

血清癌胚抗原联合神经元特异性烯醇化酶可预测晚期肺腺癌患者酪氨酸激酶抑制剂治疗的疗效

肖情 何正光 罗晓斌 邱容*, 四川遂宁 629000

四川省遂宁市中心医院呼吸与危重医学科

摘要 目的:探讨血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)对晚期肺腺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)疗效的评估价值。方法:回顾性分析2013年1月至2016年4月四川省遂宁市中心医院采取EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性ⅢB期、Ⅳ期肺腺癌患者103例的临床资料,依据治疗后24个月的生存情况将患者分为存活组(36例)和死亡组(67例)。比较2组患者治疗前、后的血清CEA、NSE水平及其降低值;采用Logistic多因素分析血清CEA、NSE降低值对晚期肺腺癌患者EGFR-TKIs疗效的预测。结果:随访24个月,存活组治疗前、后的血清CEA、NSE降低值大于死亡组($P < 0.05$);Logistic多因素分析显示,治疗前ECOG体力状态评分升高、TNM分期增高、组织学低分化是晚期肺腺癌患者EGFR-TKIs治疗不良预后的独立危险因素(P 均 < 0.05);ROC曲线分析显示,血清CEA降低值联合NSE降低值预测晚期肺腺癌患者24个月生存的灵敏度为91.62%,特异度为78.77%,ROC曲线下面积AUC值为0.916。结论:血清CEA和NSE可联合预测晚期肺腺癌患者EGFR-TKIs疗效,其水平降低越显著,越有利于患者生存。

关键词 神经元特异性烯醇化酶; 癌胚抗原; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 肺腺癌晚期

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210515

肺腺癌属于非小细胞肺癌,多发于支气管黏膜上皮,少数起源于大支气管的黏液腺。临床研究发现,存在表皮生长因子受体突变的患者在应用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKIs)治疗时效果较好,治疗后生存期显著延长^[1]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)等血清肿瘤标志物被认为是肺癌预后的重要指标,具有较高敏感性^[2]。本文探讨血清CEA、NSE表达水平对晚期肺腺癌患者EGFR-TKIs疗效的影响。

资料与方法

一般资料 选取2013年1月至2016年4月四川省遂宁市中心医院采取EGFR-TKIs治疗的EGFR突变的ⅢB期、Ⅳ期肺腺癌患者103例作为研究对象,依据治疗后24个月的生存情况将患者分为存活组和死亡组。存活组36例,男性22例、女性14例,年龄45~78岁,平均年龄(59.0 ± 10.1)岁;死亡组67例,男性48例、女性19例,年龄42~79岁,平均年龄(57.3 ± 12.4)岁。2组患者的年龄、性别比较,

差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

纳入与排除标准 肺腺癌的诊断标准参考中国临床肿瘤协会制定的《原发性肺癌诊疗规范》中的诊断标准^[3]:①年龄19~79岁;②经肺部CT、MRI初步诊断,纤维支气管镜活检证实;③临床分期为ⅢB期、Ⅳ期;④患者无法接受手术或拒绝手术治疗;⑤本研究符合《赫尔辛基宣言》相关医学伦理规定,均接受了随访观察,随访结局清楚。排除标准:①术后复发的肺癌患者;②肺鳞癌;③肺部感染、肺结核、心脑血管疾病等;④既往其他放疗病史。

方法 采集所有患者治疗前、后空腹静脉血,离心后分离血清,采用电化学发光分析仪(罗氏公司生产,型号Elecsys200)检测血清CEA、NSE水平。所有患者均给予吉非替尼口服250 mg,1次/d,直至疾病进展。

统计学分析 采用SPSS 21.0统计学软件进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用Logistic回归分析法;绘制ROC曲线并求取最佳诊断临界值对应的AUC值及诊断学价值指标。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

*通信作者:邱容, E-mail:443182163@qq.com, 四川省遂宁市河东新区东平北路27号

结 果

血清 CEA、NSE 水平 随访 24 个月,存活组患者治疗前、后的血清 CEA、NSE 水平低于死亡组(P 均 <0.05),血清 CEA、NSE 降低值大于死亡组(P 均 <0.05),见表 1。

临床特征 2 组患者的年龄、性别、吸烟率、EGFR 突变位点比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05);存活组患者的 ECOG 体力状态(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~1 分、国际抗癌联盟肿瘤通用分期(tumor node metastasis,

TNM) III B 期、分化程度高和中度的患者比例显著高于死亡组($P<0.05$),见表 2。

影响 III B 期、IV 期肺腺癌患者 EGFR-TKIs 治疗预后的多因素分析 Logistic 多因素分析显示,治疗前 ECOG 评分升高、TNM 分期增高、组织学低分化是晚期肺腺癌患者 EGFR-TKIs 治疗不良预后的独立危险因素(P 均 <0.05),血清 CEA、NSE 水平降低越显著越有利于患者生存($P<0.05$),见表 3。

血清 CEA、NSE 水平降低值预测晚期肺腺癌 24 个月生存的价值 ROC 曲线分析显示,治疗前、后血清 CEA、NSE 降低值预测晚期肺腺癌患者 24 个

表 1 2 组患者血清 CEA、NSE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CEA (ng/mL)			NSE (ng/mL)		
		治疗前	治疗后	降低值	治疗前	治疗后	降低值
存活组	36	17.88 ± 7.03	5.20 ± 0.81	12.68 ± 3.12	28.44 ± 8.86	9.77 ± 3.70	18.67 ± 4.80
死亡组	67	24.02 ± 9.41	14.29 ± 5.11	9.73 ± 3.04	36.97 ± 10.30	21.42 ± 6.81	15.55 ± 5.02
<i>t</i> 值		-3.431	-10.579	4.653	-4.201	-9.523	3.053
<i>P</i> 值		0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003

表 2 2 组患者临床特征比较

项目	存活组($n=36$)	死亡组($n=67$)	t/χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.0 ± 10.1	57.3 ± 12.4	0.706	0.482
性别[例(%)]			1.193	0.275
男	22(61.11)	48(71.64)		
女	14(38.89)	19(28.36)		
吸烟[例(%)]			0.865	0.352
是	14(38.89)	20(29.85)		
否	22(61.11)	47(70.15)		
ECOG 评分[例(%)]			4.441	0.035
0~1	26(72.22)	34(50.75)		
2~3	10(27.78)	33(49.25)		
TNM 分期[例(%)]			6.528	0.011
III B 期	29(80.56)	37(55.22)		
IV 期	7(19.44)	30(44.78)		
组织学分化[例(%)]			10.57	0.001
高+中	30(83.33)	34(50.75)		
低分化	6(16.67)	33(49.25)		
EGFR 突变[例(%)]			1.976	0.16
19 外显子	25(69.44)	37(55.22)		
21 外显子	11(30.56)	30(44.78)		

表 3 影响晚期肺腺癌患者 EGFR-TKIs 治疗预后的多因素分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Walds</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
ECOG 评分	1.633	0.810	4.064	0.049	5.119(1.046~25.043)
TNM 分期	0.482	0.226	4.549	0.045	1.619(1.040~2.522)
组织学分化	0.719	0.328	4.805	0.041	2.052(1.079~3.904)
CEA 降低值	-0.884	0.358	6.097	0.009	0.413(0.205~0.833)
NSE 降低值	-0.715	0.344	4.320	0.046	0.489(0.249~0.960)
常数项	2.330	1.259	3.425	0.133	10.278(0.871~121.224)

月生存的灵敏度分别为 80.21%、77.00%，特异度为 76.40%、80.64%，截断值为 11.48 ng/mL、17.51 ng/mL，ROC 曲线下面积 AUC 值为 0.855、0.810；血清 CEA 降低值联合 NSE 降低值预测晚期肺腺癌患者 24 个月生存的灵敏度为 91.62%、特异度为 78.77%、ROC 曲线下面积 AUC 值为 0.916，见图 1。

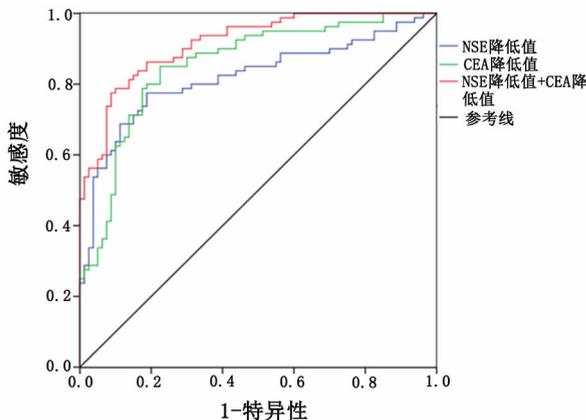


图1 血清 CEA、NSE 降低值及二者联合预测 III B 期、IV 期肺腺癌患者 24 个月生存的 ROC 曲线

讨论

临床研究发现 EGFR 基因状态能够预测非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 特别是肺腺癌患者的 EGFR-TKIs 疗效并判断耐药性^[4]，一些微小核糖核酸 (micro-ribonucleic acid, miRNA) 表达水平也可预测 NSCLC 患者的预后^[5]，但有时获取晚期肺癌患者组织样本进行基因检测有一定困难。因此，探寻有效的血清肿瘤标记物监测 EGFR-TKIs 疗效具有重要意义。

CEA 是一类可溶性糖蛋白，正常人含量极低，在肺癌、胃肠道肿瘤及乳腺癌等多种恶性肿瘤中存在异常高表达，对促进正常细胞与肿瘤细胞结合及肿瘤转移起重要作用^[6]，被广泛应用于 NSCLC 的诊断和疗效评价中。NSE 是一种由神经元和神经内分泌细胞分泌的酸性蛋白酶，对肺癌具有较高的特异性和敏感性。

本研究随访 24 个月，结果显示存活组患者治疗前、后的血清 CEA、NSE 水平均低于死亡组，治疗前、后的血清 CEA、NSE 降低值高于死亡组。提示血清 CEA、NSE 水平与 EGFR-TKIs 治疗预后具有显著的相关性，可成为评价 EGFR-TKIs 疗效的指标。CEA 具有调节细胞黏附的作用，其表达过高促进了恶性肿瘤的发生、发展，也具有肿瘤细胞凋亡的作用^[7]。当肿瘤侵犯神经细胞时，破坏了细胞膜完整

性，加速了 NSE 释放透过血脑屏障进入外周血或直接进入外周血，这也解释了存活组患者 NSE 水平较低的现象。

临床病理学特征比较发现，存活组 ECOG 评分 0~1 分、TNM 分期 III B 期、分化程度高和中度的患者比例显著高于死亡组，表明患者 ECOG 评分及 TNM 分期较高时，需要引起特别注意。

多因素分析发现，治疗前 ECOG 评分升高、TNM 分期增高、组织学低分化是 EGFR-TKIs 治疗不良预后的独立危险因素。提示 EGFR 突变的肺腺癌患者出现 ECOG 评分升高、TNM 分期增高、组织学低分化时，要及时干预治疗，避免错失最佳治疗时机。

进一步研究发现，治疗前、后血清 CEA、NSE 降低值对预测 EGFR-TKIs 治疗的 24 个月生存情况有较高灵敏度和特异度。提示血清 CEA、NSE 水平可评估 EGFR-TKIs 治疗的远期生存价值。CEA 的表达参与肿瘤发生的多个病理过程，例如细胞粘附、免疫防御及细胞转移和存活等，而 CEA 表达主要由缺氧诱导因子 α 诱导，表明 CEA 在肿瘤发生过程中具有调节微环境的作用，进而可预测患者的预后^[8]。神经内分泌细胞自身分泌及肿瘤相关的神经损伤是肺癌患者血清 NSE 水平升高的主要原因，肿瘤组织转移和压迫极易造成血清 NSE 水平升高，因而该指标对肺腺癌具有较高的灵敏度和特异度^[9]。

参考文献

- 刘峰,吴延虎,冯继红. 51 例非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体突变与其临床特征相关性研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(10):77-79.
- 鄢丽敏,张志勇,闫继东,等. 肺腺癌表皮生长因子受体基因突变与血清肿瘤标志物的关系[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(7):1056-1058.
- 陈炎,陈亚蓓,陶荣芳. 《CSCO 原发性肺癌诊疗指南 2016》小细胞肺癌治疗内容介绍[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1):42-43.
- 彭彦,王燕,郝学志,等. 多项肺系统肿瘤标志物异常在晚期肺癌治疗中的作用[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(10):690-694.
- 张扬帆. 癌组织中微小 RNA-200c 水平对非小细胞肺癌患者预后评估的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(4):288-291.
- Liu J, Zhang W, Gu M, et al. Serum SP70 is a sensitive predictor of chemotherapy response in patients with advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2018, 7(7):2925-2933.
- Fang L, He J, Xia J, et al. Resistance to epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a patient with transformation from lung adenocarcinoma to small cell lung cancer: A case report[J]. Oncol Lett, 2017, 14(1):593-598.
- Lu W, Wang K, Xiao K, et al. Dual Immunomagnetic Nanobeads-Based Lateral Flow Test Strip for Simultaneous Quantitative Detection of Carcinoembryonic Antigen and Neuron Specific Enolase[J]. Sci Reports, 2017, 7(12):42414-42420.
- 邱冬,张芬,凌春华,等. 肺腺癌患者血清癌胚抗原表达水平对化疗疗效的影响[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(1):5-8.

(2019-08-05 收稿 2020-06-05 修回)