

术前血清 CEA 水平与非小细胞肺癌预后关系的 Meta 分析*

谢小妹 陈 龙[△] 黄江琼 梁 霞 张晓静

(广西医科大学附属肿瘤医院放疗科 广西 南宁 530021)

摘要 目的 采用 Meta 分析的方法评估术前血清 CEA(carcinoembryonic antigen)高水平与非小细胞肺癌(NSCLC)预后之间的关系。方法:从 PubMed、EMBASE 数据库中查找血清 CEA 水平与 NSCLC 预后关系的相关研究,收集每篇文献的相对危险比(hazard ratio, HR)以及 95%可信区间(95%CI),应用 Meta 分析 Dersimonian-Laird 模型对文献进行定量综合分析。结果 共入选 13 篇文献,累计研究 CEA 与 NSCLC 预后关系的病例 3505 例。对入选 13 篇文献进行一致性检验,文献具有异质性($Q=2201.96$ $P=0.000$),合并相对危险比 HR 为 2.33(95%可信区间 2.03-2.68 $P=0.000$)。结论 术前血清 CEA 高浓度水平可能是 NSCLC 的不良预后因素。关键词 非小细胞肺癌,CEA,预后,Meta 分析

中图分类号 R734.2 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)19-3689-04

Prognostic Significance of Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen in Non-Small Cell Lung Cancer:A Meta-Analysis*

XIE Xiao-mei, CHEN Long[△], HUANG Jiang-qiong, LIANG Xia, ZHANG Xiao-jing

(Department of Radiotherapy, Guangxi tumor Hospital, Nanning, Guangxi, 530021, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the relationship between elevated preoperative serum CEA and the prognosis of non-small cell lung cancer by a meta-analysis. **Methods:** Searched Articles on the correlation of elevated concentration of preoperative serum CEA expression with the prognosis of non-small cell lung cancer from Medline and Embase, extracted the HR (hazard ratio) and 95%CI (confidence interval) in every article. Analyzed the results of 13 studies by Dersimonian-Laird method. **Results:** 3505 patients of the relation between the level of CEA and NSCLC prognosis researched from 13 studies were included. The analysis for homogeneity (Q statistics test) showed that all eligible studies were with heterogeneity ($Q=2201.96$, $P=0.000$). The combined HR was 2.33 and 95%CI was 2.03-2.68, $P=0.000$. **Conclusion:** High concentrations of Preoperative CEA may be the poor prognosis factor of non-small cell lung cancer.

Key words: Non-Small Cell Lung Cancer; Carcinoembryonic Antigen; Prognosis; Meta-Analysis

Chinese Library Classification: R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)19-3689-04

前言

根据国际癌症研究所(IARC)2008 统计数据^[1],肺癌位于恶性肿瘤之首,尽管目前诊疗水平不断发展,然而,其总的 5 年生存率仅为 15%,有多个报道表明术后病理、胸膜侵犯、肿瘤直径、组织学类型是其重要的预后因素^[2-3]。在恶性肿瘤中,包括非小细胞肺癌,癌胚抗原(CEA)是一种较为常见的肿瘤标志物。晚期 NSCLC 中,40%~60%的病人血清中 CEA 水平升高,高水平的 CEA 对于监测化疗疗效及预测复发提供了有用的信息。然而,CEA 对非小细胞肺癌的预后价值目前仍然存在争论,一些研究显示 CEA 升高不利于非小细胞肺癌患者预后^[4,7,9-15],而另一些研究则显示 CEA 升高对 NSCLC 患者预后无影响或者有影响但比较弱^[6,8,16,17]。为了更科学地评估 CEA 与非小细胞肺癌预后的关系,减少各研究间的偏倚和差异,我们运用 META 分析对以往的研究结果进行综合定量分析,评价术前血清 CEA 水平与非小细胞肺癌预后的关系。

1 方法

1.1 数据来源

在 PUBMED 和 EMBASE 上检索已发表的关于术前血清 CEA 高水平表达与 NSCLC 预后之间关系的文献。发表年限截止于 2011 年 4 月,检索词包括 "CEA"、"NSCLC" 或 "Non-small cell lung cancer" 和 "prognosis",同时搜索所有纳入研究的参考文献,检索语种不局限为英语。为了避免数据重复,本文对于同一作者多次发表的相同文献只采用最新或最完整的研究。只有全文方可纳入本研究。

1.2 文献选择

2 名研究者(谢小妹,张晓静)进行文献筛选。为了避免意见不一,第三个研究者(陈龙)进行协调。文献纳入标准如下:①研究对象为经过病理组织或细胞学确诊的 NSCLC 病例,所有病例均经手术治疗;②研究术前 CEA 水平与 NSCLC 预后的关系,可获取完整的 NSCLC 预后生存资料(如生存率、生存曲线、

* 基金项目:广西自然科学基金项目(2011jjA40272)

作者简介:谢小妹(1981-),女,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤放射治疗, E-mail:gxsm2007@163.com

[△]通讯作者:陈龙, Tel:0771-5310364, E-mail: chenlong810@yahoo.com.cn

(收稿日期:2011-11-20 接受日期:2011-12-10)

相对危险比等) ③检索范围限于已经公开发表的文献,所需数据均可以从原文获得。文献排除标准 ①综述、信件、作者答复、会议摘要、动物研究;②关于小细胞肺癌的研究;③不能获取详细生存资料(如生存率、生存曲线、HR 等)的研究;④少于 5 年随访期的研究。

1.3 资料采集及数据分析

数据统计处理均采用 Stata10.0 统计软件(Intercooled Stata 10)进行分析。应用 HR 作为本研究效应统计量,收集每个研究的相关信息。对于已提供 HR 和 P 值的研究,按照公式 $Var(RR_i)=[\ln(RR_i)/z]^2$ 估计方差值。如文献中未提供 HR 的指标,则可根据下列公式进行计算 $HR=[P_0/(1-P_0)]/[P_1/(1-P_1)]$,其中 P_0 代表 CEA 低表达组(阴性组)的 5 年生存率, P_1 代表 CEA 高表达组(阳性组)的 5 年生存率。对于无 HR 或 5 年生存率数据而仅有生存曲线及 P 值的研究,可以通过 Engauge Digitizer 4.1 软件读取生存曲线中的 5 年生存率来计算出 HR 和 95%CI^[4]。

对各个研究进行一致性检验,若各研究间的结果具有同质性,则应用固定效应模型(Peto 法)进行加权合并;若存在异质性,则采用随机效应模型(Dersimonian-Laird)进行加权合并。应用漏斗图分析法来评价发表性偏倚。应用 Q 统计量法进行一致性检验。当 $P=0.05$ 时,失安全系数计算公式 $Nfs_{0.05}=(\sum Z/1.64)^2-k$,式中 k 为纳入研究个数 z 为各个研究的 z 值(该值可以对各研究得到的 P 值进行查找正态分布表获取),若失安全系数越大则说明研究的结果越稳定,而结论被推翻的可能性越小。所有数据均为双侧检验。 $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索

根据材料与方法所述的关键词在 PubMed 及 EMBASE 中共检索出 173 篇文献。通过阅读所检索到文献的摘要,依据文献纳入及排除标准,剔除重复或及与本研究无关文献,查阅剩余文献全文,最后一共有 13 篇文献符合入选标准,见图 1。所有研究均为回顾性研究。累计研究 CEA 与 NSCLC 预后关系的病例 3505 例,大部分为 I~III 期肺癌患者,所有研究患者均接受了手术治疗,研究实验的标本均为治疗前的血清 CEA(表 1)。

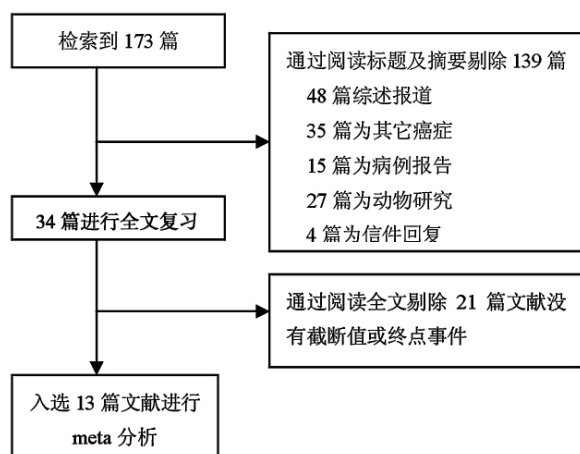


图 1 文献检索图

Fig.1 Flow diagram of study selection

2.2 数据分析

通过检索及筛选,本文共纳入文献 13 篇(总样本量 3505 例)。13 篇入选文献均研究了多种 NSCLC 预后相关的因素,如年龄、性别、组织学、临床分期、TMI (Tumor marker index)、CYFRA 21-1 等。为排除其他预后相关因素对 CEA 预后作用的混杂效应,本研究尽量采用多变量分析指标分析。对未直接提供 HR 和 95%CI 而仅有生存曲线及 P 值的文献,根据数据统计分析中介绍的方法,进一步分析计算出 HR 及 95%CI。

2.2.1 一致性检验 采用 stata10.0 统计软件分析,对各个研究进行一致性检验,异质性检验统计量为 Q。结果提示各研究间存在明显的异质性($Q=2201.96$, $P=0.000$)。对文献进行定量综合分析采用随机效应模型 Dersimonian-Laird 模型。

2.2.2 Meta 分析 根据纳入标准及排除标准,最后纳入 13 篇文献,其中 11 篇(样本量为 2450 例)文献结果显示 CEA 阳性是 NSCLC 的不良预后因素,而其中 4 篇(样本量为 1055 例)指出 CEA 阳性与 NSCLC 的预后无显著相关性。应用 Dersimonian-Laird 模型对入选文献进行分析。合并各个研究中的相对危险比 HR 为 2.33(95%可信区间 2.03~2.68, $P=0.000$),见图 2。

2.2.3 漏斗图分析 采用漏斗图进行发表性偏倚分析,见图 3。所纳入的大多数研究位于漏斗边($P=0.163$),说明发表性偏倚对本研究具有一定的影响。继而进行失安全系数分析,结果为 39,表明要使得合并效应无统计学意义,至少需增加 39 个无统计学意义的研究,说明了本研究受发表性偏倚影响程度较小,结论较可靠。

3 讨论

CEA 是属于免疫球蛋白家族的一种分子量为 180 kDa 的跨膜糖蛋白,其本身是一个杂合体,包括非特异性的交叉反应抗原(NCA)及胆道分泌的糖蛋白,所有基因均位于 19 号染色体。CEA 在肺癌细胞中是非钙离子依赖性黏附分子,在同型或异型细胞之间发挥黏附作用。CEA 作为血清肿瘤标志物已广泛用于包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的研究。虽然其血清水平与非小细胞肺癌分期相关,但关于 CEA 与非小细胞肺癌预后的研究结果仍存在争议。本研究对入选 13 篇文献进行分析,文献具有异质性($Q=2201.96$, $P=0.000$),合并相对危险比 HR 为 2.33(95%可信区间 2.03~2.68, $P=0.000$),这表明治疗前血清 CEA 高水平表达是 NSCLC 的不良预后指标。这为进一步阐明非小细胞肺癌的发病机制、诊断和预后复发检测提供了一可行的生物学指标。

本 Meta 分析存在一定的局限性。第一,所纳入研究中测量 CEA 的方法不一,所选取的截断值也不一致;第二,随访时间与对于终点事件的定义不同,另外,许多研究没有提到完整随访;第三,死亡相关风险未与混杂因素(如年龄、病理组织类型、临床分期、其它肿瘤标志物水平等)调整,因此部分效应归于高水平的 CEA;第四,由于未能获取原始数据进行 ROC 曲线分析及其它分析,我们不能确定最佳截断值;最后,各研究间存在明显异质性,如有 6 篇文献^[6,8,9,12,15,17]只选择了 I 期 NSCL 患者作为研究对象, Hsu 等^[8]研究对象仅为女性患者,各研究年限跨度大,从最早为 1994 年,最近的研究为 2010 年。本研究仅选择已发表的文献进行分析,阳性结果的报道往往比阴性结果的报道

表 1 纳入文献特征
Table 1 Characteristics of included studies

Study	Country	N	Stage	N of Positive	Measure ment	Cut off (ng/ml)	HR related indicators	Signifi cance
Tomita 2010 ^[5]	Japan	291	~	126	NG	5	OS	S
Blankenburg 2008 ^[6]	Germany	240		NG	EIA	6.7	OS	NS
Fukai 2007 ^[7]	Japan	45		20	EIA	5	OS	S
Matsuoka 2007 ^[8]	Japan	257		66	EIA	5	OS	NS
Hsu 2007 ^[9]	Taiwan	162		47	IRMA	6	OS	S
Tomita 2006 ^[10]	Japan	78		42	EIA	5	SC	S
Okada 2004 ^[11]	Japan	1000	~	368	EIA	5	OS	S
Niizeki 2004 ^[12]	Japan	43		19	NG	2.5	OS	S
Okada 2003 ^[13]	Japan	265	~	85	IRMA	5	SC	S
Sawabata 2002 ^[14]	Japan	297	~	56	EIA	7	OS	S
Suzuki 1996 ^[15]	Japan	269		89	NG	5	OS	S
Grazia 1994 ^[16]	New York	260	~	178	IHC	NG	OS	NS
Tsuchiya 2007 ^[17]	Japan	298		60	NG	5	OS	NS

Note: Definition of abbreviations: EIA=enzyme immunoassay; IRMA=immunoradio-metric assay; IHC= immunohistochemical studies; NG=not given;NS=not significant; S=Significant; OS=overall survival; SC=Survival curve.

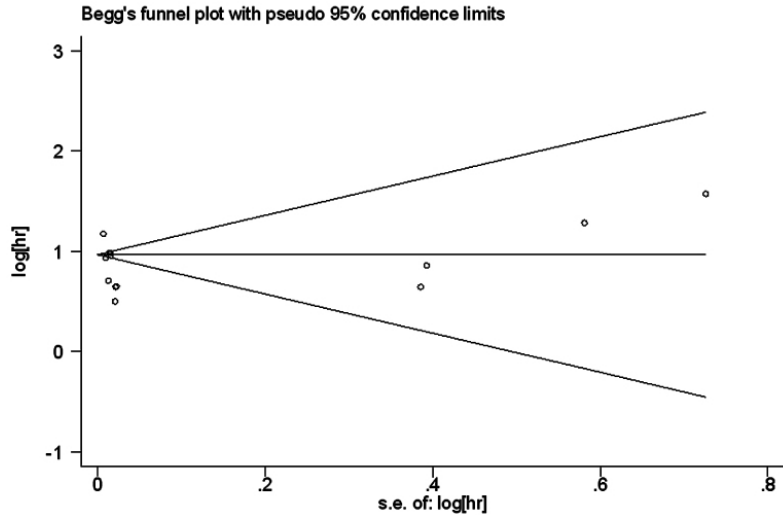


图 2 Meta 分析结果

Fig.2 Results of Meta analysis

更易于发表 ,或提供信息较为详细 ,剔除无统计学意义且未提供详细数据的文献对 Meta 分析结果存在一定影响 ,因此本 meta 分析存在发表性偏倚。但发表偏倚评价结果表明 ,本研究受发表性偏倚影响程度较小 ,结论较可靠。以上因素影响了 Meta 分析的结果。

总之 ,血清 CEA 高水平表达与 NSCLC 不良预后有关。但由于所纳入文献偏少 ,以及各种局限性和偏倚的存在 ,该结论尚需要更大规模地使用更标准检测方法的临床试验加以验证 ,方可获取更具有说服力的结果 ,以为非细胞肺癌患者的临床用药与检测提供更有力的指导^[18]。

参 考 文 献(References)

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics.CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90

[2] Jiang Li, Jiang Yan. Studies on the inhibitory effects of Celecoxib on lung carcinoma[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2011,1(3) :209-211

[3] 杜均祥,梁翠微,彭东旭,等. 晚期非小细胞肺癌应用吉西他滨维持治疗的疗效分析[J].肿瘤药学,2011,1(3):209-211

Du Jun-xiang, Liang Cui-wei, Peng Dong-xu, et al. Evaluation of the efficacy of gemcitabine as maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Anti-tumor Pharmacy,2011,1(3):209-211

[4] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to

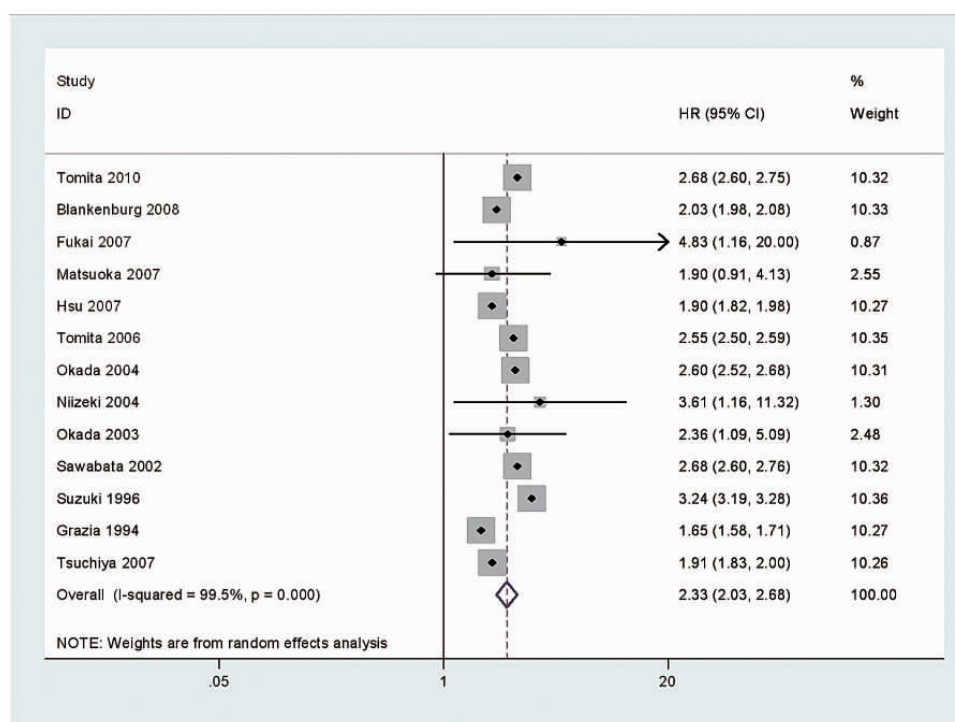


图3 漏斗图分析结果

Fig.3 Result of Funnel plot analysis

perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints[J]. Stat Med,1998,17(24):2815-2834

- [5] Tomita, M, Shimizu, T, Ayabe, T., et al. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res,2010,30(7):3099-3102
- [6] Blankenburg, F., Hatz, R., Nagel, D. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer: external validation of a prognostic score [J]. Tumour Biol, 2008,29(4):272-277
- [7] Fukai, R., Sakao, Y., Sakuraba, M. The prognostic value of carcinoembryonic antigen in T1N1M0 and T2N1M0 non-small cell carcinoma of the lung[J]. Eur J Cardiothorac Surg,2007,32(3):440-444
- [8] Matsuoka, K., Sumitomo, S., Nakashima, N. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer [J]. Eur J Cardiothorac Surg,2007, 32(3):435-439
- [9] Hsu, W. H., Huang, C. S., Hsu, H. S. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level is a prognostic factor in women with early non-small-cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg,2007,83(2):419-424
- [10] Tomita, M., Matsuzaki, Y., Shimizu, T. Relationship between serum carcinoembryonic antigen level and T status in non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2006,26(5B):3845-3848
- [11] Okada, M., Nishio, W., Sakamoto, T. Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: analysis of 1 000 consecutive resections for clinical stage I

disease[J].Ann Thorac Surg,2004,78(1):216-221

- [12] Niizeki, H., Morikawa, T., Okushiba, S. Survival and prognostic factors in resected cN2-pN0 non-small cell lung cancer [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg,2004,10(1):9-13
- [13] Okada, M., Sakamoto, T., Nishio, W. Characteristics and prognosis of patients after resection of nonsmall cell lung carcinoma measuring 2 cm or less in greatest dimension[J]. Cancer,2003,98(3):535-541
- [14] Sawabata, N., Ohta, M., Takeda, S. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg,2002,74(1):174-179
- [15] Suzuki, K., Nagai, K., Yoshida, J. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status[J].J Thorac Cardiovasc Surg,1999,118(1):145-153
- [16] Graziano, S. L., Tatum, A. H., Newman, N. B. The prognostic significance of neuroendocrine markers and carcinoembryonic antigen in patients with resected stage I and II non-small cell lung cancer[J].Cancer Res,1994,54(11):2908-2913
- [17] Tsuchiya, T., Akamine, S., Muraoka, M. Stage IA non-small cell lung cancer: vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy[J]. Lung Cancer,2007,56(3):341-348
- [18] Guo Ya-peng, Zeng Xin-yan, Kuang Shi-yan, et al. The clinical investigation of docetaxel single and weekly administration strategy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Anti-tumor Pharmacy,2011,1(2):104-106