

CA19-9与非小细胞肺癌预后的相关性

热哈提·阿曼交尔¹, 刘春玲^{2*}

¹新疆医科大学附属肿瘤医院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属肿瘤医院肺内科二病区, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月12日; 录用日期: 2024年1月7日; 发布日期: 2024年1月15日

摘要

血清糖类抗原19-9 (简称CA19-9)是一种粘蛋白类糖蛋白肿瘤标志物,是细胞膜的一种糖脂,是迄今报道的对胰腺癌敏感性最高的标志物。后来发现CA19-9也存在于其他恶性肿瘤中,如非小细胞肺癌、乳腺癌和卵巢癌等。以往文献提示,CA19-9的表达水平在非小细胞肺癌不同的病理分型、临床分期、疗效及预后方面中可能存在差异。因此,就CA19-9在临床中对于癌症患者的诊治及预后方面的相关文献进行综述,重点阐释在非小细胞肺癌预后评估中的价值,为临床中针对CA19-9升高的非小细胞肺癌的个体化诊疗和全程管理提供参考。

关键词

非小细胞肺癌, 糖类抗原19-9, 诊疗, 预后

Association of CA19-9 with Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer

Rehati Amanjiaoer¹, Chunling Liu^{2*}

¹Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Second Ward of Pulmonary Internal Medicine Department, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 12th, 2023; accepted: Jan. 7th, 2024; published: Jan. 15th, 2024

Abstract

Serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9 for short) is a mucin-type carbohydrate protein tumor marker, which is a glycolipid on cell membrane. It is the most sensitive marker for pancreatic

*通讯作者。

cancer reported so far. Later studies found that CA19-9 also exists in other malignancies, such as non-small cell lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, etc. Previous literature suggests that the expression level of CA19-9 in non-small cell lung cancer may be different in terms of pathological classification, clinical staging, efficacy and prognosis. Therefore, a review of relevant literature on the diagnosis, treatment, and prognosis of cancer patients with CA19-9 in clinical practice is conducted, with a focus on elucidating its value in evaluating the prognosis of non-small cell lung cancer, providing reference for individualized diagnosis, treatment, and overall management of non-small cell lung cancer with elevated CA19-9 in clinical practice.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Carbohydrate Antigen 19-9, Diagnosis and Treatment, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤,且发病率、病死率逐年上升,是恶性肿瘤相关性死亡最常见的原因。肺癌分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),其中NSCLC患者占比可达90% [1] [2] [3]。60%~80%的NSCLC患者就诊时已失去手术机会,5年相对生存率只有6% [4]。针对局部晚期或晚期NSCLC,化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等是其最主要的治疗途径[5]。因此,根据不同肿瘤生物标志物,筛选对靶向治疗、免疫治疗、化疗等敏感人群,将NSCLC人群进行细分,在改善NSCLC预后具有重要意义[6] [7]。

糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9)是目前胰腺癌最常用的金标准生物标志物[8],也是消化系统癌症诊断中最常用的血清肿瘤标志物。1979年,Koprowski等第一次将它与一种单克隆抗体(116-NS-19-9)反应,该抗体是由接种了人结直肠癌细胞系SW1116 [9]的小鼠脾脏获得的杂交瘤合成的。有研究[10] [11]发现血清CA19-9对非小细胞肺癌的诊断具有较高的临床应用价值。Nagami H [12]等研究证实:肺癌患者尤其是胰腺癌患者CA19-9水平升高明显,低分化的肺癌细胞株可能产生这种肿瘤标志物。血清CA19-9水平不仅在胰腺癌和其他癌症患者中升高,而且在非癌症疾病中升高或降低[13]。

综上,具有简便、创伤性轻等特点的血清CA19-9,在临床中是否可以成为非小细胞肺癌的诊断、评估、随访的重要标志物?在我们的临床实践中,观察到一些CA19-9水平升高的肺癌患者有早期转移、对化疗的抵抗、已知驱动基因突变率低和预后不佳的倾向。探讨CA19-9与非小细胞肺癌之间的关系,以及CA19-9在肺癌中表达的生物学作用及预后价值,将丰富临床医生对NSCLC的认识,从而为NSCLC的个体化治疗提供依据,具有一定的临床应用价值。

2. CA19-9 基本概况

CA19-9(血清糖类抗原19-9,也称为癌症抗原19-9)是一种粘蛋白型的糖类蛋白,它含有一种五糖表位,被Koprowski等鉴定为一个含有唾液酰化的Lewis-a结构基序的聚糖[9]。CA19-9抗原主要在组织或细胞表面的糖脂中检测到,但在血清中,CA19-9抗原以粘蛋白形式存在,高度糖基化糖蛋白,分子量超过1000 kDa。3%~7%的人群具有Lewis阴性血型结构,不表达含CA19-9的粘蛋白决定因素[14]。这种粘液蛋白存在于胎儿的胃、肠和胰腺上皮组织中。成人组织,如肝脏、肺和胰腺,也可能含有少量这种粘液蛋白[14]。

CA19-9 是诊断胰腺癌的特异性指标[15], 它是迄今为止报道的最敏感的胰腺癌标志物, 在筛查胰腺癌、确定肿瘤复发和预后方面具有重要意义[8]。许多研究表明, CA19-9 在胰腺和胆道恶性肿瘤中都会明显升高。然而, CA19-9 在良性的胰腺和胆道疾病中也明显升高。

3. CA19-9 作为一种生物标志物

3.1. CA19-9 与胰腺癌

常用于诊断胰腺癌的肿瘤标志物的例子包括血清糖类抗原 19-9 (CA19-9)、癌胚抗原(CEA)、葡萄糖抗原 125 (CA125)等。CA19-9 是用于诊断胰腺癌的最有价值的肿瘤标志物, 用于分期、预后、可切除性、肿瘤复发和疗效评估及监测[16] [17] [18]。血清 CA19-9 > 37 U/ml 通常是首选的阳性指标, 至少每 14 天应进行一次重复测试。CA19-9 的测量值通常与疾病的临床过程有很好的相关性。在根治性手术(I 期)后 2 至 4 周内, 升高的 CA19-9 水平可能恢复正常; 随着肿瘤复发和转移, CA19-9 水平可能再次升高。然而, 应该注意的是, 大约 3%至 7%的胰腺癌患者是 Lewis 抗原血型结构阴性, 不表达 CA19-9, 所以这些胰腺癌患者的 CA19-9 水平并不异常。此外, CA19-9 可能是胆道感染(胆管炎)、炎症或胆道梗阻(无论何种原因)的假阳性, 并不表明肿瘤或进展性病变。因此, 最好在胆汁减压完成后, 在胆红素水平正常的情况下进行术前 CA19-9 检测[19]。

3.2. 除胰腺癌以外 CA19-9 的升高

CA19-9 对肿瘤类型没有特异性, 因为它的升高可以见于许多恶性肿瘤。CA19-9 水平在许多腺癌中也可能升高, 特别是在晚期胃癌[20]。关于 CA19-9 升高诊断胆道癌能力的的数据有限[21], 但 CA19-9 升高可以预测胆囊癌的可切除性[22]。Liu 等[22]对 292 例患者的研究显示, 术前 CA19-9 明显升高, 可独立预测不可切除性, 具有敏感性为 76.3%、特异性为 70.8%、阳性预测值为 85.7%和阴性预测值为 56.5%。

CA19-9 不是一种肿瘤特异性抗原, 因为它广泛存在于正常的腺上皮细胞中, 具有分泌作用, 而 CA19-9 几乎在人体器官和组织的每一个上皮细胞中都有表达。因此, 在健康个体的血清中可检测到 CA19-9 [23]。Kim S [23]等曾分析血清 CA19-9 升高者, 良性疾病引起的 CA19-9 血清水平升高大致分为三组: 第一组: 非癌组织的炎症或增生, 如胰腺和胆道炎症、胰腺、卵巢和支气管囊肿、支气管扩张、肺纤维化、子宫内膜异位症; 第二组: 排泄通道阻塞, 如胆结石、十二指肠乳头炎引起的胆道狭窄、尿路梗阻; 第三组: 代谢紊乱, 如慢性肝炎、糖尿病。

4. CA19-9 与肺癌

4.1. CA19-9 在肺癌中的表达

肺癌不像肝癌或前列腺癌有特异性的肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)或前列腺特异抗原(PSA) [24] [25]。肺癌缺乏特异性的标志物, 在非小细胞肺癌中, 到目前为止, 还没有发现任何标志物是完全令人满意的。多组报告肺癌患者血清 CA19-9 水平升高, 在一项研究中[26] [27]发现血清 CA19-9 对肺癌的诊断有很高的临床价值。NSCLC 组 CEA 和 CA19-9 水平明显高于健康对照组, 但与良性肺部疾病组相比无统计学差异[28]。肺泡灌洗液中 CA72-4、CA19-9 水平分别诊断肺鳞癌的价值较好[29]。CA19-9 在 NSCLC 患者, 尤其是肺腺癌患者中升高明显[30]。

4.2. CA19-9 与肺癌其他肿瘤标志物之间的关系

通常推荐以下肿瘤标志物用于肺癌患者的诊断和治疗: 神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、促胃蛋白释放肽(Pro GRP)、碳水化合物抗原 125 (CA125)、

血清糖类抗原 19-9 (CA19-9)和鳞状上皮细胞癌抗原(SCCA)等[31] [32]。

肿瘤标志物的联合研究在肺癌的鉴别诊断、病理分期、临床分期、疗效监测和预后方面有很大的临床价值。单个标记物的敏感性和特异性有限, 肿瘤标记物的组合可以提高诊断的准确性[33] [34] [35]。到目前为止, Pro GRP、CEA、CYFRA21-1、SCCA 和 NSE 这五种标志物在肺癌中的研究相对较好, 并在临床实践中被广泛使用。可以使用这些标记物的任何组合, 最常见的是 CEA + NSE + CYFRA21-1 [36] [37]。血清 CA19-9、CYFRA21-1、CEA 和 NSE 的结合可以提高肺癌的诊断敏感性, 以及帮助选择进一步的治疗方案和评估手术后的疗效具有重要的临床意义。

4.3. CA19-9 在肺癌诊断及预后方面的临床意义

Wang [38]等人发现: CA19-9 在肺癌的诊断中是一个重要的肿瘤标记物, 敏感性为 43.76%, 特异性为 78.34%, 且肺癌组的血清 CA19-9 水平显著高于肺部良性疾病组及健康对照组。Bilgin 等[39]研究证实 CA19-9 在肺癌的检测中其灵敏度为 43.76%, 特异度为 78.34%。因此, CA19-9 在肺癌的早期诊断中也是一个重要的标志物。

据报道, 肺癌越是晚期, 血清 CA19-9 水平增加得越多[40]。Niklinski 等[41]研究了 70 名 NSCLC 患者, 报告了所有患者中 44.2%和 56.5%的腺癌患者 CA19-9 水平升高。他们还研究表明, 血清 CA19-9 升高与疾病的病理阶段相关: I、II 和 III 期分别为 30%、67%和 80%。术前血清 CA19-9 升高预测诊断为肺鳞状细胞癌的患者 RFS 更差($HR = 1.833$, 95% CI : 1.216~2.762, $P = 0.004$) [42]。肺腺癌中血清 CA19-9 的阳性率相对较高, 并可能随着分期的进展而增加[43] [44]。因此, CA19-9 的阳性率随着肿瘤的分期和分级而逐渐增加, 在有淋巴结浸润或远处器官转移的病人中很高。

CEA 和 CA19-9 的增加提供了对肺内和远处转移的准确预测, 受试者特征曲线下面积(AUC)均为 0.69 ($P < 0.001$) [45], 该指标的增加可能表明患者的预后不佳[46]。在一项研究中, CA19-9 > 1200 U/ml 的肺腺癌患者的最大生存期为 2 个月。晚期 NSCLC 患者的疗效和预后可以通过动态测量血清 CA19-9 来实现。化疗 3d 后非小细胞肺癌患者血清 CA19-9 较化疗前降低幅度与最终疗效有关[47]。术前血清 CA19-9 水平较高也提示预后较差。高血清 CA19-9 水平是根治性切除和化疗后的不良预后因素[48]。综上所述, 血清 CA19-9 是评估疾病进展、手术疗效、预后和诊断复发的一个重要标志物。

5. 总结

近年来, 医学发展迎来了精准医疗的时代, 肺癌的个性化治疗, 尤其是 NSCLC 正在迅速发展。对肿瘤标志物、组织病理学和遗传条件的早期检测可以指导临床治疗, 使患者能够接受早期和准确的治疗, 延长生存期。因此, 检测临床特征如肿瘤标志物、组织病理学和基因图谱非常重要, 这对精准医疗也发挥了至关重要的作用。

综上, 在临床中 CA19-9 或许可以像其在消化道肿瘤中一样成为肺癌的诊断、评估、随访的重要标志物。血清 CA19-9 肿瘤标志物在肺癌诊断中具有准确、简便、创伤小的优点, 但其对化疗疗效的预后价值却不甚明了, 是近年来研究的热点和难点领域。探讨 CA19-9 与非小细胞肺癌之间的关系, 以及 CA19-9 在肺癌中表达的生物学作用及预后价值, 将丰富临床医生对 NSCLC 的认识, 从而为 NSCLC 的个体化治疗提供依据, 具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] Yang, D., Liu, Y., Bai, C., *et al.* (2020) Epidemiology of Lung Cancer and Lung Cancer Screening Programs in China and the United States. *Cancer Letters*, **468**, 82-87. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.009>
- [2] Cao, M. and Chen, W. (2019) Epidemiology of Lung Cancer in China. *Thoracic Cancer*, **10**, 3-7.

- <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12916>
- [3] Bade, B.C. and Cruz, C.S.D. (2020) Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*, **41**, 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
- [4] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., et al. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [5] 陈谦, 刘延国, 刘联, 等. 2021 年非小细胞肺癌内科治疗进展[J]. 精准医学杂志, 2022, 37(1): 85-92.
- [6] Herbst, R.S., Morgensztern, D. and Boshoff, C. (2018) The Biology and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **553**, 446-454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
- [7] Wang, M., Herbst, R.S. and Boshoff, C. (2021) Toward Personalized Treatment Approaches for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nature Medicine*, **27**, 1345-1356. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01450-2>
- [8] Luo, G., Jin, K., Deng, S., et al. (2021) Roles of CA19-9 in Pancreatic Cancer: Biomarker, Predictor and Promoter. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1875**, Article ID: 188409. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188409>
- [9] Koprowski, H., Stepiewski, Z., Mitchell, K., et al. (1979) Colorectal Carcinoma Antigens Detected by Hybridoma Antibodies. *Somatic Cell Genetics*, **5**, 957-971. <https://doi.org/10.1007/BF01542654>
- [10] Chen, Z., Huang, L. and Zhu, B. (2018) Assessment of Seven Clinical Tumor Markers in Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Disease Markers*, **2018**, Article ID: 9845123. <https://doi.org/10.1155/2018/9845123>
- [11] Lin, Y.Y. and Cho, S.F. (2019) Occult Scar Carcinoma of the Lung with Overt Liver Metastases and High Serum CA 19-9 Levels. *Journal of Postgraduate Medicine*, **65**, 251-252. https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_145_19
- [12] Nagami, H., Nohara, T., Yamauchi, M., et al. (1988) A Case of Two Patients with Primary Lung Cancer Secreting CA19-9. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, **89**, 292-296.
- [13] Zeng, P., Li, H., Chen, Y., Pei, H.T. and Zhang, L.J. (2019) Serum CA19-9 Levels Are Significantly Increased in Patients Suffering from Liver, Lung, and Other Diseases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **162**, 253-264. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.12.010>
- [14] Lee, T., Teng, T.Z.J. and Shelat, V.G. (2020) Carbohydrate Antigen 19-9—Tumor Marker: Past, Present, and Future. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **12**, 468-490. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v12.i12.468>
- [15] 赵雪梅, 迪娜尔. CA19-9 检测对胰腺癌的诊断意义[J]. 新疆医学, 2010, 40(4): 73-75.
- [16] Azizian, A., Rühlmann, F., Krause, T., et al. (2020) CA19-9 for Detecting Recurrence of Pancreatic Cancer. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 1332. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57930-x>
- [17] Heger, U., Sun, H., Hinz, U., et al. (2020) Induction Chemotherapy in Pancreatic Cancer: CA 19-9 May Predict Resectability and Survival. *HPB*, **22**, 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.06.012>
- [18] Li, J., Li, Z., Kan, H., et al. (2019) CA19-9 Elevation as an Indication to Start Salvage Treatment in Surveillance after Pancreatic Cancer Resection. *Pancreatology*, **19**, 302-306. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.01.023>
- [19] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 胰腺癌诊疗规范(2018 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 281-293.
- [20] Indelicato, R., Zulueta, A., Caretti, A. and Trinchera, M. (2020) Complementary Use of Carbohydrate Antigens Lewis a, Lewis b, and Sialyl-Lewis a (CA19-9 Epitope) in Gastrointestinal Cancers: Biological Rationale towards a Personalized Clinical Application. *Cancers*, **12**, Article 1509. <https://doi.org/10.3390/cancers12061509>
- [21] Tsen, A., Barbara, M. and Rosenkranz, L. (2018) Dilemma of Elevated CA 19-9 in Biliary Pathology. *Pancreatology*, **18**, 862-867. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.09.004>
- [22] Liu, F., Wang, J.K., Ma, W.J., et al. (2019) Clinical Value of Preoperative CA19-9 Levels in Evaluating Resectability of Gallbladder Carcinoma. *ANZ Journal of Surgery*, **89**, E76-E80. <https://doi.org/10.1111/ans.14893>
- [23] Kim, S., Park, B.K., Seo, J.H., et al. (2020) Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation without Evidence of Malignant or Pancreatobiliary Diseases. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8820. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65720-8>
- [24] Galle, P.R., Foerster, F., Kudo, M., et al. (2019) Biology and Significance of α -Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma. *Liver International*, **39**, 2214-2229. <https://doi.org/10.1111/liv.14223>
- [25] Welch, H.G. and Albertsen, P.C. (2020) Reconsidering Prostate Cancer Mortality—The Future of PSA Screening. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1557-1563. <https://doi.org/10.1056/NEJMms1914228>
- [26] Toshie, Y., Michael, G., Andrea, S.V., et al. (2018) ADAM10 Sheddase Activity Is a Potential Lung-Cancer Biomarker. *Journal of Cancer*, **9**, 2559-2570. <https://doi.org/10.7150/jca.24601>
- [27] Ajona, D., Okrój, M., Pajares, M.J., et al. (2018) Complement C4d-Specific Antibodies for the Diagnosis of Lung Cancer. *Oncotarget*, **9**, 6346-6355. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23690>
- [28] Xie, F., Xu, L., Mu, Y., et al. (2023) Diagnostic Value of Seven Autoantibodies Combined with CEA and CA199 in

- Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Laboratory*, **69**, 897-905. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220728>
- [29] 孙士芳, 陈众博, 张筠, 等. 肺泡灌洗液中 CA72-4 和 CA19-9 诊断肺癌的价值研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(6): 653-657.
- [30] 李星辰. 伴随 CA19-9 升高的非小细胞肺癌临床特征与预后分析[D]: [硕士学位论文]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
- [31] 中华医学会检验医学分会肿瘤标志物专家委员会. 肿瘤标志物临床检测的基本原则[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 35(2): 103-105.
- [32] Li, Y., Tian, X., Gao, L., et al. (2019) Clinical Significance of Circulating Tumor Cells and Tumor Markers in the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancer Medicine*, **8**, 3782-3792. <https://doi.org/10.1002/cam4.2286>
- [33] 方高洁, 胡娟. 肿瘤标志物 CEA, SCCA, CYFRA21-1 联合 NSE 检测对肺癌的诊断价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(7): 1161-1163.
- [34] Fang, R., Zhu, Y., Khadka, V.S., et al. (2018) The Evaluation of Serum Biomarkers for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Diagnosis. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article 1710. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01710>
- [35] Li, Q. and Sang, S. (2020) Diagnostic Value and Clinical Significance of Combined Detection of Serum Markers CYFRA21-1, SCC Ag, NSE, CEA and ProGRP in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Clinical Laboratory*, **66**, 2189-2195. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.191243>
- [36] Jiang, Z.F., Wang, M. and Xu, J.L. (2018) Thymidine Kinase 1 Combined with CEA, CYFRA21-1 and NSE Improved Its Diagnostic Value for Lung Cancer. *Life Sciences*, **194**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.020>
- [37] Wang, X., Liao, X., Zhang, B., et al. (2021) An Electrochemical Immunosensor for the Detection of Carcinoembryonic Antigen Based on Au/gC₃N₄ NSs-Modified Electrode and CuCo/CNC as Signal Tag. *Microchimica Acta*, **188**, Article No. 408. <https://doi.org/10.1007/s00604-021-05013-7>
- [38] Wang, W.J., Tao, Z., Gu, W., et al. (2013) Clinical Observations on the Association between Diagnosis of Lung Cancer and Serum Tumor Markers in Combination. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **14**, 4369-4371. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.7.4369>
- [39] Bilgin, E., Dizdar, Y., Serilmez, M., et al. (2013) For Which Cancer Types Can Neuron-Specific Enolase Be Clinically Helpful in Turkish Patients? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **14**, 2541-2544. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.4.2541>
- [40] 张海生, 徐震. 血清 CA19-9、CA15-3、CEA、NES 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(12): 92-94.
- [41] Niklinski, J., Furman, M., Laudanski, J. and Kozlowski, M. (1992) Prognostic Value of Pretreatment CEA, SCC-Ag and CA 19-9 Levels in Sera of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, **1**, 401-406. <https://doi.org/10.1097/00008469-199210000-00002>
- [42] Chen, H., Fu, F., Zhao, Y., et al. (2021) The Prognostic Value of Preoperative Serum Tumor Markers in Non-Small Cell Lung Cancer Varies with Radiological Features and Histological Types. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 645159. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.645159>
- [43] 杨玲. 非小细胞肺癌患者血清中 CD8⁺ T 细胞, CEA 及 CA19-9 水平与肿瘤转移的相关性分析[J]. 江西医药, 2020, 55(2): 218-221.
- [44] 陈莉娜, 燕存子, 加孜那·托哈依. 生物分子标志物在肺癌中的研究进展[J]. 新疆医学, 2018, 48(10): 1131-1136.
- [45] Jiang, C., Zhao, M., Hou, S., et al. (2022) The Indicative Value of Serum Tumor Markers for Metastasis and Stage of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*, **14**, Article 5064. <https://doi.org/10.3390/cancers14205064>
- [46] 杨园园, 史萍. 血清肿瘤标志物水平与非小细胞肺癌患者脑转移的相关性[J]. 河南医学研究, 2021, 30(4): 668-670.
- [47] 孙建超, 赵金鹏. 非小细胞肺癌患者化疗前后血清 CA19-9 和肿瘤异常蛋白水平变化及意义[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(6): 1017-1018.
- [48] Yamada, T., Nakanishi, Y., Okamura, K., et al. (2018) Impact of Serum Carbohydrate Antigen 19-9 Level on Prognosis and Prediction of Lymph Node Metastasis in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **33**, 1626-1633. <https://doi.org/10.1111/jgh.14124>