

• 论 著 •

肿瘤标志物 CA72-4 对胃癌患者预后影响的系统评价

李立辉

(辽宁省临床检验中心临床血液室, 沈阳 110016)

摘要:目的 系统评价肿瘤标志物糖类抗原(CA)72-4 对胃癌患者的预后影响。方法 使用计算机系统检索 PubMed 和 Embase 数据库关于 CA72-4 和胃癌预后的文献, 文献检索日期截止至 2014 年 7 月。除了进行总的 Meta 分析, 同时还进行合适的敏感性分析和亚组分析。结果 本研究共纳入符合纳入标准的文章 13 篇, 共计 4 604 例胃癌患者。与 CA72-4 正常的胃癌患者比较, CA72-4 阳性患者的总生存率($HR=1.49, 95\%CI\ 1.25\sim1.77, P<0.01$)和无病生存率差($HR=2.26, 95\%CI\ 1.54\sim3.30$), 差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 Meta 分析提示胃癌患者肿瘤标志物 CA72-4 水平与预后相关, 可作为重要的预后影响因素。

关键词:糖类抗原 72-4; 肿瘤标志物; 胃癌; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.13.010 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)13-1873-04

Meta-analysis of prognostic value of carbohydrate antigen 72-4 in patients with gastric cancer

LI Lihui

(Department of Clinical Blood, Liaoning Clinical Laboratory Center, Shenyang, Liaoning 110016, China)

Abstract:Objective The aim of our meta-analysis is to assess the prognostic value of carbohydrate antigen 72-4(CA72-4) in patients with gastric cancer. **Methods** PubMed, Embase, and the references in relevant studies were systematically searched(up to July, 2014). Besides overall analysis, subgroup and sensitivity analyses were also performed. **Results** Thirteen eligible studies were analyzed, containing 4 604 patients with gastric cancer. CA72-4 level was significantly inversely associated with the overall survival(OS, $HR=1.49, 95\%CI\ 1.25\sim1.77, P<0.001$) and disease-free survival(DFS, $HR=2.26, 95\%CI\ 1.54\sim3.30, P<0.01$). **Conclusion** Our meta-analysis indicates that CA72-4 level is inversely associated with the prognosis for gastric cancer and may play an important prognostic factor for patients with gastric cancer.

Key words:carbohydrate antigen 72-4; tumor marker; gastric cancer; prognosis

胃癌是常见的消化道肿瘤之一, 由于胃癌发现晚、发展快、预后差, 故胃癌 5 年生存率低。尽管胃癌手术和放化疗水平在不断改进和提高, 其复发率、转移率、病死率还是居高不下^[1-3]。据统计显示, 胃癌是当今世界第四大常见的恶性肿瘤, 在肿瘤相关的病死率中居第 2 位^[2, 4]。肿瘤标志物是一类反映肿瘤存在的物质^[3, 5-6]。近年来, 胃癌相关血清肿瘤标志物的研究有了很大的进展, 但肿瘤标志物的研究多数局限于肿瘤的诊断意义方面, 是否可作为监测胃癌预后的指标却存在很大争议且尚未达成一致意见。有研究表明糖类抗原(CA)72-4 可预测胃癌患者预后, 但与此同时也有研究报道 CA72-4 不能作为胃癌预后因素^[7-8]。因此, 本研究对胃癌患者肿瘤标志物 CA72-4 和预后的相关性进行 Meta 分析, 系统地评价胃癌患者 CA72-4 对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 文献检索 使用计算机系统电子检索 PubMed 和 Embase 数据库, 文献检索日期截止至 2014 年 7 月。筛选出 CA72-4 与胃癌预后的文献, 同时追查所有纳入文献的参考文献。主要的检索策略为: CA72-4 或 CA724, carbohydrate antigen 724, carbohydrate antigen 72-4, cancer antigen 72-4, cancer antigen 724 和胃癌(gastric cancer, stomach cancer)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: (1)已发表的文章。(2)所有纳入的患者均为胃癌患者。(3)文章以 CA72-4 作为因素研

究对预后的影响, 且提供风险比(HR)及相应的 95%可信区间(CI)。(4)标本取自外周血。排除标准: (1)本研究所需的预后数据均不能由文章直接提供且不能通过发表的数据间接计算出。(2)标本来自胃液、癌组织或腹腔液。(3)基于同一患者人群或数据库的重复文章。(4)综述、病例报告和会议摘要。为避免重复研究的文章对研究结果产生影响, 本研究比对了所有文章的作者、机构和纳入人群, 如果有多篇重复研究的文章, 只纳入信息最大的文章。

1.3 数据的提取 2 位研究者通过阅读文章并对以下数据进行独立的提取: 文章第一作者、发表国家、发表年份、纳入患者的性别、年龄及例数、随访时间、CA72-4 的截点值(cut-off value)及总生存率(OS)或无病生存率(DFS)的 HR 及 95%CI。如果对提取的数据不一致, 2 位研究者通过再次仔细的阅读与讨论进行解决。

1.4 统计学处理 采用 Stata12.0 统计软件进行数据分析, 使用 HR 值总结胃癌患者的时间-事件(time-event)性质的预后结局变量。如所需的 HR 及 95%CI 未在文章中直接提供, 利用 Tierney 设计的方法间接计算^[9]。Ychou 的文章由于根据胃癌转移情况分成 2 个亚组进行研究, 所以该文章分成 Ychou(M0)和 Ychou(M1)2 篇文献进行独立的系统评价。文章间的异质性使用 Cochran Q 检验, I^2 统计量定量地评价异质性大小^[10]。如 Q 检验的 $P<0.10$ 或者 $I^2\geq 50\%$, 认为研究间的异

质性有统计学意义,因此使用随机效应模型进行数据合成、分析,否则将使用固定模型对数据合成和分析^[11]。此外,还进行基于发表区域、样本量和截点值的亚组分析。研究结果的准确性和稳健性通过敏感性分析进行评价。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入文献的基线特点 共检索出 180 篇相关文献,通过阅读标题和摘要后排除无关文章共计 118 篇。进一步阅读全文后,根据纳入排除标准,排除不符合纳入标准的文章 49 篇,最后纳入合格文章 13 篇^[7,12-23]。纳入符合标准的文章 13 篇,共计 4 604 例胃癌患者[样本量中位数:153(52~1 501),样本量平均数 354]。纳入文章发表日期为 1999—2014 年,主要来自亚洲和欧洲(日本、中国、韩国、意大利、芬兰、法国、西班牙、土耳其)。13 篇文章有 8 篇的 CA72-4 截点值设定在 6 U/mL^[12,16-18,20-23];12 篇文章提供了 OS 的结局变量^[7,12-18,20-23];2 篇文章提供 DFS 的结局变量^[18-19]。见表 1。

2.2 CA72-4 与胃癌预后的相关性 13 篇纳入文章有 12 篇文章研究 CA72-4 与 OS 的关系,由于异质性的存在,采用随机

效应模型对数据进行 Meta 分析,结果提示 CA72-4 阳性患者的 OS 差且差异有统计学意义($HR=1.49,95\%CI 1.25\sim 1.77,P<0.01$)。13 篇纳入文章有 2 篇研究 CA72-4 与 DFS 的关系,由于研究间的异质性差异无统计学意义($P>0.05$),采用随机效应模型对数据进行 Meta 分析,结果提示 CA72-4 阳性患者的无病生存率差且差异有统计学意义($HR=2.26,95\%CI 1.54\sim 3.30,P<0.01$)。

2.3 亚组分析 为进一步探索研究间的异质性,本研究对文章进行合理的亚组分析。种族的差异可能是产生研究间异质性的来源之一,纳入的文献有 6 篇来自于亚洲,所以针对 CA72-4 和 OS,对研究区域进行亚组分析(亚洲组: $HR=1.37,95\%CI 1.23\sim 1.53,P<0.01$;非亚洲组: $HR=1.48,95\%CI 1.16\sim 1.89,P=0.002$)。纳入的文章多采用 6 U/mL 为截点值,所以对 CA72-4 的截点值进行亚组分析(6 U/mL: $HR=1.53,95\%CI 1.22\sim 1.92,P<0.01$;非 6 U/mL: $HR=1.35,95\%CI 1.20\sim 1.52,P<0.01$)。同时也对样本量进行了亚组分析,见表 2。

表 1 纳入文献的基线特点

作者	年份	国家	病例数(M/F)	平均年龄	cut-off 值	CA72-4 百分率 (n/n)	中位数/平均数	检测结果
				中位数(最小值~最大值)				
Liu	2014	中国	249/142	57(15~84)	>6.9 U/mL	84/391	57	OS
Li	2013	中国	1 073/428	58.96±11.93	>6 U/mL	408/1 501	—	OS
Jo	2013	韩国	773/414	56(20~88)	>4 U/mL	662/1 187	28.2(10.8~102.5)	OS
Emoto	2012	日本	54/48	57(28~79)	>4 U/mL	44/98	—	OS
Kim	2011	韩国	305/174	54.8±11.1	>4 U/mL	40/479	59.6±12.7; 60.7(9.8~84.8)	OS
				54.8±11.1	>4 U/mL	75/479	59.6±12.7; 60.7(9.8~84.8)	OS
Ucar	2008	土耳其	63/32	58.0±10.0(31~75)	>6 U/mL	31/95	18	OS
Louhimo	2004	芬兰	73/73	63.8(31.6~88.4)	>6 U/mL	50/146	1.1(0~13.9)	OS
Aloe	2003	意大利	94/72	60.0±11.0;33~79	>6 U/mL	61/166	36.7(2.7~125.7)	OS、DFS
Lai	2002	中国台湾	123/72	P:61.0±11.0,N:59±13	>4.6 U/mL	32/195	58.0(6~182)	DFS
Gaspar	2001	西班牙	55/27	63.0±12.0(32~87)	>6 U/mL	28/82	16	OS
Ychou	2000	法国	40/12	62.0±12.3(29~87)	>6 U/mL	30/52	—	OS
Marrelli	1999	意大利	95/58	60.0±10.0(34~92)	>6 U/mL	43/153	74.0±10.0	OS
Tocchi	1999	意大利	40/19	64.3(31~84)	>6 U/mL	11/59	>60	OS

表 2 OS 亚组分析结果

项目	研究序号	效果模式	HR	95%CI	P
总体分析区域	13	random	1.49	1.25~1.77	<0.01
亚组	6	fixed	1.37	1.23~1.53	<0.01
非亚组	7	random	1.48	1.16~1.89	0.002
样本量					
大于 100	8	random	1.46	1.25~1.70	<0.01
小于 100	5	random	2.14	1.03~4.44	0.041

续表 2 OS 亚组分析结果

项目	研究序号	效果模式	HR	95%CI	P
截点值					
6 U/mL	9	random	1.53	1.22~1.92	0.001
非 6 U/mL	4	fixed	1.35	1.20~1.52	0.001

2.4 敏感性分析 本研究分别剔除单个研究以观察效应量的变化。OS 分析显示,敏感性分析的结果提示无 1 个单独的研究主导本 Meta 的结果,所以得到的结果稳定、准确、可靠。

3 讨 论

目前关于胃癌的血清肿瘤标志物的研究取得了很大的进展,但是多数研究集中于肿瘤标志物的诊断价值^[24-26]。肿瘤标志物 CA72-4 是一种识别肿瘤的大分子的糖蛋白抗原,在乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、结直肠癌、胃癌患者中升高^[27-32]。之前有许多文章评价肿瘤标志物 CA72-4 对胃癌患者预后的影响,但是否可作为胃癌预后的判断因素进而指导胃癌患者的个体化治疗,尚存争议并且结论未达成一致意见^[7,14]。

本研究 Meta 分析是第一篇全面系统地评价血清 CA72-4 水平和胃癌患者预后关系的研究。13 篇合格的文章中共纳入胃癌患者 4 604 例。Meta 分析显示胃癌患者 CA72-4 水平与预后有关,CA72-4 水平异常提高提示不良的 OS 和 DFS,且差异有统计学意义($P<0.001$)。为了进一步深入地研究和探索文章的异质性,进行了相关的亚组分析和敏感性分析。在关于区域、样本量、截点值的亚组分析表明,其结果均提示 CA72-4 水平异常提高与不良的 OS 和 DFS 相关。敏感性分析提示其结果具有良好的稳健性、准确性、可靠性。本研究结果表明,血清 CA72-4 的水平能作为胃癌患者预后的重要因素,为胃癌患者提供更多重要的预后信息,且有可能为胃癌患者的个体化治疗提供重要的依据。

本研究结果显示,如果胃癌患者 CA72-4 水平提高,则不良的 OS 的出现概率较阴性患者提高 49%,而不良的无病生存率的概率则提高 1.26 倍。胃癌患者 CA72-4 可由肿瘤细胞分泌释放,如胃癌患者进行姑息治疗,治疗后 CA72-4 持续升高可能预示原发灶未被很好地控制且有增殖的可能。即使肿瘤的原发病灶已经被切除,因为远处转移病灶和原发灶可能具有肿瘤的同源性,因而有释放 CA72-4 的特性,所以胃癌术后 CA72-4 水平的持续增高可能提示残留病灶或者转移灶的存在和增殖,且该病灶对患者预后产生重要的影响。此外多项研究报道,CA72-4 水平与胃癌的肿瘤分期、淋巴结转移、浆膜侵袭、腹腔转移、肝转移有关^[12,14,33]。而这些因素已经被证实和胃癌预后相关。提示 CA72-4 与胃癌患者预后存在一定的关系^[18,34-36]。CA72-4 对预后的具体影响机制有待深入研究,所以 CA72-4 是否可以作为未来胃癌靶向治疗的靶点需要大样本、多中心的临床研究。

本研究存在一定的异质性,不一致的 CA72-4 截点值设定和 CA72-4 检测方法可能是文章异质性的来源之一。随机对照试验能最大程度地消除研究间的差异,但本研究纳入的文章均是队列研究,有些潜在的混杂偏倚未能很好地控制和消除,所以文章的部分异质性可能来自各个文章试验设计上的差异。同时各个文章纳入患者的种族、年龄、性别差异也是异质性的可能来源之一。此外,本研究也存在一些不足之处。首先,研究是基于已发表文章中公布的数据,有些文献未提供数据或者不能从发表数据上间接估算,所以可能会对研究有所影响。其次,Meta 分析存在一定的异质性,这在一定程度上可能会影响结果的统计学效能。

综上所述,本研究 Meta 分析提示胃癌患者 CA72-4 水平与预后相关,可作为重要的预后影响因素。

参考文献

[1] Yang Q, Wei Y, Chen YX, et al. Indirect comparison showed

survival benefit from adjuvant chemoradiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymphadenectomy[J]. Gastroenterol Res Prac, 2013, 20(13): 634-639.

[2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. Cancer J Clin, 2015, 65(9): 87-108.

[3] Herrero R, Parsonnet J, Greenberg ER. Prevention of gastric cancer[J]. Jama, 2014, 31(2): 1197-1198.

[4] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer J Int Cancer, 2015, 136(23): E359-E386.

[5] Zheng TH, Zhao JL, Guleng B. Advances in molecular biomarkers for gastric cancer[J]. Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression, 2015, 25(3): 299-305.

[6] Kanda M, Kodera Y. Recent advances in the molecular diagnostics of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(10): 9838-9852.

[7] Liu X, Cai H, Wang Y. Prognostic significance of tumour markers in Chinese patients with gastric cancer[J]. ANZ J Surgery, 2014, 84(13): 448-453.

[8] Emoto S, Ishigami H, Yamashita H, et al. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination, ed. 2, vol. 15 Japan: Springer Japan(1-11-11 Kudan-kita, Chiyoda-ku, No. 2 Funato Bldg., Tokyo 102-0073, Japan)[J]. Cell, 2012, 67(1): 154-161.

[9] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. Trials, 2007, 8(2): 16-18.

[10] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 32(7): 557-560.

[11] Schmidt FL, Oh IS, Hayes TL. Fixed-versus random-effects models in meta-analysis: model properties and an empirical comparison of differences in results[J]. the British Journal of Mathematical and Statistical Psychology, 2009, 62(6): 97-128.

[12] Li F, Li S, Wei L, et al. The correlation between pre-operative serum tumor markers and lymph node metastasis in gastric cancer patients undergoing curative treatment[J]. Biomarkers, 2013, 18(5): 632-637.

[13] Jo JC, Ryu MH, Koo DH, et al. Serum CA 19-9 as a prognostic factor in patients with metastatic gastric cancer[J]. Asia-Pacific J Clin Oncol, 2013, 9(3): 324-330.

[14] Emoto S, Ishigami H, Yamashita H, et al. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(4): 154-161.

[15] Kim DH, Oh SJ, Oh CA, et al. The relationships between perioperative CEA, CA 19-9, and CA72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrecto-

- my[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(8):585-591.
- [16] Ucar E, Semerci E, Ustun H, et al. Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA72-4, and AFP levels in gastric cancer[J]. *Adv Thera*, 2008, 25(16):1075-1084.
- [17] Louhimo J, Kokkola A, Alfthan H, et al. Preoperative hCGbeta and CA72-4 are prognostic factors in gastric cancer[J]. *Int J Cancer J Int Cancer*, 2004, 111(9):929-933.
- [18] Aloe S, D' Alessandro R, Spila A, et al. Prognostic value of serum and tumor tissue CA72-4 content in gastric cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2003, 18(2):21-27.
- [19] Lai IR, Lee WJ, Huang MT, et al. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2002, 49(26):1157-1160.
- [20] Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA72-4 in gastric carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2001, 22(7):318-322.
- [21] Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Clinical significance and prognostic value of CA72-4 compared with CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer[J]. *Disease Markers*, 2000, 16(3):105-110.
- [22] Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma[J]. *Oncology*, 1999, 57(2):55-62.
- [23] Tocchi A, Costa G, Lepre L, et al. The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA19.9 and CA72.4 in patients with gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1998, 124(77):450-455.
- [24] Cainap C, Nagy V, Gherman A, et al. Classic tumor markers in gastric cancer[J]. *Clujul Medical*, 2015, 88(21):111-115.
- [25] Lai H, Jin Q, Lin Y, et al. Combined use of lysyl oxidase, carcino-embryonic antigen, and carbohydrate antigens improves the sensitivity of biomarkers in predicting lymph node metastasis and peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. *Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 2014, 35(22):10547-10554.
- [26] Rehena Z, Ghosh CK, Afroz F, et al. Comparison of serum CA72-4 and CEA levels in patient with endoscopically suspected gastric carcinoma [J]. *Mymensingh Medical Journal*, 2015, 24(3):542-549.
- [27] Liu P, Zhu Y, Liu L. Elevated serum CA72-4 levels predict poor prognosis in pancreatic adenocarcinoma after intensity-modulated radiation therapy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10):592-599.
- [28] Ayude D, Rodriguez-Berrocá FJ, Ayude J, et al. Preoperative serum CA 72.4 as prognostic factor of recurrence and death, especially at TNM stage II, for colorectal cancer [J]. *BMC cancer*, 2013, 13(5):543-545.
- [29] Giessen C, Nagel D, Glas M, et al. Evaluation of preoperative serum markers for individual patient prognosis in stage I-III rectal cancer[J]. *Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 2014, 35(20):10237-10248.
- [30] Anastasi E, Manganaro L, Granato T, et al. Is CA72-4 a useful biomarker in differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer? [J]. *Disease markers*, 2013, 35(7):331-335.
- [31] Bian J, Li B, Kou XJ, et al. Clinical significance of combined detection of serum tumor markers in diagnosis of patients with ovarian cancer[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013, 14(6):6241-6243.
- [32] Yang AP, Liu J, Lei HY, et al. CA72-4 combined with CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer[J]. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2014, 43(7):183-186.
- [33] Kim JH, Jun KH, Jung H, et al. Prognostic value of preoperative serum levels of five tumor markers(Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in gastric cancer[J]. *Hepato-Gastroenterology*, 2014, 61(33):863-869.
- [34] Zhang J, Zhou Y, Jiang K, et al. Evaluation of the seventh AJCC TNM staging system for gastric cancer; a meta-analysis of cohort studies[J]. *Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 2014, 35(10):8525-8532.
- [35] Graziosi L, Marino E, Cavazzoni E, et al. Prognostic value of the seventh AJCC/UICC TNM classification of non-cardia gastric cancer[J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2013, 11(4):103-105.
- [36] Zhao BW, Chen YM, Jiang SS, et al. Lymph node metastasis, a unique independent prognostic factor in early gastric cancer[J]. *PloS One*, 2015, 10(7):129-131.

(收稿日期:2017-01-11 修回日期:2017-03-09)