

血清 KL-6 在安罗替尼治疗的非小细胞肺癌中的表达及临床意义

阳芳, 黄斌, 覃超群, 秦会平, 廖艺, 高枫

(桂林市人民医院呼吸与危重症医学科, 广西 桂林 541002)

摘要:目的 评估血清 KL-6 水平在安罗替尼治疗的非小细胞肺癌中的表达及临床意义。方法 选取 2018 年 1 月—2021 年 12 月桂林市人民医院收治的 80 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者为研究对象,随机分为 NSCLC 组和安罗替尼+NSCLC 组,各 40 例。NSCLC 组给予常规治疗,安罗替尼+NSCLC 组给予安罗替尼口服治疗。收集患者临床病理特征和生存数据,ELISA 检测治疗后血清 KL-6 水平。分析血清 KL-6 水平与临床病理特征的关系。对所有患者进行随访,记录无病生存率(DFS),绘制 Kaplan-Meier 生存曲线以确定血清 KL-6 水平与 DFS 的关系。采用 Cox 回归分析安罗替尼治疗的非小细胞肺癌患者复发转移的影响因素。结果 NSCLC+安罗替尼组 KPS 评分高于 NSCLC 组,差异有统计学意义($P<0.05$);ELISA 结果显示,安罗替尼+NSCLC 组血清 KL-6 水平高于 NSCLC 组,差异有统计学意义($P<0.05$);Kaplan-Meier 生存分析显示,低 KL-6 水平组安罗替尼治疗的 NSCLC 患者 DFS 大于高 KL-6 水平组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 Cox 风险回归模型分析显示,血清 KL-6 水平和转移部位数是影响安罗替尼治疗的 NSCLC 患者复发转移的独立预后因素。结论 血清 KL-6 水平在安罗替尼治疗的 NSCLC 患者中低表达,且与患者复发转移相关,可能参与 NSCLC 的发生发展。

关键词: KL-6; 安罗替尼; 非小细胞肺癌; 预后分析

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.01.017

文章编号: 1006-1959(2023)01-0090-05

The Expression and Clinical Significance of Serum KL-6 in Non-small Cell Lung Cancer Treated with Anlotinib

YANG Fang, HUANG Bin, QIN Chao-qun, QIN Hui-ping, LIAO Yi, GAO Feng

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Guilin People's Hospital, Guilin 541002, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the expression and clinical significance of serum KL-6 level in non-small cell lung cancer treated with anlotinib. **Methods** A total of 80 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) admitted to Guilin People's Hospital of Guangxi Province from January 2018 to December 2021 were selected as the research objects and divided into NSCLC group and anlotinib+NSCLC group, with 40 cases in each group. The NSCLC group was given conventional treatment, and the anlotinib+NSCLC group was given oral administration of anlotinib. The clinicopathological features and survival data of the patients were collected, and the serum KL-6 level after treatment was detected by ELISA. The relationship between serum KL-6 level and clinicopathological features was analyzed. All patients were followed up, and the disease-free survival (DFS) was recorded. Kaplan-Meier survival curve was drawn to determine the relationship between serum KL-6 level and DFS. Cox regression was used to analyze the influencing factors of recurrence and metastasis in patients with non-small cell lung cancer treated with anlotinib. **Results** The KPS score of the NSCLC+anlotinib group was higher than that of the NSCLC group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). ELISA results showed that the serum KL-6 level in the anlotinib+NSCLC group was higher than that in the NSCLC group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the DFS of NSCLC patients treated with anlotinib in the low KL-6 level group was higher than that in the high KL-6 level group ($P<0.05$). Multivariate Cox risk regression model analysis showed that serum KL-6 level and number of metastatic sites were independent prognostic factors for recurrence and metastasis of NSCLC patients treated with anlotinib. **Conclusion** Serum KL-6 level is lowly expressed in NSCLC patients treated with anlotinib and is associated with recurrence and metastasis, which may be involved in the occurrence and development of NSCLC.

Key words: KL-6; Anlotinib; Non-small cell lung cancer; Prognosis analysis

肺癌(lung cancer)是世界上最致命的癌症,其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer,

NSCLC)占有肺癌病例的 3/4 以上^[1,2]。安罗替尼(anlotinib)是一个小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,显著提高 NSCLC 患者生存率,有望成为晚期 NSCLC 三线治疗的第一个标准用药方案。然而,由于靶向药物治疗的个体化差异,迫切需要通过有效血清肿瘤标志物检测来找到靶向药物疗效预测治疗。涎液化糖链抗原-6(Krebs von den Lungen-6, KL-6)是一种高分子量唾液酸化糖蛋白,主要在肺上皮细胞上表达^[3]。尽管 KL-6 已被研究作为间质性

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题(编号: Z20190260)

作者简介: 阳芳(1982.8-),女,广西融安人,硕士,副主任医师,主要从事肺部恶性肿瘤及肺部感染诊治研究

通讯作者: 高枫(1970.5-),女,天津人,硕士,主任医师,主要从事肺部感染、肺部肿瘤诊治及介入治疗研究

肺疾病的有用指标,但它最初是作为肺癌相关抗原被发现的^[4]。根据免疫组化和流式细胞术研究结果,KL-6 被归类为肺肿瘤和分化抗原的“第 9 簇(MUC1)”^[5]。此外,KL-6 的生化特性与其他粘蛋白的生化特性相似。据报道^[6],这些粘蛋白与 NSCLC 预后不良相关。有研究显示^[7,8],MUC1 检测对上皮源性癌患者,尤其是非小细胞肺癌和胃肠道癌患者具有预后价值。此外,Pan D 等^[9]研究表明,MUC1 表达模式与 NSCLC 的肿瘤分化和术后生存率相关。因此,血清 KL-6 水平至少可以部分反映肿瘤的侵袭程度。推测血清 KL-6 水平可能为安罗替尼治疗 NSCLC 的生存率提供指导。然而,这一问题仍有待进一步深入研究。在本研究探讨了血清 KL-6 水平与安罗替尼治疗的 NSCLC 患者复发转移的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月-2021 年 12 月桂林市人民医院收治的 80 例 NSCLC 患者为研究对象,按照简单随机法分为两组,分别是 NSCLC 组和安罗替尼+NSCLC 组,每组 40 例。NSCLC 组患者年龄 22~70 岁,平均年龄(49.68±12.63)岁;其中男 18 例,女 22 例。安罗替尼+NSCLC 组患者年龄 25~75 岁,平均年龄(51.23±12.16)岁;其中男 20 例,女 20 例。纳入标准:①年龄≥18 岁,性别不限;②按照实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1 版),患者均经胸腔积液、痰液脱落细胞检查,手术或经皮肺穿刺病理检查,纤支镜检查经细胞学或组织学确诊为非小细胞肺癌;③未接受化疗干预治疗。排除标准:①既往有恶性肿瘤史,或接受过任何抗肿瘤治疗者;②妊娠期和哺乳期妇女。本研究经过我院医学伦理委员会批准,患者或家属知情并自愿签署知情同意书。

1.2 方法 NSCLC 组给予常规治疗,即每周静脉滴注 1.0 g/m² 吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,国

药准字 H20030104,规格:0.2 g)1 次;输液后静脉推注 20 mg 呋塞米(福建金山生物制药股份有限公司,国药准字 H35020525,规格:2 ml:20 mg),1 次/d,连续静脉推注 3 d,3 周为 1 个疗程。化疗期间给予水化、保肝、止吐及护胃等常规处理。安罗替尼+NSCLC 组给予安罗替尼(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20180004,规格:12 mg)口服治疗,剂量 12 mg/(次·d),连续 2 周,停药 1 周,即 3 周为 1 个疗程。

1.3 观察指标 比较两组 KPS 评分、血清 KL-6 水平及其与安罗替尼治疗的 NSCLC 患者无病生存率、复发转移的关系。采用 Kamolsky 功能状态(KPS)评分标准 NSCLC 患者的健康状态,分值范围 0~100 分,评分越高表示生命质量越好。无病生存率(DFS)和临床病理特征包括年龄、性别、病理分期、组织学类型、肿瘤分化程度和转移部位数目等。治疗结束后,所有患者抽取 5 ml 空腹静脉血置-80℃冰箱储存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 KL-6 水平。ELISA 试剂盒由中国博耀生物公司生产(货号 BH5563),严格按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件对所得数据进行分析,计量资料符合正态分布,采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用(*n*)或(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 曲线分析患者生存情况,采用 Cox 回归模型多因素分析患者预后的独立不良因素。*P*<0.05 表示差异有统计学意义,*P*<0.001 表示统计学意义极显著。

2 结果

2.1 两组治疗前后 KPS 评分比较 两组 KPS 评分均高于治疗前,且治疗后 NSCLC+安罗替尼组 KPS 评分高于 NSCLC 组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
NSCLC 组	40	60.00±3.26	65.00±5.32
NSCLC+安罗替尼组	40	60.40±2.97	81.40±6.77
<i>t</i>		-0.572	-12.050
<i>P</i>		0.569	0.000

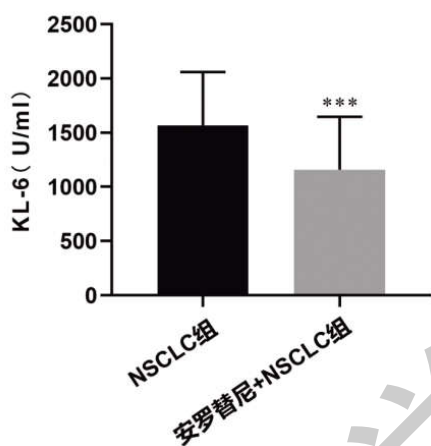
注:NSCLC 组治疗前后比较,*t*=-5.065,*P*<0.05;NSCLC+安罗替尼组治疗前后比较,*t*=-17.967,*P*<0.05

2.2 血清 KL-6 水平的检测结果 NSCLC 组血清 KL-6 水平为 (1567.93 ± 491.18) U/ml, 低于安罗替尼+NSCLC 组的 (1158.83 ± 487.54) U/ml, 差异有统计学意义($t=3.739, P<0.001$), 见图 1。

2.3 血清 KL-6 水平与安罗替尼治疗的 NSCLC 患者无病生存率的关系 安罗替尼治疗的 NSCLC 患者 1、2、3 年的 DFS 率分别为 75.00%、57.50% 和 27.50%。所有患者的血清 KL-6 水平介于 316~2252 U/ml, 中位数是 1058.50 U/ml, 以血清 KL-6 水平中位数为截断值将患者分为高 KL-6 水平组 19 例(≥ 1058.50 U/ml) 和低 KL-6 水平组 21 例(<1058.50 U/ml)。Kaplan-

Meier 生存分析显示低 KL-6 水平组 DFS 大于高 KL-6 水平组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见图 2。

2.4 血清 KL-6 水平与安罗替尼治疗的 NSCLC 患者复发转移的相关性 Log-rank (Mantel-Cox) 分析结果显示, 病理分期、转移部位数、肿瘤分化程度和血清 KL-6 水平是安罗替尼治疗的 NSCLC 患者复发转移影响因素。将上述预后相关因素代入多因素 Cox 风险回归模型分析结果显示, 血清 KL-6 水平和转移部位数是影响安罗替尼治疗的 NSCLC 患者复发转移的独立预后因素, 见表 2。



注: *** $P<0.001$

图 1 ELISA 检测血清 KL-6 水平

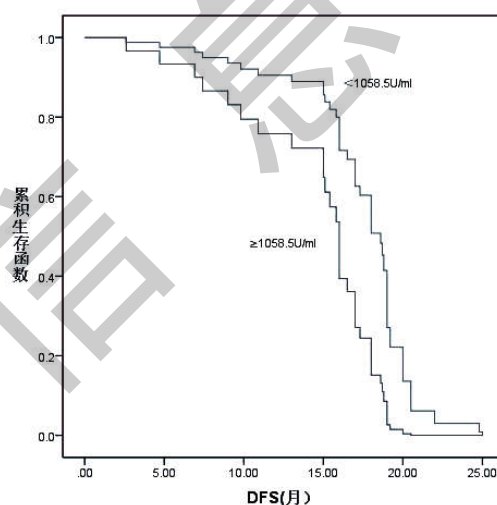


图 2 血清 KL-6 水平与安罗替尼治疗的 NSCLC 患者 DFS 的关系

表 2 安罗替尼治疗的 NSCLC 患者复发转移影响因素的多因素 Cox 回归分析

临床因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
KL-6	2.13	1.050~4.320	0.035	0.358	0.153~0.839	0.018
年龄	1.96	0.967~3.983	0.062			
性别	1.66	0.825~3.339	0.156			
组织学类型	1.97	0.926~4.171	0.078			
肿瘤分化程度	5.01	1.902~13.210	0.001			
病理分期	4.08	1.324~12.590	0.014			
转移部位数	2.52	1.242~5.131	0.011	0.422	0.183~0.976	0.044

注: HR: 风险比; * $P<0.05$, *** $P<0.001$

3 讨论

NSCLC 发病率以每年 1.63% 增长^[10,11]。尽管肺癌的诊断和治疗取得了很大的进展, 但 5 年生存率往往低于 10%, 这主要是因为几乎 2/3 的 NSCLC 患者被确诊时病情已经发展为局部晚期或晚期, 无法

有效治疗^[12,13]。因此, 需要更好的生物标志物以便进行早期诊断、预测预后和治疗反应^[14-16]。传统的肺癌治疗多以手术结合放化疗为主, 我国还有联合中医中药进行的综合治疗。由于目前肺癌治疗普遍缺乏针对患者的特异性, 往往容易产生较强的毒副作

用。近年来,随着肿瘤分子生物学、肿瘤免疫学、生物信息学等学科的迅速发展,使得针对肿瘤的基因诊断、靶向治疗、免疫治疗逐渐实现临床转化,这也为肺癌的诊疗开辟了更加广阔的前景。2017 年随着安罗替尼药物的问世,NSCLC 患者生存率有所提高,这奠定了安罗替尼在晚期 NSCLC 三线治疗的重要地位。尽管因此带来了更好的疗效和生存获益,但基因状态相同的患者也在疗效、有效时间、和毒副反应上存在明显差异。因此,迫切需要对临床因素和分子标志物筛选有意义的指标,为临床个体化治疗提供更多及更有效的指导。本研究探讨血清 KL-6 水平对安罗替尼治疗的 NSCLC 患者的预后价值,为进一步制定治疗策略提供参考。结果表明血清 KL-6 水平在安罗替尼治疗的 NSCLC 患者中低表达,是影响安罗替尼治疗的 NSCLC 患者复发转移的独立预后因素。

安罗替尼属于酪氨酸激酶抑制剂,可以多个靶点阻断肿瘤细胞内部的信号转导,抑制肿瘤细胞血管的生成,从而有效抑制肿瘤细胞的增殖,降低细胞之间的组织间隙,使安罗替尼充分接触肿瘤细胞,从而更好的发挥药物疗效。本研究结果显示,安罗替尼治疗的患者的临床疗效优于 NSCLC 患者,KPS 评分高于 NSCLC 组,进一步证实安罗替尼可增强肿瘤细胞的杀伤作用,提高患者的生活质量。

KL-6 在 II 型肺细胞再生中表达,能够被肺腺癌细胞系免疫小鼠中单克隆抗体 IgG1 所识别^[17]。已有研究证明 KL-6 参与肿瘤进展,且在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、结肠癌和肝细胞癌组织中的表达增加。当原发性肿瘤手术切除后,血清 KL-6 水平显著降低^[18]。本研究也证实这一结果,安罗替尼治疗后,NSCLC 患者血清 KL-6 水平显著降低。

NSCLC 具有较高的恶性风险,患者中位生存期为 1 年,5 年生存率不到 20%^[19]。既往临床资料显示结肠癌和胰腺癌组织中的 KL-6 表达水平与患者的生存期呈负相关^[5,20-22]。且有研究表明^[23],血清 KL-6 水平可用于预测接受手术治疗的 NSCLC 患者的生存率。本研究结果显示安罗替尼治疗的 NSCLC 患者的血清 KL-6 水平与 DFS 之间存在负相关,血清 KL-6 水平高的患者的 DFS 明显少于血清 KL-6 水平正常的患者。

血清 KL-6 水平对各种癌症(包括胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、胆囊癌和肝细胞癌等)的预后作用有一

定指导意义^[22,24-26]。研究发现^[27-29],将血清 KL-6 与癌胚抗原用作共同评估 NSCLC 对吉非替尼治疗的反应研究显示,对吉非替尼治疗有效的患者支气管上皮细胞衬液中,KL-6 及癌胚抗原较治疗前明显下降,而对治疗失败患者的 KL-6 轻度升高,癌胚抗原变化不明显。上述资料可以看出检测 NSCLC 患者血液中 KL-6 的表达水平及变化是探究 KL-6 是可以作为 NSCLC 患者预后的生物标志物^[3,30]。本研究也表明血清 KL-6 水平是影响安罗替尼治疗的 NSCLC 患者复发转移的独立预后因素。这一结果支持了 KL-6 可作为 NSCLC 预后生物标志物的假设。

综上所述,研究结果表明血清 KL-6 水平对安罗替尼治疗的 NSCLC 患者的预后有重要意义,可作为一种生物标志物。

参考文献:

- [1]Duma N,Santana-Davila R,Molina JR.Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment[J]. Mayo Clinic Proceedings,2019,94(8):1623-1640.
- [2]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.
- [3]Tomita M,Ayabe T,Chosa E,et al.Prognostic Significance of a Tumor Marker Index Based on Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Krebs von den Lungen-6 Levels in Non-Small Cell Lung Cancer [J].Asian Pac J Cancer Prev, 2017,18(1):287-291.
- [4]Zheng M,Lou A,Zhang H,et al.Serum KL-6, CA19-9, CA125 and CEA are Diagnostic Biomarkers for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in the Chinese Population[J].Rheumatology and Therapy 2021,8(1):517-527.
- [5]Sato S,Kato T,Abe K,et al.Pre-operative evaluation of circulating KL-6 levels as a biomarker for epithelial ovarian carcinoma and its correlation with tumor MUC1 expression[J].Oncology Letters,2017,14(1):776-786.
- [6]Tomita M,Ayabe T,Chosa E,et al.Prognostic significance of preoperative serum Krebs von den Lungen-6 level in non-small cell lung cancer [J].General Thoracic and Cardiovascular Surgery,2016,64(11):657-661.
- [7]Huang A,Yang Y,Shi JY,et al.Mucinous adenocarcinoma: A unique clinicopathological subtype in colorectal cancer[J].World Journal of Gastrointestinal Surgery,2021,13(12):1567-1583.
- [8]Arroyo M,Larrosa R,Gómez-Maldonado J,et al.Expression-based, consistent biomarkers for prognosis and diagnosis in lung cancer[J].Clin Transl Oncol,2020,22(10):1867-1874.

- [9]Pan D,Chen J,Feng C,et al.Preferential Localization of MUC1 Glycoprotein in Exosomes Secreted by Non-Small Cell Lung Carcinoma Cells[J].International Journal of Molecular Sciences,2019,20(2):323.
- [10]Hirsch FR,Suda K,Wiens J,et al.New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer[J].Lancet (London, England),2016,388(10048):1012-1024.
- [11]Arbour KC,Riely GJ.Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review[J].JAMA,2019,322(8):764-774.
- [12]Schabath MB,Cote ML.Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer[J].Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2019,28(10):1563-1579.
- [13]Zhao J,Han Y,Li J,et al.Prognostic value of KRAS/TP53/PIK3CA in non-small cell lung cancer[J].Oncology Letters, 2019,17(3):3233-3240.
- [14]Wang P,Li Y,Lv D,et al.Mefatinib as first-line treatment of patients with advanced EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: a phase I b/II efficacy and biomarker study[J].Signal Transduction and Targeted Therapy,2021,6(1):374.
- [15]Palmero R,Taus A,Viteri S,et al.Biomarker Discovery and Outcomes for Comprehensive Cell-Free Circulating Tumor DNA Versus Standard-of-Care Tissue Testing in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J].JCO Precision Oncology, 2021,5:93-102.
- [16]杨峻,Chen M,Gu J,等.晚期非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂新型生物标志物:血液PD-L1动态检测[J].中国肺癌杂志,2021,24(12):885-895.
- [17]d'Alessandro M,Bergantini L,Cameli P,et al.Serum KL-6 levels in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis[J].European Journal of Clinical Investigation,2020:e13242.
- [18]陈菲.子宫内膜癌患者手术前后血清白介素-6、白介素-10水平测定及临床应用分析[J].肿瘤基础与临床,2020,33(6):506-508.
- [19]Kumar S,Sharawat SK,Ali A,et al.Identification of differentially expressed circulating serum microRNA for the diagnosis and prognosis of Indian non-small cell lung cancer patients[J].Current Problems in Cancer,2020,44(4):100540.
- [20]Namba M,Hattori N,Hamada H,et al.Anti-KL-6/MUC1 monoclonal antibody reverses resistance to trastuzumab-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by capping MUC1[J].Cancer Letters,2019,442:31-39.
- [21]Kubo N,Araki K,Yamanaka T,et al.Perioperative management of hepatectomy in patients with interstitial pneumonia: a report of three cases and a literature review[J].Surgery Today, 2017,47(10):1173-1179.
- [22]Horimasu Y,Ishikawa N,Tanaka S,et al.MUC1 in lung adenocarcinoma: cross-sectional genetic and serological study[J].BMC Cancer,2017,17(1):263.
- [23]Shoji F,Yamazaki K,Kouso H,et al.Predictive Impact for Postoperative Recurrence of Preoperative Serum Krebs von den Lungen-6 Concentration in Pathologic Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer[J].The Annals of Thoracic Surgery,2016,101(5):1903-1908.
- [24]Yonenaga Y,Kurosawa M,Higashide S.Gallbladder cancer detected by elevated serum KL-6 levels during the follow-up of interstitial pneumonia: a case report[J].International Cancer Conference Journal,2021,10(2):119-126.
- [25]Iwata T,Yamaguchi R,Furuta M,et al.Case Report of an Elderly Patient with Interstitial Pneumonia Caused by the Administration of Trastuzumab plus Anastrozole for the Treatment of Inflammatory Breast Cancer[J].Gan To Kagaku Ryoho,2021,48(5):701-703.
- [26]Kotani K,Enomoto M,Okada M,et al.Interstitial pneumonia suspected during regorafenib administration and exacerbated by subsequent therapy with lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma[J].Clinical Journal of Gastroenterology,2019,12(4):355-360.
- [27]He T,Gao Y,Fang Y,et al.The HDAC inhibitor GCJ-490A suppresses c-Met expression through IKK α and overcomes gefitinib resistance in non-small cell lung cancer[J].Cancer Biol Med,2022,19(8):1172-1192.
- [28]Zheng Y,Guo Z,Li Y.Long non-coding RNA prostate cancer-associated transcript 6 inhibited gefitinib sensitivity of non-small cell lung cancer by serving as a competing endogenous RNA of miR-326 to up-regulate interferon-alpha receptor 2[J].Bioengineered,2022,13(2):3785-3796.
- [29]Libiad Y,Boutayeb S,Chaibi A.Drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors in treatment of non-small-cell lung carcinoma[J].Bulletin du Cancer,2022,109(3):358-381.
- [30]Imai K,Minamiya Y.Surgical Treatment and Postoperative Management in Lung Cancer Patients with Interstitial Lung Disease[J].Kyobu Geka,2020,73(10):840-844.

收稿日期:2022-02-16;修回日期:2022-03-31

编辑/肖婷婷