性肿瘤患者进行预防性使用抗凝药物的临床试验, 但尚无针对 D-D 升高的恶性肿瘤患者实验性使用抗凝药物的研究。在预防性抗凝药物的选择上, 权威医疗机构, 如美国临床肿瘤学会、欧洲医学肿瘤学会、美国胸科医师学院等发布的指南中均推荐低相对分子质量肝素 (low-molecular-weight heparin, LMWH) 与普通肝素 (UFH)。研究结果表明^[25] LMWH 和 UFH 在 VTE 的预防作用无明显差异, 副作用包括大出血率及其他出血的发生率也无统计学差异。然而, LMWH 使用方法简单, 不需要住院或实验室监测, 且发生肝素诱导性血小板减少 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 的风险较低, 因此 LMWH 方案或 LMWH 和 UFH 联合方案被广泛使用^[26]。

溶栓治疗尚不属于儿童 DVT 患者的常规治疗。 Neil 等^[27] 对急性下肢近端深静脉闭塞的血栓患儿进行了回顾, 发现溶栓治疗与单纯标准抗凝治疗相比, 在 18 至 24 个月内发生血栓后综合征的机率明显降低 (优势比 [OR] = 0.018, 95% 置信区间 [CI] = <0.001-0.483; $P = 0.02$), 使用溶栓治疗方案可以安全且显著地降低闭塞性下肢急性 DVT 儿童血栓后综合征的风险。该论文为我们提供了儿童溶栓治疗的理论支持。尽管溶

栓治疗并非是儿童血栓的常规治疗,但是当儿童恶性肿瘤患者发生急性血管闭塞时,可以考虑溶栓治疗减少血栓后综合征的发生。

参考文献

- [1] HINDSEY a ,FREDDIE b ,REBECCA L ,et al. Global Cancer Statistics , 2012 [J]. CA Cancer J Clin 2015; 65: 87-108.
- [2] 周艳玲,安嘉璐,田玲.我国儿童恶性肿瘤的流行病学分析_周艳玲[J].中国当代儿科杂志 2015 ,17(7) : 649-654.
- [3] TIMP J F ,BRAEKKAN S K ,VERSTEEG H H ,et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [J]. Blood ,2013 ,122 (10) : 1712-1723.
- [4] NAKAMURA ,K ,NAKAYAMA K ,ISHIKAWA M ,et al. High pre-treatment plasma D-dimer levels are related to shorter overall survival in endometrial carcinoma[J]. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2016 201: 89-93.
- [5] KHORANA ,A. A ,Venous thromboembolism and prognosis in cancer. Thrombosis Research 2010. 125(6) : 490-493.
- [6] WALKER A J ,CARD T R ,WEST J ,et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer-A cohort study using linked United Kingdom databases [J]. European Journal of Cancer ,2013 ,49 (6) : 1404-1413.
- [7] CHEE C E ,ASHRANI A A ,MARKS R S ,et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study [J]. Blood ,2014 ,123 (25) : 3972-3978.
- [8] GOLDENBERG N A ,DURHAM J D ,KNAPP-CLEVENGER R ,et al. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children [J]. Blood 2007 ,110(1) : 45-53.
- [9] SAKI N ,SAKI F ,SAKI M R ,et al. D-dimer level in pediatric patients with solid and hematologic malignancies Shiraz ,Southern Iran [J]. International Journal of Laboratory Hematology 2011 33(6) : e22-e24.
- [10] AHLBRECHT J ,DICKMANN B ,AY C ,et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J]. J Clin Oncol 2012 30 (31) : 3870-3875.
- [11] DICKMANN B ,AHLBRECHT J ,AY C ,et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J]. Haematologica , 2013 98(8) : 1309-1314.
- [12] DIAO ,D ,CHENG Y ,SONG Y ,et al ,D-dimer is an essential accompaniment of circulating tumor cells in gastric cancer. BMC Cancer , 2017. 17(1) .
- [13] BORIS D ,JONAS A ,CIHAN A ,et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J] Haematologica ,2013; 98 (8) .
- [14] STREIFF M B. Thrombosis in the setting of cancer [J]. Hematology American Society of Hematology Education Program ,2016 (1) : 196-205.
- [15] SONIA SENG ZIYUE LIU ,SOPHINA K. CHUI ,et al. Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer Treated With Cisplatin: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Journal of Clinical Oncology 2012(30) : 4416-4426.
- [16] HADDAD T C ,GREENO E W. Chemotherapy-induced thrombosis [J]. Thrombosis Research 2006 ,118(5) : 555-568.
- [17] SPAVOR M ,HALTON J ,DIETRICH K ,et al. Age at cancer diagnosis non-O blood group and asparaginase therapy are independently associated with deep venous thrombosis in pediatric oncology patients: A risk model [J]. Thrombosis Research 2016 ,144: 27-31.
- [18] ALBAYRAK M ,GURSEL T ,KAYA Z. Alterations in Procoagulant , Anticoagulant ,and Fibrinolytic Systems Before and After Start of Induction Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Clinical & Applied Thrombosis/hemostasis Official Journal of the International Academy of Clinical & Applied Thrombosis/hemostasis 2013 ,19(6) : 644-651.
- [19] PAOLA G ,ANGELO C ,GIOVANNI C ,et al. Prospective study of hemostatic alterations in children with acute lymphoblastic leukemia. [J]Am. J. Hematolo 85: 325-33- 2010.
- [20] X YANG ,HANRU R ,Y SUN ,et al ,The prognostic value of D-dimer levels in endometrial cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy. [J]2017 8(15) : 25279-25288.
- [21] TAXIARCHIS V K ,EWA M W ,WANG Y ,et al ,Early venous thromboembolism events are associated with worse prognosis in patients with lung cancer. 2014; 86(3) 358-362.
- [22] WALKER A J ,GRAINGE M J ,CARD T R ,et al. Venous thromboembolism in children with cancer-A population-based cohort study [J]. Thrombosis Research 2014 ,133(3) : 340-344.
- [23] ANDERSON L A ,MOORE S C ,GRIDLEY G ,et al. Concomitant and antecedent deep venous thrombosis and cancer survival in male US veterans [J]. Leukemia & Lymphoma 2011 52(5) : 764-770.
- [24] D-Dimer and Prothrombin Fragment 1 + 2 Predict Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J]. Journal of Clinical Oncology 2009(27) : 4121-4129.
- [25] SIBAI H ,SEKI J ,WANG T ,et al. Venous thromboembolism prevention during asparaginase-based therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. Current Oncology 2016 23(4) : e355-e361.
- [26] WALENGA J M ,LYMAN G H. Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: A review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2013 88(1) : 1-18.
- [27] NEIL A ,JANETTE D ,R. KNAPP ,et al. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk if postthrombotic syndrome in children. [J]Blood 2007 ,110: 45-53.

(收稿日期: 2017-12-20)