



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.018  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.018  
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(8):1023-1030.

· 简要论著 ·

## 不可手术切除的局部进展期或转移性胃癌患者一线化疗前血液肿瘤标志物在预后评估中的价值

孙志伟, 贾军, 杜丰, 刘传玲, 余靖, 杨颖, 肖艳洁, 张晓东

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 肿瘤科 VIP-II 病区 / 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

### 摘要

**目的:** 探讨不可手术切除的局部进展期或转移性胃癌患者外周血中 CEA、CA19-9、CA72.4 及 CA125 在预后评估中的价值。

**方法:** 回顾性收集 2013 年 7 月—2015 年 5 月行一线化疗的 109 例不可手术切除的局部进展期或转移性胃癌患者的临床资料及化疗前 CEA、CA19-9、CA72.4 及 CA125 肿瘤标志物的检测结果, 分析其与患者临床病理学特征及预后的关系。

**结果:** 109 例胃癌患者中 CEA、CA19-9、CA72.4 及 CA125 的初诊阳性率分别为 46.8%、40.2%、53.5% 及 35.0%, 4 种标志物联合检测阳性率高达 87.2%。女性患者中 CA72.4 的阳性率明显高于男性 (75.0% vs. 48.6%,  $P=0.049$ ); CEA 阳性与肝转移 ( $P=0.014$ )、CA125 阳性与腹膜转移有关 ( $P=0.005$ )。单因素分析显示, CA72.4 阳性者比阴性者的中位无进展生存期 (PFS) (6.3 个月 vs. 11.1 个月,  $P=0.020$ ) 及中位总生存期 (OS) (9.9 个月 vs. 16.9 个月,  $P=0.007$ ) 均显著缩短, CA125 阳性者比阴性者的中位 PFS (6.2 个月 vs. 7.8 个月,  $P=0.002$ ) 及中位 OS (9.8 个月 vs. 15.6 个月,  $P=0.009$ ) 也明显缩短。多因素分析显示, 患者预后差的因素有肿瘤分化差 ( $RR=42.282$ , 95%  $CI=3.385\sim528.159$ ,  $P=0.004$ )、腹膜转移 ( $RR=8.736$ ; 95%  $CI=1.314\sim58.097$ ,  $P=0.025$ )、CA72.4 $>6.7$  U/mL ( $RR=6.718$ , 95%  $CI=1.643\sim27.466$ ,  $P=0.008$ ) 和 CA125 $>35.0$  U/mL ( $RR=5.483$ , 95%  $CI=1.016\sim29.601$ ,  $P=0.048$ )。109 例患者中, 49 例 (45.0%) 为低危人群 (0 或 1 个危险因素), 60 例 (55.0%) 为高危人群 (2 至 4 个危险因素)。低危和高危人群的中位生存期分别为 18.5 个月和 9.9 个月 ( $P=0.001$ )。

**结论:** 对于不可手术的局部进展期或转移性胃癌患者, CA72.4 及 CA125 与患者预后有关; 预后模型有利于将患者进行风险分层并为每个患者制定最佳治疗方案提供帮助。

### 关键词

胃肿瘤; 肿瘤标志物; 化疗; 预后

中图分类号: R732.2

胃癌是世界范围内癌症相关死亡的第二大原因<sup>[1]</sup>。对于不可手术的局部进展期或转移性胃癌患者, 以化疗为主的多学科综合治疗是公认的治疗方式, 在治疗前对患者进行准确的预后评估有利于为患者制定最佳的个体化治疗方案, 因此寻找简单、准确的预后因素至关重要。近年来, 肿

瘤标志物在胃癌的筛查、诊断、监测及预后判断中发挥着越来越重要的作用。既往很多研究显示不可手术切除的胃癌患者围手术期血液肿瘤标志物的水平与患者预后明显相关<sup>[2-9]</sup>。但关于血液肿瘤标志物在晚期胃癌患者预后中的价值的研究较少。因此, 本研究回顾性分析了于本中心行一线化疗的不可手术切除的局部进展期或转移性胃癌患者化疗前外周血中 CEA、CA19-9、CA72.4 及 CA125 的水平与患者临床病理学特征的关系及其预后价值。

**收稿日期:** 2019-06-14; **修订日期:** 2019-08-16。

**作者简介:** 孙志伟, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所主治医师, 主要从事消化道肿瘤、胃癌发生发展的分子生物学机制方面的研究。

**通信作者:** 张晓东, Email: zhangxd0829@163.com

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2013年7月—2015年5月于北京大学肿瘤医院消化道肿瘤VIP2病区行一线化疗的109例不可手术切除的局部进展期或转移性胃癌患者入选本研究。所有患者治疗前均经内镜病理证实为原发性胃癌；患者无合并其他器官功能衰竭，3个月内未经历急性心脑血管疾病、急性感染及严重创伤。

### 1.2 检测方法

采用电化学发光法（E170，Roche，瑞士）测定CEA、CA19-9、CA72.4和CA125。4项血清肿瘤标志物检测的正常参考值为：CEA 5.0 ng/mL，CA19-9 37.0 U/mL，CA72.4 6.7U/mL，CA125 35.0 U/mL。超过参考值上限者为阳性。联合检测多种肿瘤标志物时至少1种为阳性则定义结果为阳性。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。应用 $\chi^2$ 检验分析肿瘤标志物与患者临床病理学因素的相关性。定义无进展生存期（progression-free survival, PFS）为患者开始化疗至疾病进展或死亡的时间，总生存期（overall survival, OS）为患者开始化疗至死亡或末次随访时间。采用Kaplan-Meier方法进行单因素生存分析。应用Cox回归法行多因素分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本资料

纳入的109例患者中，不可手术切除的局部进展期患者26例，IV期患者83例；男90例，女19例（男女比例4.7:1）；中位年龄58（25~77）岁；Lauren肠型者45例，弥漫型者34例，混合型者16例，14例Lauren分型不详；分化好者29例，分化差者72例，8例分化程度不详；体质量下降 $>5\%$ 者40例， $\leq 5\%$ 者47例，22例体质量情况不详。

化疗方案以草酸铂为基础联合方案60例，以紫杉醇类为基础联合方案44例，其他方案5例。在109例患者中，21例患者仅为单一脏器转移，88例患者为2个以上脏器转移。其中有肝转移者33例，腹膜转移22例，肺转移12例，腹腔淋巴结转移84例，盆腔软组织转移7例，胸膜转移3例，颈

部或锁骨上淋巴结转移19例，纵膈淋巴结转移18例，吻合口复发4例，肾上腺转移8例，脑转移1例，骨转移者7例。19例女性患者中，有附件转移者5例（26.3%）（表1）。收集患者化疗前血红蛋白、白蛋白、CEA、CA19-9、CA72.4及CA125的检测结果。少数患者检测项目不全，故对应检测数值缺失。其中血红蛋白数值缺失16例，白蛋白数值缺失19例；CEA数值缺失15例，CA19-9数值缺失17例，CA72.4数值缺失23例，CA125数值缺失29例。在数据统计分析时将数值不详者按缺失值处理。

表1 患者基本资料

临床病理特征	[n (%)]
性别	
男	90 (82.6)
女	19 (17.4)
年龄 (岁)	
$\leq 70$	99 (90.8)
$> 70$	10 (9.2)
Lauren 分型	
肠型	45 (47.4)
弥漫型	34 (35.8)
混合型	16 (16.8)
分化程度	
好	29 (28.7)
差	72 (71.3)
肿瘤分期	
局部进展期	26 (23.9)
IV 期	83 (76.1)
化疗方案	
铂类为基础	60 (55.0)
紫杉醇类为基础	44 (40.4)
其他	5 (4.6)
肝转移	
无	76 (69.7)
有	33 (30.3)
腹膜转移	
无	87 (79.8)
有	22 (20.2)
附件转移 (女性患者)	
无	14 (73.7)
有	5 (26.3)
肺转移	
无	97 (89.0)
有	12 (11.0)
单一部位转移	
是	21 (19.3)
否	88 (80.7)

注：分化程度好包括高、中分化腺癌；分化程度差包括低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺癌

表 1 患者基本资料 (续)

临床病理特征	[n (%)]
血红蛋白	
≤ 127	47 (50.5)
> 127	46 (49.5)
白蛋白	
≤ 42	39 (43.3)
> 42	51 (56.7)
体质量下降	
≤ 5%	47 (54.0)
> 5%	40 (46.0)
CEA	
(+)	44 (46.8)
(-)	50 (53.2)
CA19-9	
(+)	37 (40.2)
(-)	55 (59.8)
CA72.4	
(+)	46 (53.5)
(-)	40 (46.5)
CA125	
(+)	28 (35.0)
(-)	52 (65.0)

注: 分化程度好包括高、中分化腺癌; 分化程度差包括低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺癌

## 2.2 肿标与临床病理学参数的关系

109 例患者中, CEA、CA19-9、CA72.4、CA125 的阳性率分别为 46.8%、40.2%、53.5% 和 35.0%。其中女性患者 CA72.4 阳性率为 75.0%, 显著高于男性患者的 48.6% ( $P=0.049$ ), 而 CEA、CA19-9、CA125 的阳性率与性别无关 ( $P>0.05$ ); 患者的年龄、肿瘤 Lauren 分型、分化程度、肿瘤分期 (局部进展期或 IV 期) 与 4 种肿瘤标志物阳性率均无明显关系 (表 2)。

与无肝转移的患者相比, 肝转移患者的 CEA 阳性率明显增高 (65.5% vs. 38.5%,  $P=0.014$ ), 而两者的 CA19-9、CA72.4、CA125 均无统计学差异 ( $P>0.05$ ); 与无腹膜转移的患者相比, 腹膜转移患者的 CA125 阳性率明显增高 (64.7% vs. 27.0%,  $P=0.005$ ); 而两者的 CEA、CA19-9、CA72.4 比较, 均无统计学差异 (均  $P>0.05$ ); 附件转移、肺转移与 4 种肿瘤标志物阳性率均无明显关系 (均  $P>0.05$ ) (表 2)。

表 2 血清肿瘤标志物阳性率与胃癌患者临床病理学参数的关系 [% (阳性例数 / 检测例数)]

临床病理特征	病例数	CEA (+)	P	CA19-9 (+)	P	CA72.4 (+)	P	CA125 (+)	P
性别									
男	90	48.1 (37/77)	0.405	40.0 (30/75)	0.569	48.6 (34/70)	0.049	30.2 (19/63)	0.074
女	19	41.2 (7/17)		41.2 (7/17)		75.0 (12/16)		52.9 (9/17)	
年龄 (岁)									
≤ 70	99	45.9 (39/85)	0.418	41.0 (34/83)	0.474	53.2 (42/79)	0.579	36.5 (27/74)	0.310
> 70	10	55.6 (5/9)		33.3 (3/9)		57.1 (4/7)		16.7 (1/6)	
Lauren 分型									
肠型	45	51.4 (19/37)	0.577	45.7 (16/35)	0.367	50.0 (16/32)	0.770	30.0 (9/30)	0.682
弥漫型	34	40.0 (12/30)		30.0 (9/30)		57.1 (16/28)		40.7 (11/27)	
混合型	16	53.3 (8/15)		46.7 (7/15)		60.0 (9/15)		38.5 (5/13)	
分化程度									
好	29	52.2 (12/23)	0.373	43.5 (10/23)	0.501	63.6 (14/22)	0.261	33.3 (7/21)	0.492
差	72	45.3 (29/64)		40.6 (26/64)		52.5 (31/59)		37.0 (20/54)	
肿瘤分期									
局部进展期	26	47.8 (11/23)	0.550	27.3 (6/22)	0.120	45.0 (9/20)	0.270	33.3 (7/21)	0.492
IV 期	83	46.5 (33/71)		44.3 (31/70)		56.1 (37/66)		37.0 (20/54)	
肝转移									
无	76	38.5 (25/65)	0.014	37.5 (24/64)	0.282	50.8 (30/59)	0.312	31.6 (18/57)	0.225
有	33	65.5 (19/29)		46.4 (13/28)		59.3 (16/27)		43.5 (10/23)	
腹膜转移									
无	87	50.7 (38/75)	0.108	42.5 (31/73)	0.277	55.1 (38/69)	0.373	27.0 (17/63)	0.005
有	22	31.6 (6/19)		31.6 (6/19)		47.1 (8/17)		64.7 (11/17)	
附件转移									
无	14	50.0 (6/12)	0.278	33.3 (4/12)	0.314	75.0 (9/12)	0.728	41.7 (5/12)	0.183
有	5	20.0 (1/5)		60.0 (3/5)		75.0 (3/4)		80.0 (4/5)	
肺转移									
无	97	44.6 (37/83)	0.193	40.7 (33/81)	0.526	56.0 (42/75)	0.185	33.3 (24/72)	0.286
有	12	63.6 (7/11)		36.4 (4/11)		36.4 (4/11)		50.0 (4/8)	

### 2.3 单因素生存分析

截止到末次随访时间2016年3月11日,在纳入的109例患者中,共计死亡患者69例,失访患者9例,31例患者在末次随访时间仍存活。

单因素生存分析中,CA72.4阳性者比阴性者的中位PFS(6.3个月 vs. 11.1个月,  $P=0.020$ )及中位OS(9.9个月 vs. 16.9个月,  $P=0.007$ )均明显缩短;CA125阳性者比阴性者的中位PFS(6.2个月 vs. 7.8个月,  $P=0.002$ )及中位OS(9.8个月 vs. 15.6个月,  $P=0.009$ )也明显缩短(表3)。

联合检测多种肿瘤标志物时至少1种为阳性则定义结果为阳性。如表3所示,CA19-9(+)/CA72.4(+)、CA19-9(+)/CA125(+)、CA72.4(+)/CA125(+)、CA19-9(+)/CA72.4(+)/CA125(+)组的患者与各自对照组相比PFS( $P=0.057$ 、 $0.016$ 、 $0.002$ 和 $0.014$ )及OS( $P=0.014$ 、 $0.004$ 、 $0.002$ 、 $0.009$ )均缩短。

### 2.4 多因素生存分析

多因素分析中,患者的独立预后因素有肿瘤分化差( $RR=42.282$ ,  $95\% CI=3.385\sim 528.159$ ,  $P=0.004$ )、腹膜转移( $RR=8.736$ ,  $95\% CI=1.314\sim 58.097$ ,  $P=0.025$ )、CA72.4 $>6.7$  U/mL( $RR=6.718$ ,  $95\% CI=1.643\sim 27.466$ ,  $P=0.008$ )和CA125 $>35.0$  U/mL( $RR=5.483$ ,  $95\% CI=1.016\sim 29.601$ ,  $P=0.048$ ) (表4)。

### 2.5 建立预后模型

多因素分析中,肿瘤分化程度、腹膜转移、CA72.4、CA125是患者的独立预后因素(表4)。定义肿瘤分化差、腹膜转移、CA72.4(+)、CA125(+)为4种危险因素。无危险因素或仅1种危险因素者为低危人群,有1种以上危险因素者为高危人群。高危人群和低危人群的中位生存期分别为9.9个月和18.5个月( $P=0.001$ ) (图1)。

表3 单因素分析肿瘤标志物与无进展生存期和总生存期的关系

肿瘤标志物	中位 PFS(月)	P	中位 OS(月)	P	肿瘤标志物	中位 PFS(月)	P	中位 OS(月)	P
CEA					CA19-9, CA125				
阳性	7.7	0.600	10.9	0.197	至少1种阳性	6.5	0.016	9.8	0.004
阴性	7.4		15.6		均阴性	11.0		25.6	
CA19-9					CA72.4, CA125				
阳性	6.5	0.205	9.1	0.052	至少1种阳性	6.2	0.002	9.8	0.002
阴性	7.8		15.0		均阴性	12.2		25.6	
CA72.4					CEA, CA19-9, CA72.4				
阳性	6.3	0.020	9.9	0.007	至少1种阳性	7.7	0.240	11.5	0.174
阴性	11.1		16.9		均阴性	11.0		16.9	
CA125					CEA, CA19-9, CA125				
阳性	6.2	0.002	9.8	0.009	至少1种阳性	6.7	0.154	11.5	0.075
阴性	7.8		15.6		均阴性	11.0		25.6	
CEA, CA19-9					CEA, CA72.4, CA125				
至少1种阳性	6.7	0.342	10.9	0.140	至少1种阳性	6.5	0.097	10.2	0.063
均阴性	7.8		16.9		均阴性	11.1		16.3	
CEA, CA72.4					CA19-9, CA72.4, CA125				
至少1种阳性	6.7	0.155	10.9	0.089	至少1种阳性	6.5	0.014	10.2	0.009
均阴性	11.0		16.9		均阴性	20.8		25.6	
CEA, CA125					CEA, CA19-9, CA72.4, CA125				
至少1种阳性	7.7	0.223	11.5	0.146	至少1种阳性	6.7	0.273	11.5	0.141
均阴性	7.3		15.6		均阴性	11.0		25.6	
CA19-9, CA72.4									
至少1种阳性	6.7	0.057	10.9	0.014					
均阴性	11.7		20.6						

表4 多因素分析肿瘤标志物与无进展生存期和总生存期的相关性

项目	Wald	RR	95% CI	P
CEA > 5.0 ng/mL	0.015	1.087	0.287~4.111	0.903
CA72.4 > 6.7 U/mL	7.029	6.718	1.643~27.466	0.008
CA19-9 > 37.0 U/mL	0.160	1.338	0.321~5.574	0.689
CA125 > 35.0 U/mL	3.912	5.483	1.016~29.601	0.048
年龄	1.829	3.512	0.569~21.684	0.176
性别	0.178	1.305	0.379~4.497	0.673
肿瘤分化	8.447	42.282	3.385~528.159	0.004
Lauren 分型	0.014	0.000	0.000~1.828E77	0.907
肿瘤分期	0.060	1.338	0.131~13.657	0.806
肝转移	0.663	2.021	0.372~10.982	0.415
肺转移	0.243	0.639	0.108~3.789	0.622
腹膜转移	5.027	8.736	1.314~58.097	0.025
转移器官数目	0.888	0.435	0.077~2.457	0.346
体质量下降	0.014	1.091	0.260~4.574	0.905
化疗方案	0.017	2.549E5	0.000~3.731E87	0.897
血红蛋白	0.440	1.764	0.330~9.442	0.507
白蛋白	0.043	0.873	0.244~3.127	0.835

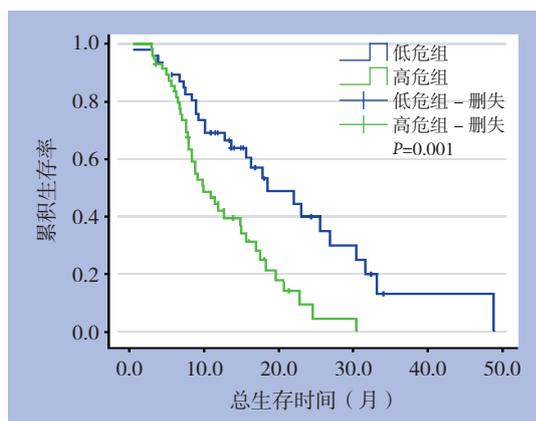


图1 高危组和低危组患者总生存期曲线

### 3 讨论

血液肿瘤标志物已广泛应用于临床实践中,在中国胃癌最常用的肿瘤标志物有CEA、CA19-9、CA72.4和CA125。本研究检测CEA、CA19-9、CA72.4、CA125的阳性率分别为46.8%、40.2%、53.5%和35.0%,这与既往研究结果基本一致<sup>[10-15]</sup>。

既往有研究显示在胃癌患者中CEA与肝转移<sup>[16]</sup>、CA125与腹膜转移<sup>[17-20]</sup>有关。本研究结果显示,与无肝转移的患者相比,肝转移患者的CEA阳性率明显增高(65.5% vs. 38.5%,  $P=0.014$ );与无腹膜转移的患者相比,腹膜转移者CA125的阳性率也明显提高(64.7% vs. 27.0%,  $P=0.005$ ),进一步验证了上述结论。此外本研究中女性患者CA72.4阳性率(75.0%)显著高于男性患者(48.6%)

( $P=0.049$ ),既往研究并无此报道,是否因本项研究中女性患者较少(19例),导致结果有偏倚,有待进一步研究结果佐证。

既往很多研究显示CEA、CA19-9、CA72.4与胃癌患者预后有关<sup>[2-9, 21]</sup>。如Song等<sup>[21]</sup>做的荟萃分析纳入了38项研究分析CA19-9与胃癌患者预后的关系,结果发现术前CA19-9阳性的患者生存期明显缩短( $HR=1.85$ ,  $95\% CI=1.16\sim 2.95$ )。但在这方面研究多着眼于胃癌根治术前肿瘤标志物与患者预后的相关性,关于肿瘤标志物在晚期胃癌患者预后中的价值的研究较少。Catalano等<sup>[22]</sup>曾研究CEA与接受二线化疗的胃癌患者预后的相关性,结果显示CEA > 50 ng/mL者的生存期较≤ 50 ng/mL者明显缩短(5.0个月 vs. 7.0个月,  $P=0.002$ ),且在多因素分析中CEA > 50 ng/mL也是独立预后因素( $HR=1.86$ ,  $95\% CI=1.21\sim 2.88$ )。本研究分析了肿瘤标志物与一线化疗胃癌患者生存期的相关性。单因素分析显示CA72.4阳性者及CA125阳性者分别较CA72.4阴性者及CA125阴性者的PFS和OS均明显缩短( $P<0.05$ ),而多因素分析也证实CA72.4、CA125是患者的独立预后因素。

关于腹膜转移在胃癌患者预后方面的价值,很多学者早有研究,有结果显示腹膜转移或腹水是胃癌患者的独立预后因素,有腹膜转移者预后差<sup>[23-25]</sup>。Lee等<sup>[25]</sup>的研究中,有腹膜或腹水的胃癌患者1年生存率为26.1%,而无腹膜转移者为42.1%,两者有显著的统计学差异( $P<0.001$ )。

同样,在本项研究的多因素分析中,腹膜转移也是胃癌患者的独立预后因素( $RR=8.736$ ,  $95\% CI=1.314\sim 58.097$ ),再次证实了之前的研究。

此外,既往很多研究分析了胃癌患者的病理分化程度与预后的相关性,结论不一,有的显示分化差者预后差<sup>[26]</sup>,而有的显示肿瘤分化程度虽与其他临床病理学因素如肿瘤浸润深度、淋巴结受侵、肿瘤分期等有关,但与患者预后却无明显相关<sup>[27]</sup>。而且我们发现这类研究也是多局限于分析在手术切除的胃癌患者中分化程度与预后的相关性,而分析分化程度在晚期胃癌患者中预后价值的研究很少,只有个别研究,其结果也是阴性的。如Lee等<sup>[25]</sup>的研究中分化好与分化差的胃癌患者的1年生存率分别为39.5%和37.7% ( $P=0.949$ ),差异无统计学意义;Catalano等<sup>[22]</sup>在75例接受二线化疗的胃癌患者中分析了肿瘤分化程度的预后价值,结果显示分化好与分化差者1年生存率也无统计学差异(18.4个月 vs. 22.2个月,  $P=0.447$ )。本研究中分析的是在接受一线化疗的不可手术切除的局部进展期及晚期胃癌患者中肿瘤分化程度与生存的相关性,多因素分析显示肿瘤分化程度是患者的独立预后因素。

联合多种预后因素创建预后模型可更好地评估患者的预后。之前已有学者<sup>[24-25,28-29]</sup>试图创建晚期胃癌患者的预后模型。Chau等<sup>[24]</sup>分析了1 080例局部进展期和转移性食管-胃癌患者的预后因素,多因素分析得到4种独立预后因素 $PS \geq 2$ 、肝转移、腹膜转移和碱性磷酸酶 $ALP \geq 100 U/L$ ,根据危险因素个数将所有患者分至好(无危险因素)、中(1至2种危险因素)、差(3至4种危险因素)3组,3组的1年生存率分别为48.5%、25.7%和11% ( $P < 0.0001$ )。而Lee<sup>[25]</sup>的研究显示预后差的因素有胃切除史、白蛋白 $< 36 g/L$ 、 $ALP > 85 U/L$ 、 $ECOG \geq 2$ 、骨转移、腹水,风险低(0或1种危险因素)、中(2至4种危险因素)、高(5至6种危险因素)3组患者的中位生存期分别为12.5、7.0、2.7个月。本项研究中,多因素分析显示患者的独立预后因素有4种:肿瘤分化程度( $RR=42.282$ ,  $95\% CI=3.385\sim 528.159$ ,  $P=0.004$ )腹膜转移( $RR=8.736$ ;  $95\% CI=1.314\sim 58.097$ ,  $P=0.025$ )、 $CA72.4 > 6.7 U/mL$  ( $RR=6.718$ ,  $95\% CI=1.643\sim 27.466$ ,  $P=0.008$ )和 $CA125 > 35.0 U/mL$  ( $RR=5.483$ ,  $95\% CI=1.016\sim 29.601$ ,

$P=0.048$ )。定义肿瘤分化差、腹膜转移、 $CA72.4(+)$ 、 $CA125(+)$ 为4种危险因素,无危险因素或仅1种危险因素者为低危人群,有1种以上危险因素者为高危人群,结果显示高危人群和低危人群的中位生存期分别为9.9个月和18.5个月 ( $P=0.001$ ),差异有统计学意义。由此看来,可根据这些因素很好地评估患者的预后,并据此为患者制定个体化的治疗方案。

总之,本研究分析了不可手术切除的局部进展期胃癌及转移性胃癌患者中CEA、CA19-9、CA72.4、CA125 4种肿瘤标记物的表达情况及其预后价值。CEA、CA19-9、CA72.4、CA125的阳性率分别为46.8%、40.2%、53.5%和35.0%。CEA与肝转移、CA125与腹膜转移有关。单因素分析中CA72.4阳性者及CA125阳性者分别较CA72.4阴性者及CA125阴性者的PFS和OS均明显缩短,而多因素分析也证实CA72.4、CA125是患者的独立预后因素。此外多因素分析中肿瘤分化程度、腹膜转移也是患者的独立预后因素。定义肿瘤分化差、腹膜转移、 $CA72.4(+)$ 、 $CA125(+)$ 为4种危险因素,根据危险因素个数将患者分成高危人群和低危人群,高危者的生存期明显缩短。这种预后模型可帮助临床更好地将患者分层,并据此为患者制定更适合的个体化治疗方案。

#### 参考文献

- [1] Goto O, Shimoda M, Sasaki M, et al. Potential for peritoneal cancer cell seeding in endoscopic full-thickness resection for early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(2):450-456. doi: 10.1016/j.gie.2017.08.036.
- [2] Suenaga Y, Kanda M, Ito S, et al. Prognostic significance of perioperative tumor marker levels in stage II/III gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(1):17-27. doi: 10.4251/wjgo.v11.i1.17.
- [3] Huang ZB, Zhou X, Xu J, et al. Prognostic value of preoperative serum tumor markers in gastric cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(2):170-176. doi: 10.5306/wjco.v5.i2.170.
- [4] Wang W, Chen XL, Zhao SY, et al. Prognostic significance of preoperative serum CA125, CA19-9 and CEA in gastric carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):35423-35436. doi: 10.18632/oncotarget.8770.
- [5] Lin JX, Wang W, Lin JP, et al. Preoperative Tumor Markers Independently Predict Survival in Stage III Gastric Cancer Patients:

- Should We Include Tumor Markers in AJCC Staging?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(9): 2703–2712. doi: 10.1245/s10434-018-6634-z.
- [6] Zhang Q, Qu H, Sun G, et al. Early postoperative tumor marker responses provide a robust prognostic indicator for N3 stage gastric cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(32):e7560. doi: 10.1097/MD.0000000000007560.
- [7] Feng F, Sun L, Liu Z, et al. Prognostic values of normal preoperative serum cancer markers for gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36):58459–58469. doi: 10.18632/oncotarget.11248.
- [8] Uda H, Kanda M, Tanaka C, et al. Perioperative Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Predict Recurrence and Survival of Patients with Pathological T2–4 Gastric Cancer Treated with Curative Gastrectomy[J]. *Dig Surg*, 2018, 35(1):55–63. doi: 10.1159/000471931.
- [9] Feng F, Tian Y, Xu G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19–9, AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):737. doi: 10.1186/s12885-017-3738-y.
- [10] Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1):26–33. doi: 10.1007/s10120-013-0259-5.
- [11] 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]. *Clin Chim Acta*, 2014, 437:183–186. doi: 10.1016/j.cca.2014.07.034.
- [12] 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]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(131):863–869.
- [13] Liang Y, Wang W, Fang C, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19–9 and CA72–4 in patients with gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49565–49573. doi: 10.18632/oncotarget.10391.
- [14] 杨朝美, 杨晏. PGR与血清肿瘤标记物联合检测在胃癌诊断的临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(4):523–527. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.020.
- Yang CM, Yang Y. Clinical significance of combined detection of PGR and serum tumor markers in diagnosis of gastric cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(4):523–527. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.020.
- [15] Chen C, Chen Q, Zhao Q, et al. Value of Combined Detection of Serum CEA, CA72–4, CA19–9, CA15–3 and CA12–5 in the Diagnosis of Gastric Cancer[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(3):260–263.
- [16] Song JC, Ding XL, Zhang Y, et al. Prospective and prognostic factors for hepatic metastasis of gastric carcinoma: A retrospective analysis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(2):298–304. . doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_576\_17.
- [17] 周鹏, 曲辉, 史惠文, 等. 血清糖类抗原125对胃癌腹膜转移及其预后的预测价值[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(10):1027–1030. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.10.017.
- Zhou P, Qu H, Shi HW, et al. Predictive value of CA125 in peritoneal metastasis and prognosis of patients with gastric carcinoma[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014, 17(10):1027–1030. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.10.017.
- [18] Luo T, Chen W, Wang L, et al. CA125 is a potential biomarker to predict surgically incurable gastric and cardia cancer: A retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(51):e5297. doi: 10.1097/MD.0000000000005297.
- [19] Lai H, Jin Q, Lin Y, et al. Combined use of lysyl oxidase, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigens improves the sensitivity of biomarkers in predicting lymph node metastasis and peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10):10547–10554. doi: 10.1007/s13277-014-2355-5.
- [20] 赵骏杰, 周荣健, 张启, 等. 胃癌腹膜转移风险评估模型的建立及其预测价值[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(1):47–52. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.010.
- Zhao JJ, Zhou RJ, Zhang Q, et al. Establishment of risk evaluation model of peritoneal metastasis in gastric cancer and its predictive value[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2017, 20(1):47–52. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.010.
- [21] Song YX, Huang XZ, Gao P, et al. Clinicopathologic and Prognostic Value of Serum Carbohydrate Antigen 19–9 in Gastric Cancer: A Meta-Analysis[J]. *Dis Markers*, 2015:549843. doi: 10.1155/2015/549843.
- [22] Catalano V, Graziano F, Santini D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(9):1402–1407. doi: 10.1038/sj.bjc.6604732.
- [23] Yarema R, Mielko J, Fetsych T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(6):2877–2885. doi: 10.1002/cam4.2204.
- [24] Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 2395–2403. doi: 10.1200/JCO.2004.08.154.
- [25] Lee J, Lim T, Uhm JE, et al. Prognostic model to predict survival

- following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(5): 886–891. doi: 10.1093/annonc/mdl501.
- [26] Shiraiishi N, Sato K, Yasuda K, et al. Multivariate prognostic study on large gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96(1):14–18. doi: 10.1002/jso.20631.
- [27] Feng F, Liu J, Wang F, et al. Prognostic value of differentiation status in gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):865. doi: 10.1186/s12885-018-4780-0.
- [28] Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, et al. Nomogram-based prediction of survival in patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma receiving first-line chemotherapy: a multicenter prospective study in the era of trastuzumab[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(12):1526–1535. doi: 10.1038/bjc.2017.122.
- [29] Hsieh MC, Wang SH, Chuah SK, et al. A Prognostic Model Using Inflammation- and Nutrition-Based Scores in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma Treated With Chemotherapy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(17):e3504. doi: 10.1097/MD.0000000000003504.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 孙志伟, 贾军, 杜丰, 等. 不可手术切除的局部进展期或转移性胃癌患者一线化疗前血液肿瘤标志物在预后评估中的价值[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(8):1023–1030. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.018

Cite this article as: Sun ZW, Jia J, Du F, et al. Value of blood tumor markers in prediction assessment before first-line chemotherapy of patients with non-resectable locally advanced or metastatic gastric cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(8):1023–1030. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.018

## 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计 (分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计 (应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计 (应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则 (随机、对照、重复、均衡) 概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料, 用  $M (QR)$  表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间有显著性 (或非常显著性) 的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称 (如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等), 统计量的具体值 (如  $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$  等) 应可能给出具体的  $P$  值 (如  $P=0.0238$ ); 当涉及到总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。

中国普通外科杂志编辑部