

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.028

血清 CEA、CA211 水平与晚期非小细胞肺癌靶向治疗患者疗效、预后的关系及其诊断价值分析 *

宁瑞玲 于起涛[△] 曾爱屏 王惠临 赵文华 蒋 玮 苏翠云

(广西医科大学附属肿瘤医院呼吸肿瘤内科 广西 南宁 530021)

摘要 目的:探讨血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CA211)水平与晚期非小细胞肺癌(NSCLC)靶向治疗患者疗效、预后的关系,并分析其治疗有效性的诊断价值。**方法:**选取 2013 年 6 月到 2017 年 8 月期间在广西医科大学附属肿瘤医院接受治疗的晚期 NSCLC 患者 90 例,所有患者均采用盐酸厄洛替尼片进行治疗。记录所有患者治疗后的临床疗效,根据治疗效果将患者分为有效组和无效组,比较不同治疗效果患者的血清 CEA、CA211 水平,分析血清 CEA、CA211 水平与患者无进展生存期(PFS)的关系,并分析患者血清 CEA、CA211 单独检测和联合检测对治疗有效性的诊断价值。**结果:**靶向治疗后,90 例晚期 NSCLC 患者的总有效率为 44.44%。治疗后,有效组的血清 CEA、CA211 水平明显低于治疗前,无效组的血清 CEA、CA211 水平明显高于治疗前($P<0.05$),有效组的血清 CEA、CA211 水平明显低于无效组($P<0.05$)。CEA ≥ 15 ng/mL 的患者 PFS 明显短于 CEA <15 ng/mL 的患者($P<0.05$),CA211 ≥ 5 ng/mL 的患者 PFS 明显短于 CA211 <5 ng/mL 的患者($P<0.05$),血清 CEA、CA211 联合检测的敏感度高于 CEA、CA211 单独检测($P<0.05$)。**结论:**CEA 和 CA211 水平与晚期 NSCLC 靶向治疗患者疗效、预后有关,且血清 CEA、CA211 联合检测可提高靶向治疗效果评价的敏感度。

关键词:晚期;非小细胞肺癌;靶向治疗;癌胚抗原;细胞角蛋白 19 片段;疗效;预后;诊断价值

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)18-3527-04

The Relationship between Serum CEA and CA211 Levels and the Efficacy, Prognosis and Diagnostic Value of Targeted Therapy for Advanced Non-small Cell lung Cancer*

NING Rui-ling, YU Qi-tao[△], ZENG Ai-ping, WANG Hui-lin, ZHAO Wen-hua, JIANG Wei, SU Cui-yun

(Department of Respiratory Oncology, The Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment (CA211) levels and the efficacy and prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC), and to analyze its diagnostic value for therapeutic effectiveness. **Methods:** 90 patients with advanced NSCLC who were treated in The Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University from June 2013 to August 2017 were enrolled. All patients were treated with erlotinib hydrochloride tablets. The clinical efficacy of all patients after treatment was recorded. According to the treatment effect, the patients were divided into effective group and ineffective group. The serum CEA and CA211 levels of patients with different therapeutic effects were compared. The relationship between serum CEA and CA211 levels and patient progression-free survival (PFS) was analyzed. The diagnostic value of serum CEA and CA211 indicators in patients with serum alone and combined detection was evaluated. **Results:** After targeted therapy, the total effective rate of 90 patients with advanced NSCLC was 44.44%. After treatment, the levels of serum CEA and CA211 in the effective group were significantly lower than those before treatment. The levels of serum CEA and CA211 in the ineffective group were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). The serum CEA and CA211 levels in the effective group were significantly lower than those in the ineffective group ($P<0.05$). PFS in patients with CEA ≥ 15 ng/mL was significantly shorter than that PFS in patients with CEA <15 ng/mL ($P<0.05$). PFS in patients with CA211 ≥ 5 ng/mL was significantly shorter than PFS in patients with CA211 <5 ng/mL ($P<0.05$). The sensitivity of combined detection of serum CEA and CA211 was higher than that of CEA and CA211 alone ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of CEA and CA211 are related to the efficacy and prognosis of patients with advanced NSCLC therapy, and the combined detection of serum CEA and CA211 can improve the sensitivity of targeted therapy evaluation.

Key words: Advanced stage; Non-small cell lung cancer; Targeted therapy; Carcinoembryonic antigen; Cytokeratin 19 fragment; Efficacy; Prognosis; Diagnostic value

* 基金项目:广西高校中青年教师基础能力提升项目(2018KY0121)

作者简介:宁瑞玲(1976-),女,硕士,副主任医师,从事呼吸肿瘤内科方面的研究,E-mail: ling76121@126.com

[△] 通讯作者:于起涛(1963-),男,本科,主任医师,从事呼吸肿瘤内科方面的研究,E-mail: yqt178@163.com

(收稿日期:2019-01-04 接受日期:2019-01-26)

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)18-3527-04

前言

肺癌是我国发病率最高的恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的类型,占所有肺癌的85%以上^[1,2]。大部分NSCLC患者在早期症状通常较为轻微,甚至可无任何不适,因此NSCLC患者在被临床确诊时通常已进入晚期,错过了最佳的手术治疗时机^[3,4]。近年来,靶向治疗在晚期NSCLC患者的治疗中得到了广泛应用,其可有效改善表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)基因敏感突变的晚期NSCLC患者的生活质量,同时可以延长患者的生存时间^[5,6]。目前临床上通常通过复查计算机断层扫描(Computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)来评价NSCLC患者的治疗效果,但除此之外,一些常见的血清肿瘤标志物也可以作为次要考察指标用于疗效的辅助评估^[7,8]。癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)是一种糖蛋白,细胞角蛋白19片段(Cytokeratin 19 fragment, CA211)是一种酸性蛋白质,二者均是常见的肺癌血清肿瘤标志物^[9,10]。本研究分析了CEA和CA211水平与晚期NSCLC靶向治疗患者疗效、预后的关系,并进一步分析了两指标对治疗有效性的诊断价值,以期临床评估晚期NSCLC靶向治疗患者的疗效和预后提供新的思路,现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年6月到2017年8月期间在广西医科大学附属肿瘤医院接受治疗的晚期NSCLC患者90例,纳入标准:(1)所有患者均经细胞学和组织学明确诊断为NSCLC;(2)存在至少一个可测量病灶,TNM分期为III-IV期;(3)卡氏评分^[11]>70分;(4)均对本次研究药物无禁忌证;(5)所有患者以及患者家属对于本次研究知情,并签署同意书。排除标准:(1)合并有其他恶性肿瘤者;(2)患有严重心血管系统疾病者;(3)合并有严重肝肾功能障碍者;(4)预计生存期<3个月者。90例患者中男性52例,女性38例,年龄41-71岁,平均年龄(56.84±8.68)岁,病理类型:腺癌56例,鳞癌34例,吸烟情况:吸烟61例,不吸烟29例。本次研究已通过广西医科大学附属肿瘤医院伦理委员会的批准。

1.2 治疗方法

所有患者均采用盐酸厄洛替尼片(Roche Registration GmbH,注册证号:H20170143,规格:150mg)进行治疗,150mg/d,治疗2个月,治疗期间密切关注患者的情况,若出现异常及时进行对症处理。

1.3 疗效评价

根据RECIST 1.1版实体瘤评价标准进行疗效评价^[12],完全缓解(Complete Response, CR):治疗后患者的所有肿瘤病灶均消失,且维持时间超过1个月;部分缓解(Partial response, PR):治疗后患者的肿瘤组织最大直径总和缩小程度超过

30%,且维持时间超过1个月;疾病稳定(Stable disease, SD):治疗后患者的肿瘤病灶的最大直径有所缩小,但尚未达到PR的水准,或是肿瘤病灶的最大直径有所增大,但尚未超过20%;疾病进展(Progressive disease, PD):治疗后患者的肿瘤病灶最大直径的总和增加程度超过20%,或出现新的病灶。总有效率=(CR+PR)例数/总例数×100%。

1.4 血清CEA、CA211水平检测

在治疗前和治疗后抽取所有患者的空腹静脉血5mL,以3000 r/min的离心速度进行10 min的离心,分离血清,采用电化学发光法检测血清中的CEA、CA211的水平,试剂盒购于美国R&D公司,测定步骤严格遵循试剂盒说明书进行。

1.5 预后评估

所有患者均随访至2018年10月,随访方式主要包括门诊定期复查、信访和电话随访,记录患者的无进展生存期(Progression free survival, PFS):患者服药到疾病进展之间的时间差。

1.6 观察指标

根据疗效评价结果将患者分为有效组和无效组,将CR与PR的患者纳入到有效组,将SD与PD的患者纳入到无效组。比较不同治疗效果患者血清CEA、CA211水平,分析血清CEA、CA211水平与患者PFS的关系,并分析患者血清CEA、CA211单独检测和两者联合检测对治疗有效性的诊断价值。

1.7 统计学方法

以SPSS24.0软件分析数据,以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示计量资料,采用t检验,以率的形式表示计数资料,进行卡方检验,检验标准设置为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的近期疗效

经靶向治疗后,90例晚期NSCLC患者中,CR共0例,PR共40例,SD共32例,PD共18例,总有效率为44.44%(40/90)。

2.2 不同近期疗效的患者血清CEA、CA211水平比较

治疗前,两组患者的血清CEA、CA211水平比较无明显差异($P>0.05$),治疗后,有效组的血清CEA、CA211水平明显低于治疗前,无效组的血清CEA、CA211水平明显高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后有效组的血清CEA、CA211水平明显低于无效组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 治疗后不同血清CEA、CA211水平患者的PFS比较

CEA 15 ng/mL的患者PFS明显短于CEA<15 ng/mL的患者,差异有统计学意义($P<0.05$),CA211≥5 ng/mL的患者PFS明显短于CA211<5 ng/mL的患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.4 血清CEA、CA211对治疗有效性的诊断价值

血清CEA、CA211联合检测的敏感度高于CEA、CA211单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$),血清CEA、CA211联合检测的特异性与CEA、CA211单独检测比较无明显差异($P>0.05$),见表3。

表 1 不同近期疗效的患者血清 CEA、CA211 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of serum CEA and CA211 levels in patients with different short-term effects($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CEA(ng/ml)		CA211(ng/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Effective group	40	13.48 $\pm$ 5.22	7.46 $\pm$ 3.28#	7.18 $\pm$ 2.35	3.06 $\pm$ 2.21#
Ineffective group	50	14.21 $\pm$ 5.64	23.59 $\pm$ 4.97#	7.29 $\pm$ 2.49	10.96 $\pm$ 6.42#
t		0.631	17.668	0.213	7.431
P		0.530	0.000	0.831	0.000

Note: Compared with before treatment, # $P < 0.05$.

表 2 治疗后不同血清 CEA、CA211 水平患者的 PFS 比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of PFS in patients with different serum CEA and CA211 levels after treatment($\bar{x} \pm s$)

Index	n	PFS(month)	t	P
CEA $\geq$ 15 ng/mL	39	5.12 $\pm$ 1.23	8.219	0.000
CEA<15 ng/mL	51	8.56 $\pm$ 2.38		
CA211 $\geq$ 5 ng/mL	40	4.96 $\pm$ 1.15	8.942	0.000
CA211<5 ng/mL	50	8.89 $\pm$ 2.58		

表 3 血清 CEA、CA211 对治疗有效性的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of serum CEA and CA211 for therapeutic effectiveness

Detection index	Sensitivity	Specificity
CEA	60.00%(30/50)*	70.00%(28/40)
CA211	68.00%(34/50)*	75.00%(30/40)
Combined detection	86.00%(43/50)	80.00%(32/40)

Note: Compared with the combined detection, * $P < 0.05$.

3 讨论

肺癌是我国重点防治的恶性肿瘤, 流行病学研究显示^[13], 2006 年-2011 年期间, 我国肺癌的患病率是 130.2/10 万, 其患病率排在所有恶性肿瘤中的第二位, 而到了 2013 年^[14], 我国恶性肿瘤患病率最高的是肺癌, 每年新发病例约 73.3 万, 且患者死亡率高、预后差, 由此可见肺癌已对我国人民的生命健康构成巨大威胁。化疗一直是治疗晚期 NSCLC 患者的主要治疗手段, 但其治疗效果已到达瓶颈, 且化疗的毒副作用也在一定程度上限制了其临床应用, 目前有大量研究显示^[15,16], 对于 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者, EGFR-酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗比标准的一线化疗方案更有优势, 近年来, EGFR-酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗已成为 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者的首选治疗方案^[17,18]。目前临床上主要是通过影像学手段来评价恶性肿瘤患者的治疗效果, 虽然可准确评定疗效, 但进行影像学检查较为繁琐, 不适合在短时间内进行重复检查, 存在一定的局限性^[19,20]。近年来研究发现, 血清肿瘤标志物的表达变化对于恶性肿瘤的治疗效果具有一定参考价值, 且血清学指标检测具有取样简单、检测方便、可重复性好等优点, 适合作为短时间内恶性肿瘤治疗效果的辅助评价指标^[21]。

CEA 是一种在多种恶性肿瘤患者血清中呈高表达的肿瘤标志物, 首次在大肠癌组织中被发现, 其参与了癌细胞基质胶

原与癌细胞之间的黏附反应, 在恶性肿瘤的生长及转移中起到重要作用, 在正常情况下人血清内只存在微量的 CEA, 但在发生肺癌、大肠癌等恶性肿瘤后其表达水平会明显上升^[22-24]。CA211 是细胞角蛋白降解片段之一, 在上皮细胞恶化过程中, 细胞角蛋白会被激活的蛋白酶降解, 进而导致大量的角蛋白片段释放入血, 导致血清 CA211 水平明显上升^[25,26]。本研究结果显示, 所有患者的总有效率为 44.44%, 提示靶向治疗具有较好的临床疗效, 与相关研究结果近似^[27]。本研究结果还显示, 治疗后, 有效组的血清 CEA、CA211 水平明显降低, 而无效组则明显升高, 且有效组的血清 CEA、CA211 水平明显低于无效组, 这说明血清 CEA、CA211 水平与晚期 NSCLC 患者的治疗效果存在一定的联系。分析原因可能是由于经靶向治疗后有效的 NSCLC 患者的病灶明显缩小, 上皮细胞恶化进展停止或减慢, 恶性肿瘤的生长及转移受限, 进而影响了血清 CEA、CA211 水平。陈从华等人的研究也显示^[28], CEA、CA211 的表达水平与老年 NSCLC 患者的手术治疗效果有关。此外, 本研究结果还显示, 治疗后血清中 CEA、CA211 水平与患者的 PFS 存在一定的联系, 说明血清 CEA、CA211 可用于预测患者的预后。孙宇晶^[29]、宋华^[30]等人的研究均显示, 血清 CEA、CA211 与 NSCLC 患者预后有关, 且 CA211 还是患者 PFS 的独立影响因素。另一方面, 血清 CEA、CA211 联合检测的敏感度高于 CEA、CA211 单独检测, 提示临床可联合检测血清 CEA、CA211 水平来评估

治疗效果,以提高靶向治疗效果评价的敏感度。

综上所述,CEA 和 CA211 水平与晚期 NSCLC 靶向治疗患者疗效、预后有关,且血清 CEA、CA211 联合检测可提高靶向治疗效果评价的敏感度。血清 CEA、CA211 检测方便、快捷,临床可通过检测血清 CEA、CA211 水平来辅助评估晚期 NSCLC 靶向治疗患者的治疗效果和预后。

参考文献(References)

- [1] Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299-311
- [2] Walia R, Jain D, Madan K, et al. p40 & thyroid transcription factor-1 immunohistochemistry: A useful panel to characterize non-small cell lung carcinoma-not otherwise specified (NSCLC-NOS) category[J]. *Indian J Med Res*, 2017, 146(1): 42-48
- [3] Ma S, Zhang WL, Leckey BD Jr, et al. X-ray irradiation induced Disabled-2 gene promoter de-methylation enhances radiosensitivity of non-small-cell lung carcinoma cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 315
- [4] Ludovini V, Ricciuti B, Tofanetti FR, et al. KRAS mutation and DNA repair and synthesis genes in non-small-cell lung cancer [J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 9(6): 689-696
- [5] Wang P, Lv HY, Zhou DM, et al. miR-204 suppresses non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) invasion and migration by targeting JAK2 [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): 25-38
- [6] Osmani L, Askin F, Gabrielson E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(1): 103-109
- [7] Kremer R, Peysakhovich Y, Dan LF, et al. FDG PET/CT for assessing the resectability of NSCLC patients with N2 disease after neoadjuvant therapy[J]. *Ann Nucl Med*, 2016, 30(2): 114-121
- [8] Dong Y, Zhang Y, Zhang T, et al. Feasibility and Efficacy of Simultaneous Integrated Boost Intensity-modulated Radiation Therapy based on MRI-CT fusion in Patients with Brain Metastases of Non-small Cell Lung Cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9(23): 4477-4483
- [9] Tong G, Xu W, Zhang G, et al. The role of tissue and serum carcinoembryonic antigen in stages I to III of colorectal cancer-A retrospective cohort study[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(11): 5327-5338
- [10] Dai Y, Qu W, Sang S, et al. Reference Intervals of Cytokeratin-19 Fragment (CYFRA 21-1) in Healthy Adults in China [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(1): 123-133
- [11] 荣震,唐农,王同彪,等.四逆汤加减治疗低卡氏评分晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *广西中医药*, 2015, 38(2): 12-15
- [12] 张余飞,康静波,温居一,等. RECIST 1.1 标准和 mRECIST 标准在原发性肝癌 SBRT 治疗后疗效评价中的对比研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(20): 902-906
- [13] Zheng R, Zeng H, Zhang S, et al. National estimates of cancer prevalence in China, 2011[J]. *Cancer Letters*, 2016, 370(1): 33-38
- [14] 陈万青,郑荣寿,张思维,等.2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(1): 1-7
- [15] Sekine A, Katano T, Oda T, et al. Miliary lung metastases from non-small cell lung cancer with Exon 20 insertion: A dismal prognostic entity: A case report[J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 9(6): 673-676
- [16] Boulous S, Park MC, Zeibak M, et al. Correction: Serine 207 phosphorylated lysyl-tRNA synthetase predicts disease-free survival of non-small-cell lung carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(90): 36250
- [17] Wang Q, Lv Y, Zhong M, et al. Analysis of the status of EGFR, ROS1 and MET genes in non-small cell lung adenocarcinoma [J]. *J BUON*, 2017, 22(4): 1053-1060
- [18] Mei D, Luo Y, Wang Y, et al. CT texture analysis of lung adenocarcinoma: can Radiomic features be surrogate biomarkers for EGFR mutation statuses[J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1): 52
- [19] Di Trapani M, Manaresi N, Medoro G. DEPArray system: An automatic image-based sorter for isolation of pure circulating tumor cells[J]. *Cytometry A*, 2018, 93(12): 1260-1266
- [20] M M, P S. MRI Brain Tumour Segmentation Using Hybrid Clustering and Classification by Back Propagation Algorithm [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(11): 3257-3263
- [21] Amiri FS. Serum tumor markers in chronic kidney disease: as clinical tool in diagnosis, treatment and prognosis of cancers [J]. *Ren Fail*, 2016, 38(4): 530-544
- [22] Holzinger A, Abken H. CAR T cells targeting solid tumors: carcinoembryonic antigen (CEA) proves to be a safe target[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(11): 1505-1507
- [23] Tomita M, Ayabe T, Maeda R, et al. Serum Carcinoembryonic Antigen Level Predicts Cancer-Specific Outcomes of Resected Non-Small Cell Lung Cancer With Interstitial Pneumonia [J]. *World J Oncol*, 2018, 9(5-6): 136-140
- [24] Spindler KG, Demuth C, Sorensen BS, et al. Total cell-free DNA, carcinoembryonic antigen, and C-reactive protein for assessment of prognosis in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2018, 40(11): 1010428318811207
- [25] Guo XG, Long JJ. Cytokeratin-19 fragment in the diagnosis of bladder carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 14329-14330
- [26] Kato J, Sumikawa Y, Hida T, et al. Serum cytokeratin 19 fragment 21-1 is a useful tumor marker for the assessment of extramammary Paget's disease[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(6): 666-670
- [27] 刘梅,张幸平,甘露,等.厄洛替尼治疗 19 例晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(20): 3876-3879, 3921
- [28] 陈从华,明炜,龚顺松,等.CEA、NSE 及 CYFRA21-1 对老年非小细胞肺癌患者手术预后判断的价值[J]. *河北医药*, 2017, 39(5): 675-677
- [29] 孙宇晶,刘畅,龙彦,等. 非小细胞肺癌患者治疗前血清 CEA 和 CYFRA21-1 水平与 EGFR 突变及 EGFR-TKI 疗效的关系[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(6): 407-411
- [30] 宋宇,张侠,刘畅.514 例肺癌肿瘤标志物水平与临床病理特征及生存期的关系[J]. *解放军医药杂志*, 2013, 25(5): 56-59